

Vaccination antigrippale et immunodépression : données d'efficacité

Pierre Loulergue
CIC de Vaccinologie Cochin-Pasteur

-

4^e journée Jean-Gérard Guillet
7 avril 2011

Efficacité

- Données disponibles essentiellement sur l'immunogénicité du vaccin
- Efficacité clinique ?
- Peu d'études, extrapolation difficile, groupes de patients souvent hétérogènes

Vaccination antigrippale et infection à VIH

- Important avant les HAART
- Diminution avec l'arrivée des HAART, mais toujours sur-risque d'hospitalisation
- Vaccin recommandé annuellement

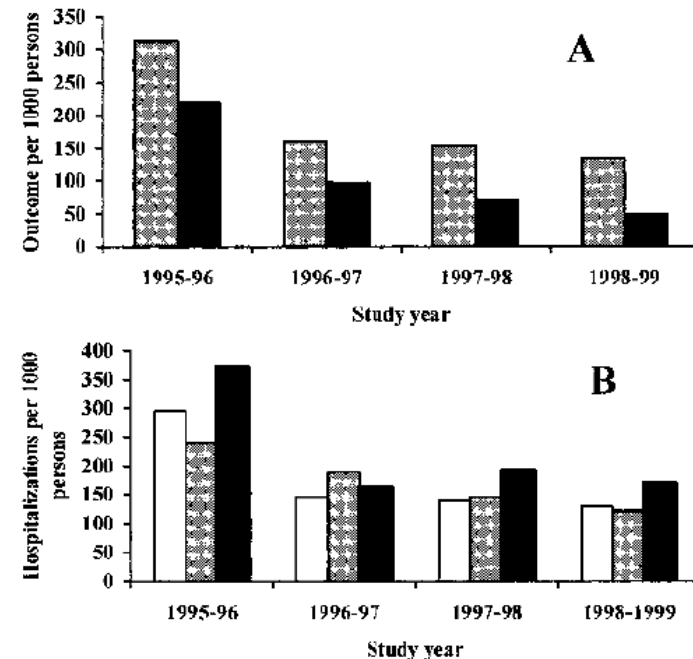
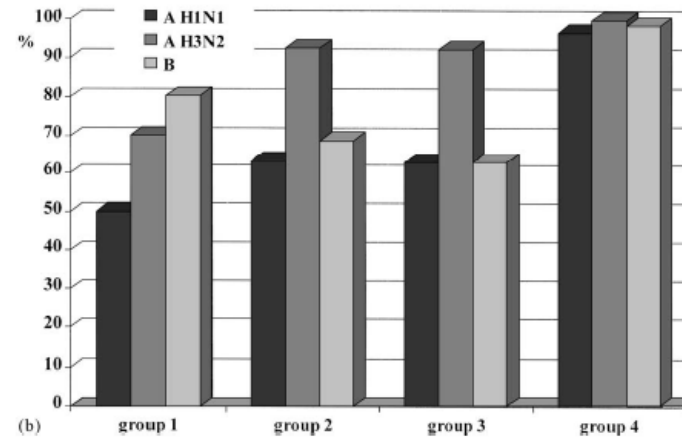


FIGURE 1. Rates of study outcomes in HIV-infected patients aged 15 to 50 years enrolled in the Tennessee Medicaid program from 1995 through 1999. A, Acute cardiopulmonary hospitalization rates (shaded area) and death rates (black area) are shown by study year. B, Acute cardiopulmonary hospitalization rates are shown by season: summer (white area), respiratory syncytial virus (RSV) (shaded area), and influenza (black area).

Facteurs associés à l'efficacité vaccinale

- Effet du taux de CD4 incertain
- Initialement retrouvé, mais époque pré-HAART ou avec une faible proportion de patients sous HAART



Zanetti AR et al. Vaccine 2002

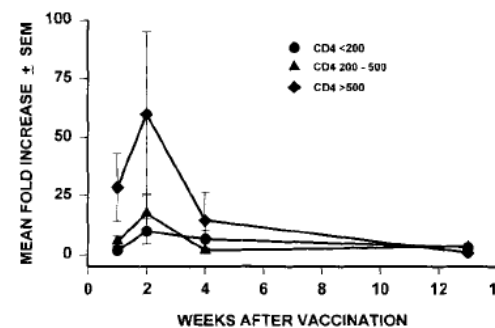


Figure 2. Tempo of plasma viremia by CD4 group. The mean fold increase in plasma HIV-1 RNA copy number at weeks 1, 2, 4, and 13 after influenza vaccination is shown. Bars indicate SEM.

Staprans SI et al. J Exp Med 1995

Facteurs associés à l'efficacité vaccinale

- Effet du niveau de CD4 moins clair dans les études récentes
- Effet de la charge virale ++

