



- Vaccination et cancer du poumon >

J. Gaillat (Annecy)

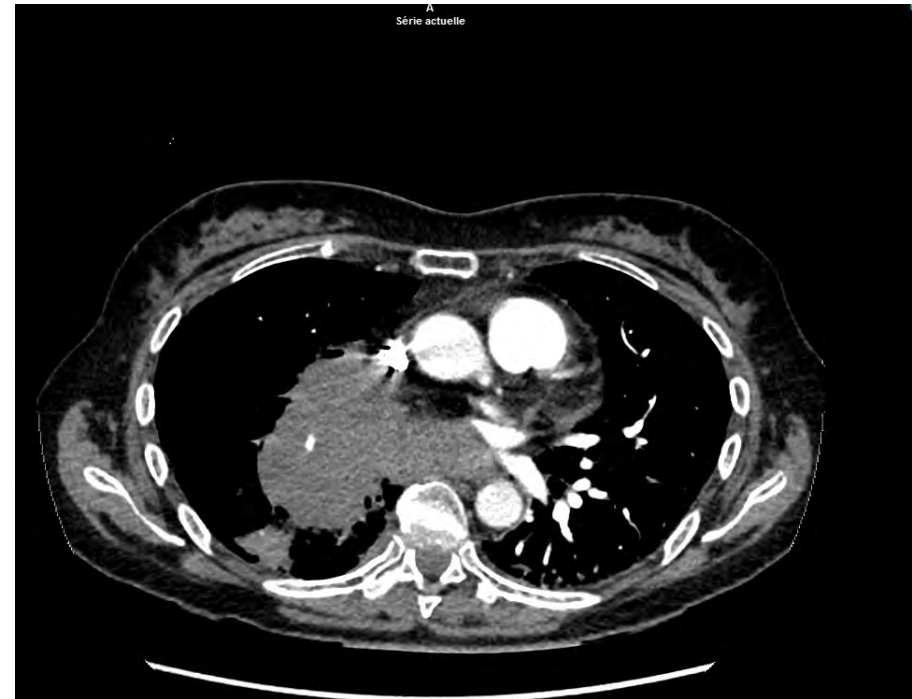


Liens d'intérêt au cours des 3 dernières années

- **Recherche clinique / travaux scientifiques** : Sanofi Aventis Pasteur, Wyeth-Pfizer
- **Consultant** : Sanofi Aventis pasteur MSD, Pfizer, MSD
- **Intérêts indirects (invitations à des congrès nationaux ou internationaux)** : Gilead, BMS, Pfizer, Sanofi Aventis Pasteur, Janssen

Cas clinique

- Mme Y 63 ans,
- Diagnostic anaplasique petites cellules
- 1ere ligne de chimiothérapie
Cisplatine, étoposide



Cas #1

- Quelles sont les maladies qui selon vous justifient chez elle d'être prévenues par un vaccin :
 - 1) grippe
 - 2) dTPCa
 - 3) méningite à méningocoque
 - 4) Zona
 - 5) pneumocoque

Grippe et cancer

- Taux d'hospitalisation X4 /population générale
Cooksely Cancer 2015; 104:618-28
- Mortalité X 10/Population générale
Youssuf Clin Inf Dis 1997;24 : 1095-99
- Plus de complications pulmonaires et de ventilation assistée, portage viral prolongé et plus de virus résistants aux inhibiteurs de neuraminidase, et des tableaux cliniques moins typiques de grippe
Memoli Clinical Infectious Diseases 2014;58(2):214–24

Cancer du poumon et risque de pneumonie

- Accroissement par un facteur 5 du risque de survenue d'une pneumonie avec un cancer du poumon