Factor	Protective anti-HA antibody titers against		P
	≤2 strains	3 strains	
Absolute CD4 cell count, cells/ μ L	437.5 \pm 234.8	495.9 \pm 237.1	.1
Nadir of absolute CD4 cell count, cells/ μ L	234.9 \pm 199.4	202.6 \pm 151.9	.3
Time since nadir of absolute CD4 cell count, days	1789 \pm 4491	1580 \pm 1279	.7
Patients with CD4 cell counts			.02
\geq 200 cells/ μ L	62/74 (83.8)	55/57 (96.5)	
<200 cells/ μ L	12/74 (16.2)	2/57 (3.5)	
Time since CD4 cell count \geq 200 cells/ μ L, years	2.2 \pm 3.7	5.4 \pm 3.7	.1
Relative CD4 cell count, %	23.5 \pm 9.3	26.0 \pm 7.9	.1
CD4/CD8 cell count ratio, median (range)	0.46 (0.1–2.0)	0.5 (0.1–2.1)	.1
Patients with CD4 cell percentage of >14%	64/74 (86.5)	54/57 (94.7)	.04
Time since CD4 cells >14%, median years (range)	3.7 (0.1–14.7)	3.9 (0.1–15.6)	.8
Patients who received HAART	53/74 (71.6)	48/57 (84.2)	.04
Plasma log ₁₀ HIV RNA at time of vaccination, median (range)	3.5 (0–11.2)	1.6 (0–11.8)	.006

Effet du vaccin sur l'infection à VIH

- Analyse rétrospective sur les années 1990 aux USA : pas de variation des CD4 ou de la CV dans les 12 mois qui suivent la vaccination (Sullivan *PS et al. AIDS 2000*)
- Analyse prospective sur 3 saisons grippales : pas de variation significative des CD4 et/ou de la CV

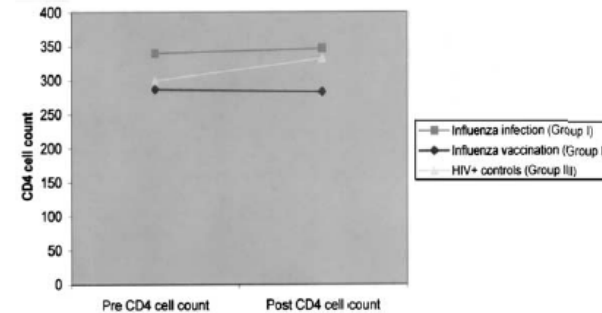


Fig. 1. CD4 cell counts obtained prior to and following either infection (Group I), vaccination (Group II) or controls (Group III).

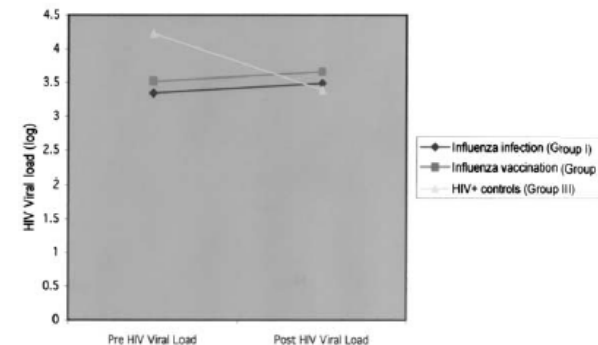
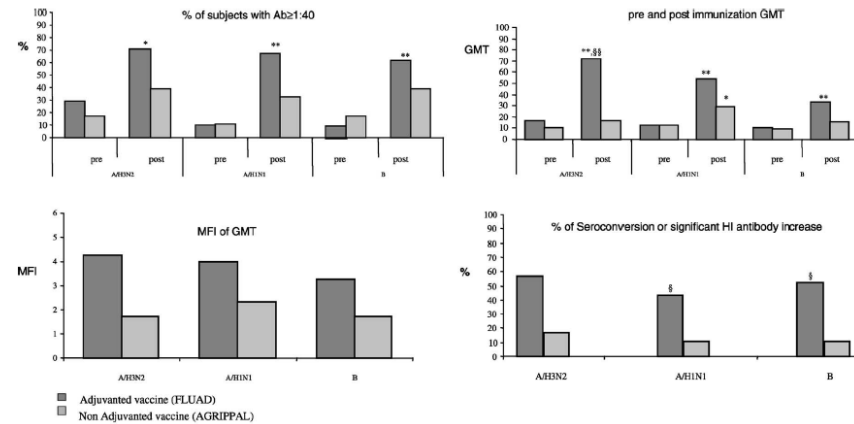


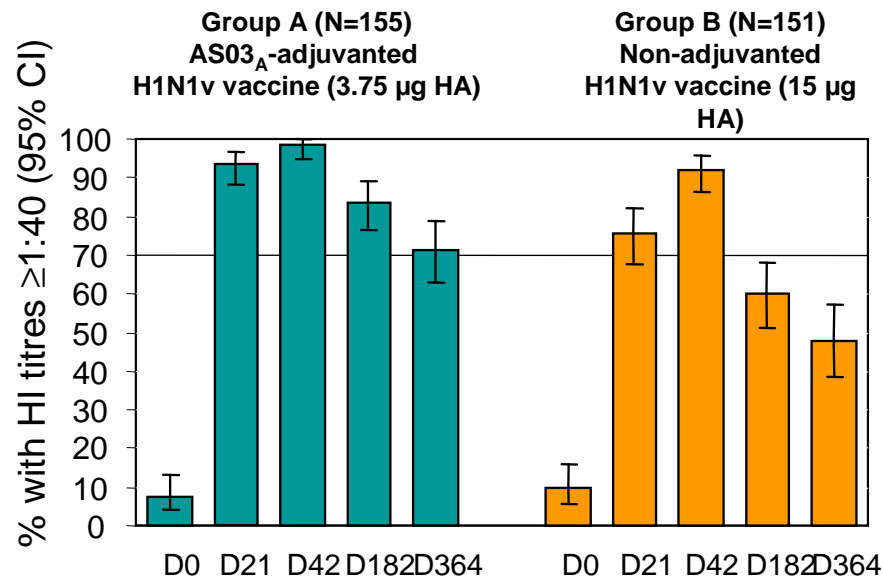
Fig. 2. HIV viral load obtained prior to and following either infection (Group I), vaccination (Group II) or controls (Group III).

Efficacité des vaccins adjuvantés

- 1^e données avec le MF59, meilleure immunogénicité, bonne tolérance



Iorio AM et al. Vaccine 2003

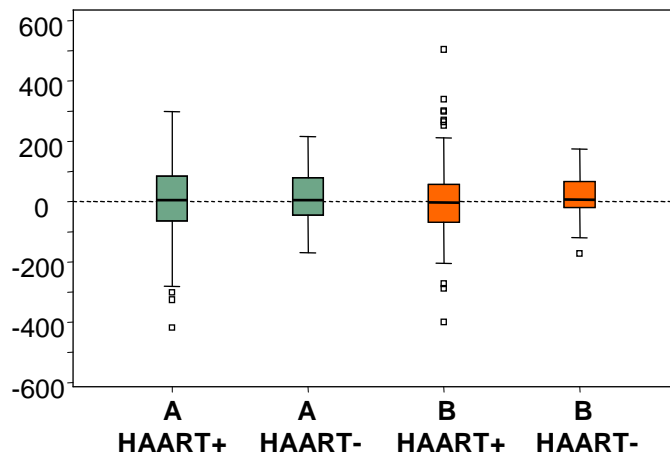


- HIFLUVAC : adjuvant AS03 + souche H1N1v 2009

Hifluvac ANRS 151

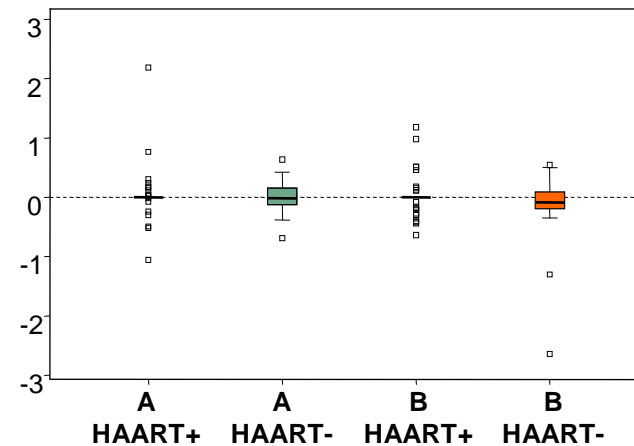
- Pas d'effet d'un vaccin adjuvanté sur CD4 et CV

N	115	35	110	33
Médiane	5	5	-3	7
Min	-418	-169	-399	-172
Max	299	216	505	174



Variation des CD4 à J 21

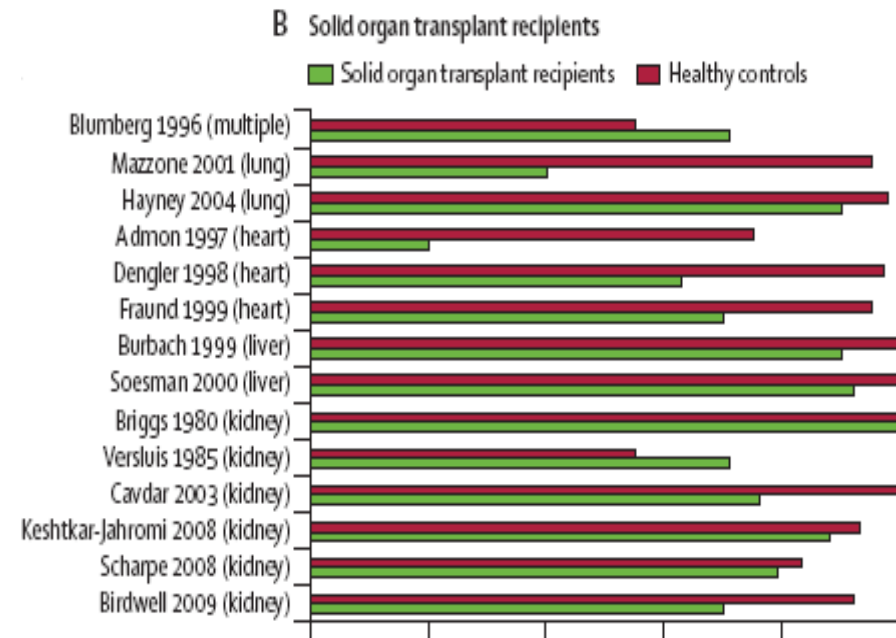
N	115	35	110	32
Médiane	0	-0.017	0	-0.086
Min	-1.05	-0.69	-0.64	-2.64
Max	2.18	0.63	1.17	0.54



Variation de la charge virale VIH
(log₁₀ cp/mL)
à J 21

Vaccination antigrippale et transplantation d'organes solides

- La grippe atteint plus fréquemment les greffés de poumons
(Vilchez RA et al. Am J Transplant 2002)
- Impliquée dans le rejet de greffe (reins, poumons)
- Immunogénicité du vaccin très variable selon les études