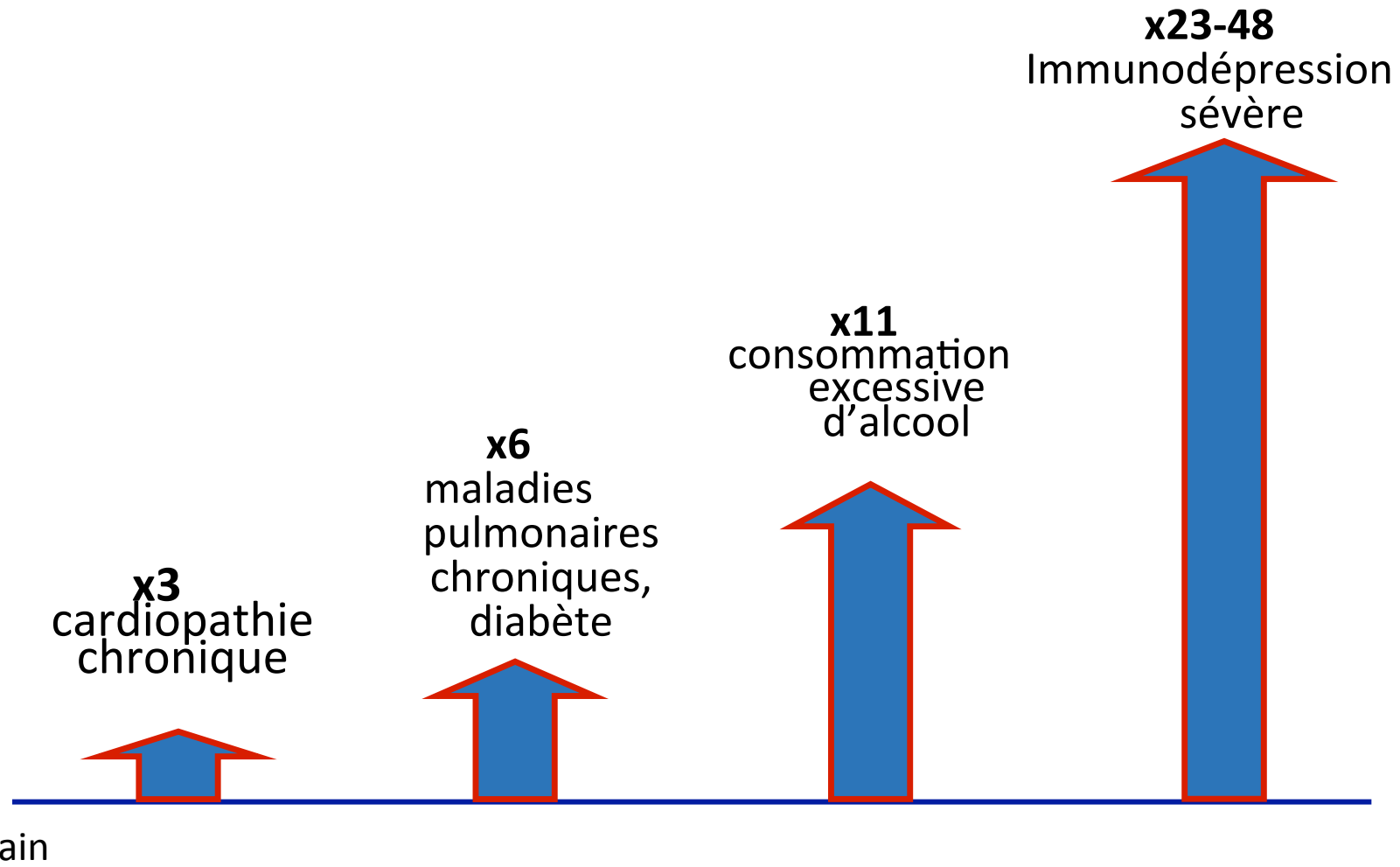
Vinogradova Y, et al. Br J Gen Pract 2009;59: e329–38)

- D'un facteur 6 à 8 chez des patients recevant une chimiothérapie

Chiou WE et al Medicine 2015; 26

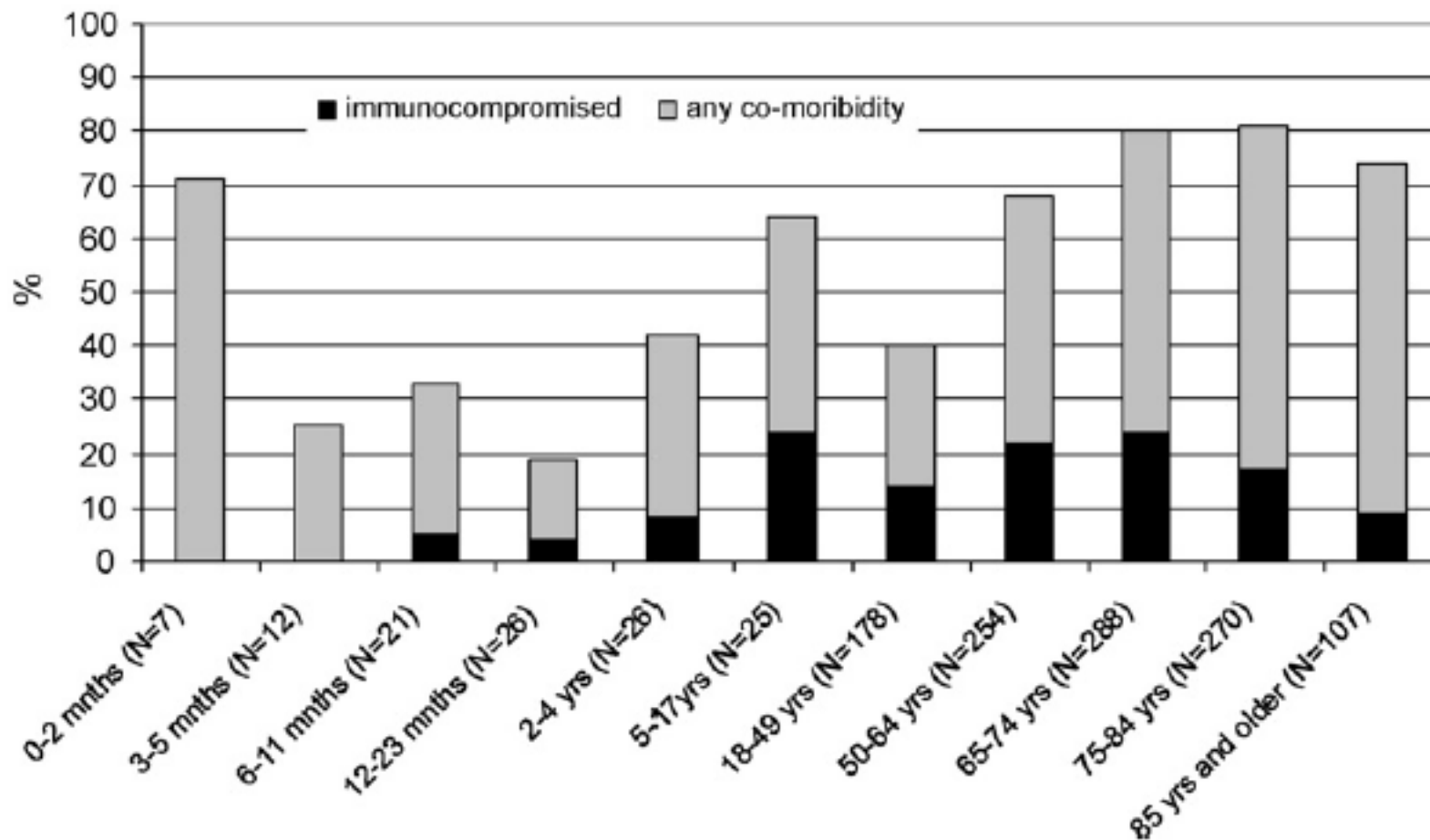
- OR : 3.580 (1.018, 12.589) $p = 0.047$, de mourir d'une pneumonie chez un patient ayant été opéré d'un cancer du poumon (grippe et pneumocoque) Série de 1032 pneumonies toutes causes (Ishiguro Intern Med 52: 317-324, 2013)

comorbidités et risque d'infection invasive à pneumocoque



Kyaw et al J Infect Dis 2005;192:377–86.