Kunisaki KM et al. LID 2009

Rôle des immunosuppresseurs

- Mycophenolate mofetil associé à la diminution d'immunogénicité la plus importante
- Diminution moindre avec l'azathioprine (*Keshtar-Jahromi M et al. Am J Nephrol 2008*)
- Bonne réponse vaccinale de patients sous sirolimus et inhibiteurs de la calcineurine (*Willcocks LC et al. Am J Transplant 2007*)

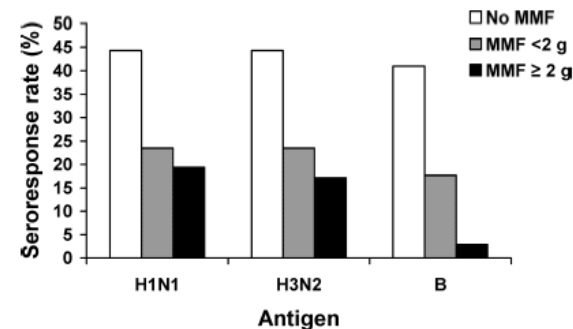


Figure 1: Seroresponse rates to influenza vaccination in sub-groups according to the daily dose of MMF: no MMF, <2 g MMF and ≥2 g MMF.

Table 5: Factors associated with seroresponse in RTR: multivariate regression analysis

	Factor [§]	OR	CI	p
H1N1	SP0	2.396	1.091–5.259	0.0294
	MMF	2.641	1.315–5.303	0.0063
H3N2	SP0	4.463	2.041–9.763	0.0002
	MMF	2.742	1.305–5.763	0.0078
B	SP0	3.371	1.503–7.564	0.0032
	MMF	4.967	2.226–11.085	<0.0001

[§]No versus yes.

SP0 = baseline seroprotection; MMF = mycophenolate mofetil.

Intérêt du vaccin intradermique ?

- Etude lyonnaise sur 67 transplantés rénaux
- Vaccin Intenza® de Sanofi Pasteur
- Amélioration de l'immunogénicité

Table 2
Hemagglutinin inhibition antibody response before and 21 days after influenza vaccination.

CHMP criteria ^a	Vaccine strain; administration route						
	A/H1N1 (15 µg HA) ^b		A/H3N2 (15 µg HA) ^c		B (15 µg HA) ^d		
	ID (n=31)	IM (n=31)	ID (n=31)	IM (n=31)	ID (n=31)	IM (n=31)	
Before vaccination (Day 0)							
GMT (CI95%)	-	30.9 (18.9; 50.6)	23.1 (13.5; 39.7)	10.9 (0.8; 21.4)	10.8 (8.66; 13.5)	24.7 (18.5; 33.0)	23.4 (16.1-33.9)
Seroprotection rate: n (%)	-	15 (48%) (30.2; 66.9)	13 (42%) (24.5; 60.9)	2 (6%) (0.8; 21.4)	1 (3%) (0.1; 16.7)	9 (29%) (14.2; 48.0)	10 (32%) (16.7; 51.4)
After vaccination (Day 21)							
GMT (CI95%)	-	95.7 (55.1; 166)	44.7 (24.3; 82.4)	38.3 (25.0; 58.5)	25.3 (15.8; 40.4)	48.4 (34.7; 67.4)	41.4 (27.8; 61.4)
GMTR (CI95%)	>2.5	3.09 (2.17; 4.40)	1.93 (1.30; 2.88)	3.50 (2.29; 5.34)	2.34 (1.56; 3.51)	1.96 (1.57; 2.44)	1.77 (1.38; 2.27)
Seroprotection rate: n (%)	>70%	22 (71%) (52.0; 85.8)	16 (52%) (33.1; 69.8)	16 (52%) (33.1; 69.8)	11 (36%) (19.2; 54.6)	22 (71%) (52.0; 85.8)	19 (61%) (7.5; 37.5)
Seroconversion rate: n (%)	>40%	11 (35%) (19.2; 54.6)	6 (19%) (7.5; 37.5)	11 (35%) (19.2; 54.6)	6 (19%) (7.5; 37.5)	6 (19%) (7.5; 37.5)	6 (19%) (7.5; 37.5)

^a European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) required result for immunogenicity for healthy adults aged <60 years in annual clinical trials (with at least 50 subjects required). Numbers in parentheses indicate 95% confidence intervals. GMT: geometric mean titer; GMTR: geometric mean titer ratio between post- and pre-vaccination titers.

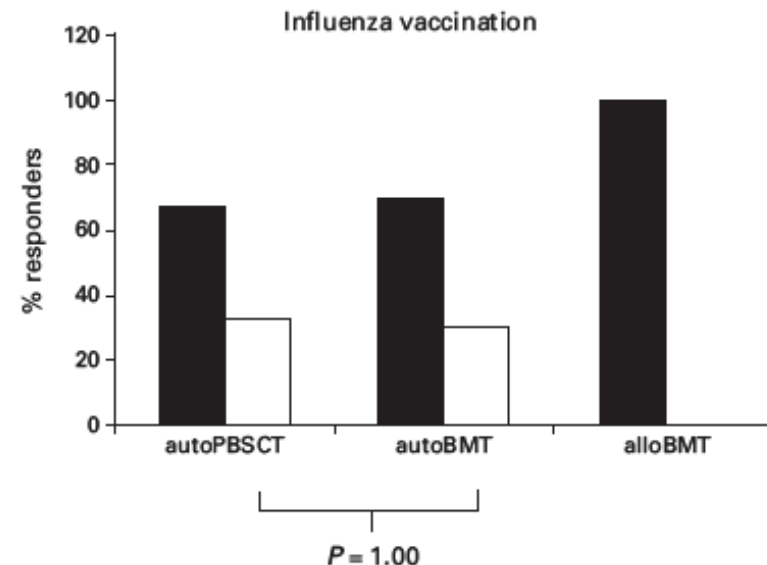
^b A/H1N1 2006-2007: New Caledonia/20/99-like strain; 2007-2008: Solomon Islands/3/2006-like strain.