comorbidités et immunodépressions au cours des infections invasives à pneumocoque aux Pays-Bas



Cancer/immunodépression et risque de mortalité par IIP

Mongardon *et al. Critical Care* 2012, **16**:R155
<http://ccforum.com/content/16/4/R155>

Page 4 of 9

Table 1 Baseline demographics and clinical characteristics of patients

	All patients n = 222	Survivors n = 158	Non-survivors n = 64	P
Demographic				
Age	60 (49-75)	59 (48-70)	67 (54-80)	0.003
Male gender, n (%)	146 (66)	96 (57)	50 (78)	0.014
Underlying conditions				
Tobacco use, n (%)	89 (40)	62 (37)	27 (42)	0.5
Alcohol abuse, n (%)	65 (29)	44 (26)	21 (33)	0.34
COPD, n (%)	57 (26)	36 (21)	21 (33)	0.08
Immunosuppressive treatment, n (%)	49 (22)	32 (19)	17 (26)	0.36
Cirrhosis, n (%)	14 (6)	5 (3)	9 (14)	0.002
Diabetes mellitus, n (%)	32 (14)	21 (12)	11 (17)	0.43
Chronic heart failure, n (%)	23 (10)	10 (6)	13 (20)	0.002
Chronic renal insufficiency, n (%)	12 (5)	6 (3)	6 (9)	0.1
Asplenia, n (%)	3 (1)	2 (1)	1 (2)	0.86
Systemic disease, n (%)	11 (5)	7 (4)	4 (6)	0.56
Cancer, n (%)	23 (10)	12 (7)	11 (17)	0.03
Long-term steroid therapy, n (%)	29 (13)	20 (12)	9 (14)	0.68

Zona et immunodépression



Zona gangréné
Cox. Prague medical report 2011;
112:44-49



Zona chez un leucémique

<http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/photo-copyright-rules.htm>