^c A/H3N2 2006-2007 and 2007-2008: Wisconsin/67/2005-like strain.

^d B 2006-2007 and 2007-2008: Malaysia/2506/2004-like strain.

Vaccination antigrippale et greffe de moëlle osseuse

- Grippe pas plus fréquente chez les HSCT (0.2-2.8%) (*Nichols WG et al. CID 2004*)
- Pas de sur-risque si allogreffe ou si GVHD
- Taux de mortalité élevé (23%) (*Ljungman P Biol BMT 2001*)
- Réponse au vaccin très altérée, surtout si allogreffe



Gandhi MK et al. BMT 2001

Vaccination antigrippale et greffe de moëlle osseuse

- Importance du timing après greffe :
 - 0% de réponse dans les 6 premiers mois après allogreffe
 - 13% dans les 7-24 mois post-greffe
 - 64-71% après 2 ans

(Engelhard D et al. BMT 1993)
- Recommandations : vaccination annuelle à au moins 6 mois de distance de la greffe (IDSA, Am Soc BMT)

Vaccination antigrippale et corticothérapie

- Prédiposition aux infections : risque pour grippe ?
- Diminue l'immunogénicité du vaccin, mais corticoïdes souvent associés à d'autres immunosuppresseurs
- Pas d'impact du vaccin sur la maladie de fond

Table 3 Efficacy of influenza vaccination: seroconversions or fourfold titre rises

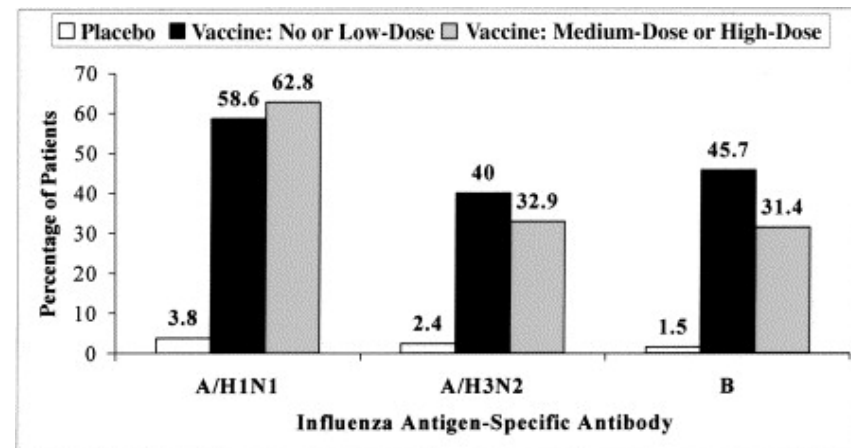
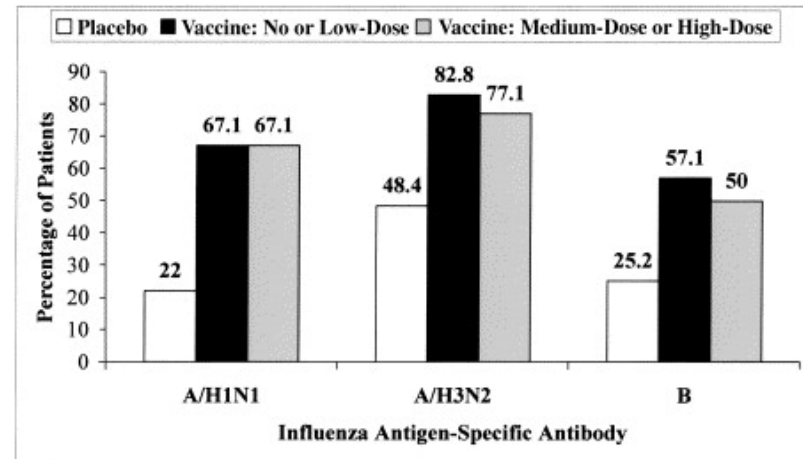
	SLE (n = 56)	Healthy controls (n = 17)	p Value
A/H1N1	24 (43%)	16 (94%)	<0.001
A/H3N2	22 (39%)	15 (88%)	0.001
B/Hong Kong	23 (41%)	12 (71%)	0.051

Fisher's exact test was used for all variables.

SLE, systemic lupus erythematosus.