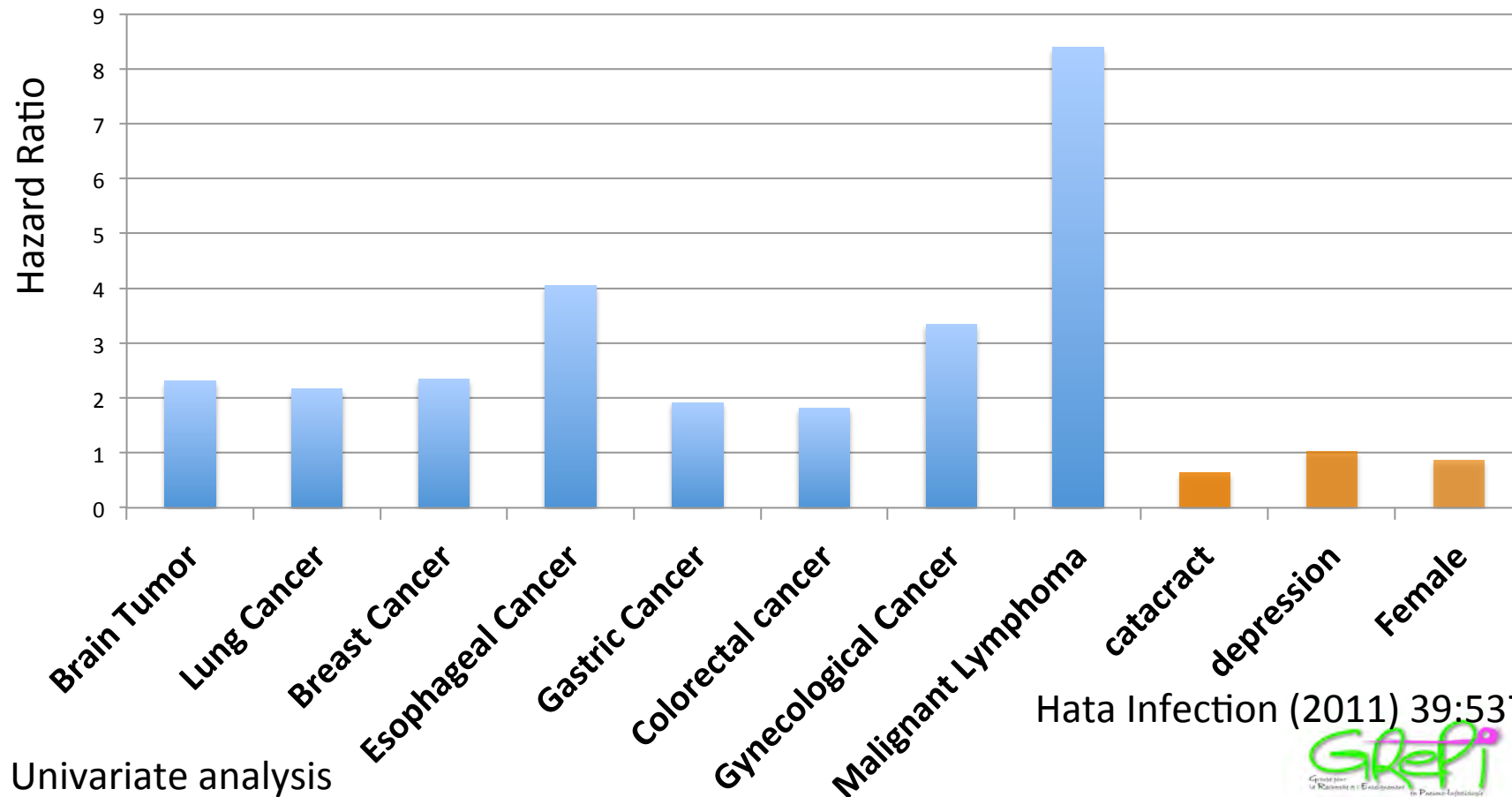
Cancer et Zona and HZ

- Kaiser Permanente Northern California 14670 ayant un cancer invasif entre 2001 et 2005
- incidence du Zona
 - 31/1,000 personne-année chez les patients souffrant d'une hémopathie maligne
 - 12/1,000 personne-année chez les patients ayant une tumeur solide
 - Le risque de survenue est 4.8 fois plus important [95% CI, 4.0-5.6] en cas d'hémopathie maligne et 1,9 (95% CI, 1.7-2.1) pour les tumeurs solides/population générale

Habel [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.](#) 2013 Jan;22(1):82-90. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0815. Epub 2012 Nov 1

Risque de Zona en fonction des maladies sous-jacentes

Etude à partir des données hospitalières administratives au Japon, 55 492 patients avec une pathologie spécifique sur 17 évaluées, 769 feront un zona



Recommandations françaises (2012 réévaluées décembre 2014)



Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques Recommandations

La vaccination des personnes atteintes d'une immunodépression congénitale ou acquise, et/ou aspléniques, présente des particularités qui justifient des recommandations spécifiques.

Afin de tenir compte des évolutions depuis la publication du premier rapport en 2012, le Haut Conseil de la santé publique a actualisé ses recommandations vaccinales en fonction des situations pour les adultes et pour les enfants : infection par le VIH, transplantation d'organe solide, greffes de cellules souches hématopoïétiques, traitement par chimiothérapie, asplénie ou hyposplénie, maladies auto-immunes ou inflammatoires chroniques, déficits immunitaires héréditaires.

Ces recommandations concernent les vaccinations du Calendrier vaccinal en vigueur et n'abordent pas les vaccins du voyageur.

Par ailleurs, le HCSP rappelle que la vaccination de l'entourage de ces patients, y compris du personnel soignant, constitue un élément majeur de la protection.

Ces recommandations ont notamment comme objectif d'améliorer la couverture vaccinale de ces populations à risque d'infections sévères, d'harmoniser les pratiques et in fine de diminuer la morbidité et la mortalité de ces patients.

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07^{SP}
www.hcsp.fr

Principes généraux de la vaccination

Principes généraux

Les vaccins recommandés pour les patients recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne sont les vaccins du calendrier vaccinal en vigueur. De plus, sont spécifiquement recommandées, les vaccinations contre : la grippe et les infections invasives à pneumocoque.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en cours de chimiothérapie et pendant au moins six mois après l'arrêt de celle-ci.

Pour les vaccins du calendrier vaccinal, une dose de rappel doit être administrée trois à six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de définir la période durant laquelle la vaccination permettrait d'obtenir une protection vaccinale optimale.

Quand vacciner ? (recommandations IDSA 2013)

- La vaccination devrait être réalisée avant que la chimiothérapie si possible (recommandation forte sur des niveaux de preuves modérés)
- Un vaccin vivant doit être administré au moins 4 semaines avant la chimiothérapie (forte, faible) et doit être évité dans les 2 semaines qui suivent le début de la chimiothérapie (forte, faible).
- Les vaccins inactivés doivent être administrés dans un ≥ 2 semaines avant l'immunosuppression (forte, modérée).

Rubin et al CID 2014:58 (1 February)

Vaccination contre la grippe saisonnière

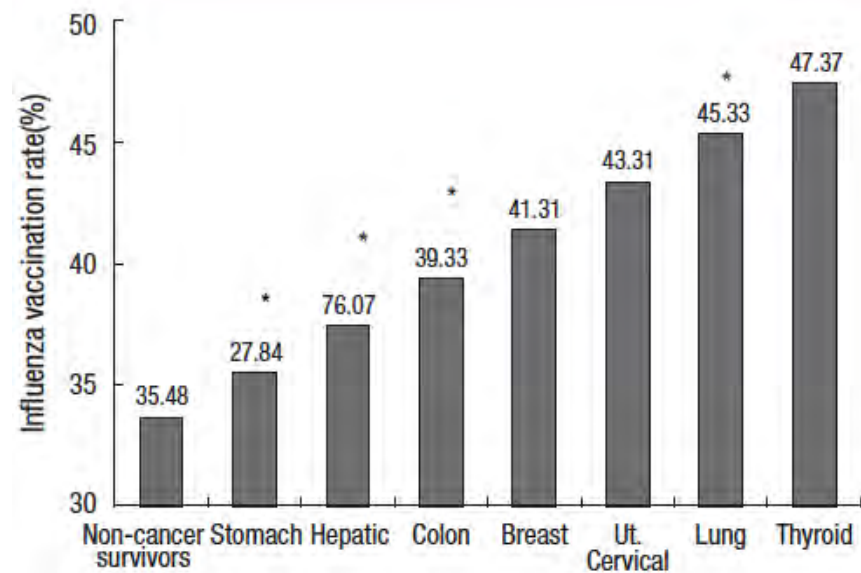
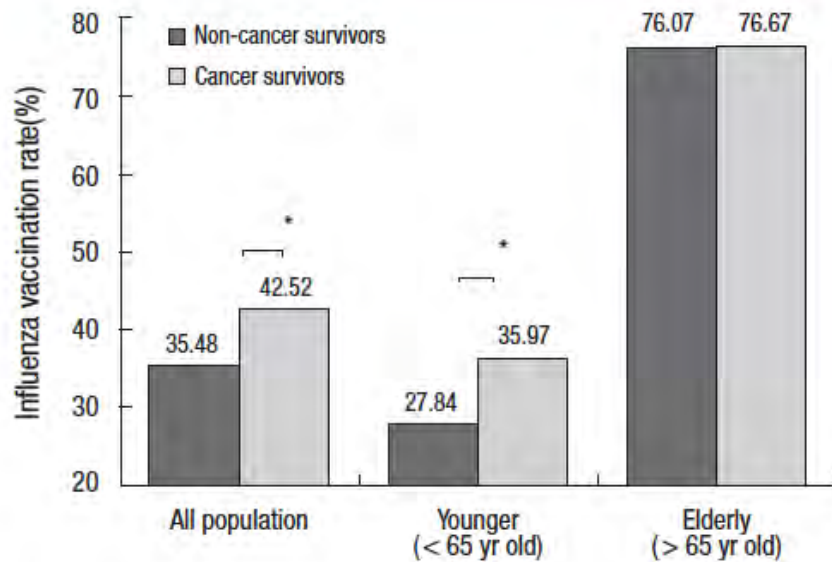
- Recommandation mal appliquée en oncologie : couverture vaccinale 30% ,facteurs associés = âge >65; oncologues mal informés, doute sur l'efficacité du vaccin
- Peu d'études d'immunogénicité, petits effectifs, populations hétérogènes (âge, type de cancer, type de chimiothérapie)