Vaccination antigrippale et corticothérapie

- Pas de diminution de l'immunogénicité en cas de prise de corticoïdes inhalés (même à fortes doses)
- Idem avec vaccin adjuvanté MF59 chez les sujets de plus de 60 ans (de Roux A et al. Vaccine 2006)



Vaccination antigrippale et maladies auto-immunes

- Etude MAIVAX (L.Guillevin)
 - Vaccination saisonnière +/- H1N1 chez 174 pts atteints de maladies auto-immunes ou vascularites
 - Taux de séroprotection 79.1% et taux de séroconversion 46% après vaccin saisonnier
 - Bonne tolérance : 2 poussées post-immunisation (polyneuropathie chez un pt Churg-Strauss, arthromyalgies chez un pt sclérodermique)

Population pédiatrique sous immunosuppresseurs

- Etude grecque (1999-2000)
- 70 enfants (arthrites juvéniles et lupus) de 4 à 17 ans
- Bonne tolérance (pas de poussées)
- Taux de séroprotection
 - H1N1 : 97.14%
 - H3N2 : 100%
 - B : 80%
- Pas de différence en fonction du traitement de fond (corticoïdes +/- immunosuppresseurs)

Vaccination antigrippale et cancer

- Taux de mortalité des infections associées à la grippe chez les pts atteints de cancer élevée (~9%) (*Cooksley CD et al. Cancer 2005*)
- Risque de retarder les cures de chimiothérapie et désorganiser la prise en charge oncologique
- Recommandation de vaccination antigrippale annuelle chez les patients sous chimiothérapie (*Fiore AE et al. MMWR 2007*), pas de consensus sur la période à laquelle il faut vacciner

Vaccination antigrippale et cancer

- Taux de couverture vaccinale faible : ~25-30% (Fiore AE et al. MMWR 2007; Loulberg P et al. Ann Oncol 2008)
- Immunogénicité du vaccin ?
 - Résultats très variables, globalement entre 20 et 60% de séroprotection (Pollyea et al. JCO 2010)
 - Populations étudiées très hétérogènes (âge, type de cancer, type de chimiothérapie)
 - Immunogénicité proche de l'adulte sain si pas de chimio

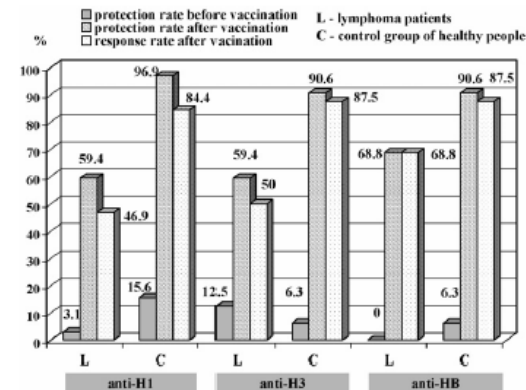


Fig. 3. Protection rates and response rates before and after vaccination against influenza in patients with non-Hodgkin lymphoma.

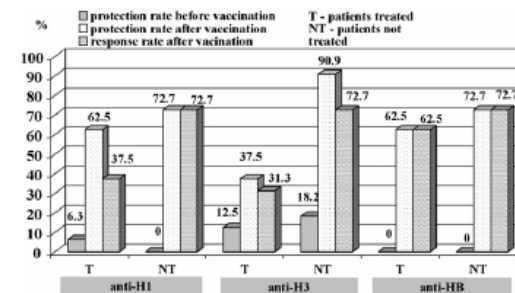


Fig. 4. Protection rates and response rates before and after vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with immunosuppressive drugs (T) and not treated with immunosuppressive drugs (NT).

Vaccination antigrippale saisonnière et cancer

- Etude Flutaxo (P Loulergue, O Launay, J Alexandre)
- 25 patients sous docetaxel (Taxotère®) : 13 cancers du sein, 12 cancers de prostate
- Vaccination le jour de la cure, évaluation à J21
- Faible taux de séroconversion
- Pas d'effet des corticoïdes

	A/H1/Solomon Islands/3/06	A/H3/Wisconsin/67/05	B/Malaysia/2506/04
Pre-vaccination at day 0			
Number of tested patients	25	25	25
Geometric mean titer (95% CI)	358 (284.1–451.1)	185.6 (125.7–274.1)	195.4 (151.9–251.5)
Post-dose 1 at day 21			
Number of tested patients	24	24	24
Geometric mean titer (95% CI)	794.4 (609.4–1036)	257.2 (169.3–390.5)	315.2 (221.40–448.9)
Seroconversion rate, n (%) (95% CI)	7 (29) (23.1–33.3)	2 (8) (7.7–8.3)	4 (17) (7.7–25)
Seroconversion factor (95% CI)	2.16 (2.10–2.22)	1.3 (1.26–1.34)	1.58 (1.45–1.73)

Loulergue P et al. Br J Cancer 2011, in press

Quand vacciner ?

- Une seule étude prospective (*Ortbals DW et al. Ann Intern Med* 1977)
- 42 patients, vaccination pendant une cure ou entre 2 cures (nadir de leucocytes)
- Population hétérogène, utilisation d'un vaccin à virus entier

Table 5. Relation between Response* to Influenza Vaccine and Chemotherapy Schedule

	Schedule A	Schedule B	No Chemotherapy	Totals
Patients, no.	22	14	6	42
Lymphoreticular tumor patients, no. (%)†	6/13 (46)	3/3 (100)	5/5 (100)	14/21 (67)
Solid tumor patients, no. (%)‡	5/9 (56)	10/11 (91)	1/1 (100)	16/21 (76)
Preimmunization GMT‡	11.0	11.0	16.8	11.8
Postimmunization GMT‡	44.0	92.8	142.5	66.7

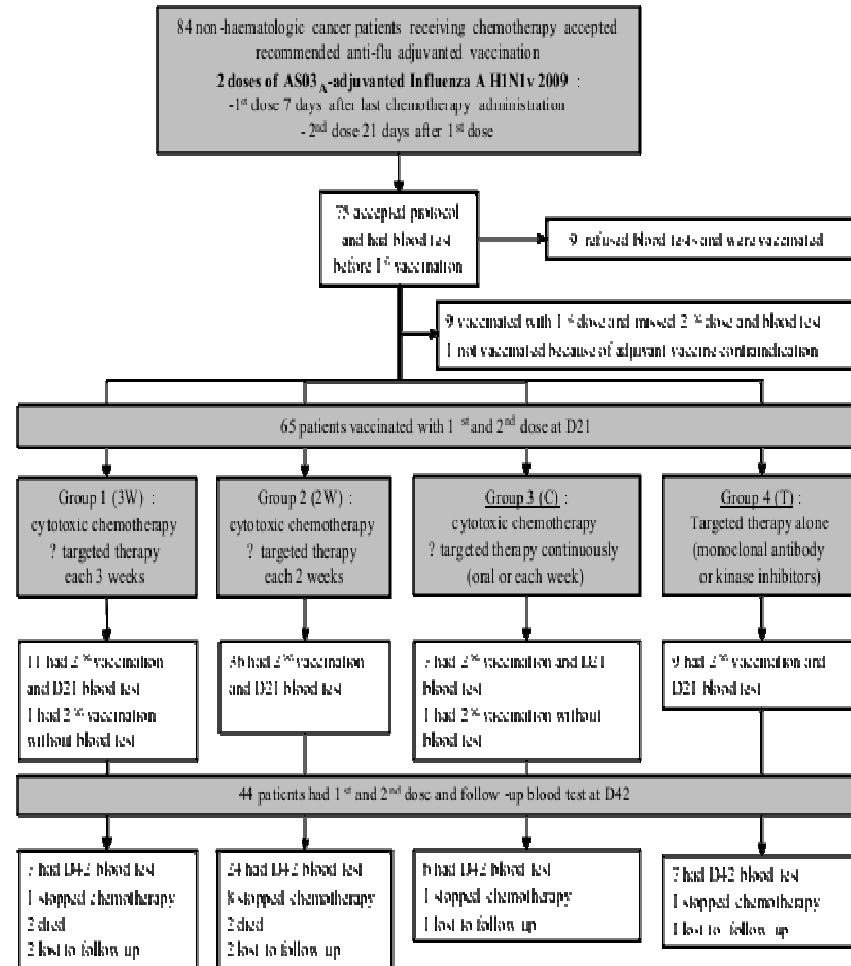
* Fourfold or greater increase in hemagglutination-inhibition antibody titer.

† No. with seroconversion/no. studied (%).

‡ GMT = geometric mean titer.

Vaccination antigrippale H1N1v et cancer

- Etude Vacance (P Loulergue, O Launay, C Tournigand)
- Vaccin Pandemrix® souche H1N1v 2009 + adjuvant AS03
- 75 patients inclus
- 4 groupes selon la périodicité de la chimiothérapie



Etude VACANCE : Etude évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antigrippal A (H1N1)v adjuvanté chez des patients ayant un cancer, en cours de chimiothérapie

- **Objectif principal** : évaluer l'immunogénicité à J21 et J42 d'un schéma vaccinal antigrippal A(H1N1)v adjuvanté à deux injections (J0 et J21) chez des patients ayant un cancer sous chimiothérapie
- **Population cible** : patients recevant une chimiothérapie pour un cancer solide
 - **groupe traitement cytotoxique**
 - *sous groupe 0* : chimio tous les 21 j (1^{ère} vaccination à J7 de la cure)
 - *sous groupe 1* : chimio tous les 14 j (1^{ère} vaccination à J7 de la cure)
 - *sous groupe 2* : chimio tous les 7 j ou en continu
 - **groupe thérapie ciblée**
 - *sous groupe 3* : tout patient traité par Ac monoclonaux ou inhibiteurs de tyrosine kinase, quelle que soit la fréquence, en monothérapie
- **Méthodologie** : essai ouvert multicentrique prospectif, sans insu de traitement
- **Produit(s) à l'étude** : Pandemrix* commercialisé par GSK, vaccin anti A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes adjuvanté par l'AS03 (squalène (10,69 milligrammes), DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et polysorbate 80 (4,86 milligrammes) par voie intramusculaire
- Inclusions entre le 04/12/2009 et le 22/01/2010 : **65 patients**
- **Répartition par groupes** : Groupe 0 : 12 (19%), Groupe 1 : 36 (56%), Groupe 2 : 8 (11%), Groupe 3 : 9 (14%)
- **Perdus de vue** : 2 à J21 et 21 à J42 dont 3 décès, 12 rémissions complètes

Etude VACANCE : Etude évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin antigrippal A (H1N1)v adjuvanté chez des patients ayant un cancer, en cours de chimiothérapie

- **Caractéristiques des patients** : âge moyen 64.6±10 ans, 51% d'hommes, 75% avaient des métastases, 69% étaient en 1^{ère} ou 2^e ligne de traitement
- **Résultats d'immunogénicité** :

	J0 N=65	J21 N=63	J42 N=44
Séroprotection n (%)	3 (4.6)	30 (48)	32 (73)
Séroconversion n (%)		28 (45)	32 (73)
GMT (titre±SD)	8.45±1.89	40.48±3.77	74.05±3.35
Facteur de séroconversion		4.71±3.77	8.45±3.94

- **Facteurs influençant la réponse immunitaire** :
 - La séroconversion à J21 est significativement associée au groupe de traitement en analyse uni et multivariée, y compris après ajustement sur le sexe et l'âge. Les groupes recevant une thérapie ciblée ou une chimiothérapie hebdomadaire ou en continu répondent mieux que les 2 autres
 - La séroconversion à J42 est significativement associée à l'âge (> ou < à 65 ans)

Vaccination antigrippale en hémato-oncologie pédiatrique

- Bonne tolérance du vaccin
- Données contradictoires (études anciennes)
- Effet de la chimiothérapie +++

TABLE II. Increase of Antibody Titer (HI) to H1N1 After Vaccination

Characteristics	Protective titer rate analysis			Response rate analysis		
	n	Patients with HI \geq 40 (%)	P-value	n	Patients with fourfold rise (%)	P-value
Total	32	71.9	—	40	65.0	—
Diagnosis						
Hematological Malignancies	23	73.9	0.685	30	63.3	1.000
Solid tumors	9	66.7		10	70.0	
Age (year) ^a						
\leq 6	20	90.0	1.000	22	63.6	0.554
$>$ 6	12	75.5		18	66.7	
Chemotherapy						
On therapy	12	41.7	0.006	16	37.5	0.004
Off therapy	20	90.0		24	83.3	
WBC ($\times 10^3$) ^b						
\leq 5000	15	60.0	0.243	21	57.1	0.223
$>$ 5000	17	82.4		19	73.7	
IgG (mg/dl) ^a						
\leq 690	14	42.9	0.001	19	47.4	0.046
$>$ 690	18	94.4		21	81.0	

^aDivided into two groups according to the median value of 44 patients entering this study.

TABLE III. Increase of Antibody Titer (HI) to H3N2 After Vaccination

Characteristics	Protective titer rate analysis			Response rate analysis		
	n	Patients with HI \geq 40 (%)	P-value	n	Patients with fourfold rise (%)	p-value
Total	20	60.0	—	40	40.0	—
Diagnosis						
Hematological Malignancies	15	66.7	0.347	30	40.0	1.000
Solid tumors	5	40.0		10	40.0	
Age (year) ^a						
\leq 6	12	58.3	1.000	22	45.5	0.326
$>$ 6	8	62.5		18	33.3	
Chemotherapy						
On therapy	8	25.0	0.019	16	25.0	0.105
Off therapy	12	83.3		24	50.0	
WBC ($\times 10^3$) ^b						
\leq 5000	8	37.5	0.168	20	30.0	0.167
$>$ 5000	12	75.0		20	50.0	
IgG (mg/dl) ^a						
\leq 690	12	50.0	0.373	19	42.1	0.632
$>$ 690	8	75.0		21	38.1	

^aDivided into two groups according to the median value of 44 patients entering this study.

Efficacité du vaccin en hématologie pédiatrique

- Peu d'efficacité clinique du vaccin dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement
- Vacciner avant le début du traitement idéalement, ou > 6 mois après l'arrêt

Impact of influenza-like illness in oncohematological children.

	Oncohematological patients not vaccinated against influenza (n=91)		Healthy controls not vaccinated against influenza (n=91)
	Off therapy <6 months (n=46)	Off therapy 6–24 months (n=45)	
N with at least one URTI (%)	42 (91.3) ^{a,c}	24 (53.3)	39 (42.9)
Mean n of URTIs ± SD	2.73 ± 1.49 ^{a,c}	0.69 ± 0.73	0.47 ± 0.67
N with at least one LRTI (%)	15 (32.6) ^{b,d}	5 (11.1)	7 (7.7)
Mean n of LRTIs ± SD	0.67 ± 0.76 ^{b,d}	0.17 ± 0.44	0.10 ± 0.33
N with at least one infection other than ILI (%)	24 (52.2) ^{b,d}	9 (20.0)	9 (9.9)
Mean n of infections other than ILIs ± SD	0.84 ± 0.96 ^{b,d}	0.26 ± 0.88	0.15 ± 0.79
N with at least one hospitalisation (%)	36 (81.8) ^{a,c}	12 (26.7) ^c	1 (1.1)
Mean n of days with fever ± SD	4.74 ± 1.96 ^{a,c}	1.66 ± 1.99	1.10 ± 1.99
Mean n of antibiotic courses ± SD	3.55 ± 2.55 ^{a,c}	1.02 ± 0.93 ^d	0.34 ± 0.76
Mean n of days lost from school ± SD	9.43 ± 3.69 ^{a,c}	3.08 ± 2.01 ^d	1.40 ± 1.33

URTI, upper respiratory tract infection; LRTI, lower respiratory tract infection; ILI, influenza-like illness; SD, standard deviation; ^ap < 0.0001 and ^bp < 0.05 vs oncohematological patients off therapy for 6–24 months; ^cp < 0.0001 and ^dp < 0.05 vs healthy controls.

Conclusion

- Immunogénicité liée au niveau d'immunosuppression (traitements immunosuppresseurs, infection VIH non contrôlée)
- Tous les immunosuppresseurs ne sont pas égaux (chimiothérapies cytotoxiques, MMF). Effet des corticoïdes seuls probablement peu important
- Intérêt de la vaccination (même si manque d'essais d'efficacité clinique)
- Développer de nouvelles pistes pour améliorer l'immunogénicité du vaccin antigrippal inactivé