Loulergue et al. Ann Oncol 2008



Vaccination grippe

Taux de vaccination entre les patients ayant survécu à un cancer et la population générale



Choi et al J Korean Med Sci 2014; 29: 1061-68

Vaccination grippe : revue tique

- Peu de données : 2124 patients (1 E randomisée Contrôlée, 3 études observationnelles (EO))
- Modalités d'analyse d'analyse différentes
 - Hémopathie maligne : 2
 - Greffe de moelle : 1
 - Tumeur solide & chimiothérapie : 3
- Critère principal : mortalité toute cause
 - HR : 0,88 (IC95%: 0,77-0,99)
 - OR : 0,43 (IC95% : 0,26-0,71)
- Critères secondaires
 - Infection voies respiratoires basses : 1 réduction significative (ERC), 1 non
 - Grippe confirmée : 3 EO en faveur, 1 significative
 - Pneumonie : 1 diminution significative (EO) 1 non (ERC)
 - Réduction hospitalisation : 1 en faveur (ERC) et 1 non (EO)
- Pas de signal concernant des effets secondaires

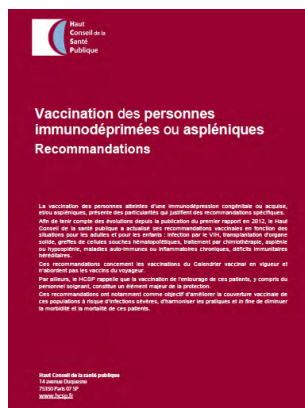


Vaccination grippe : revue tique

- Conclusion :
 - Peu d'études, 1 seule ERC, *a priori* pas d'autres à venir
 - Etudes plutôt en faveur du vaccin mais niveau de preuve limité
 - Néanmoins la possibilité d'un bénéfice de la vaccination est en faveur d'une vaccination annuelle

Vaccin grippe et chimiothérapie

- Le vaccin est capable de générer une réponse Ac suffisante en cours de chimiothérapie (< sujet sain ou 6 mois post-chimiothérapie*, £)
- Vaccination recommandée à l'automne et en période épidémique
- Aucune donnée ne permet de définir la période optimale
 - Vaccination en début de campagne vaccinale
 - Nouvelle injection (>1 mois après) au moment de l'épidémie saisonnière (avis d'expert)



- Les thérapies ciblées (Ac monoclonaux, inhibiteur de kinase) n'ont pas d'impact sur la réponse immunitaire
- £ non recommandé (IDSA) pour les patients recevant une chimiothérapie fortement immunosuppressive sont peu répondeurs, ainsi que ceux ayant reçu des traitements anti-Lymp B dans les 6 mois)

Vaccin pneumococcocique

- Les raisons de vacciner contre le pneumocoque un patient atteint de cancer pulmonaire sont justifiées par :

1) la BPCO fréquemment associée

2) l'immunodépression induite par le cancer

3) la réduction pulmonaire post-opératoire

4) la chimiothérapie

5) la radiothérapie

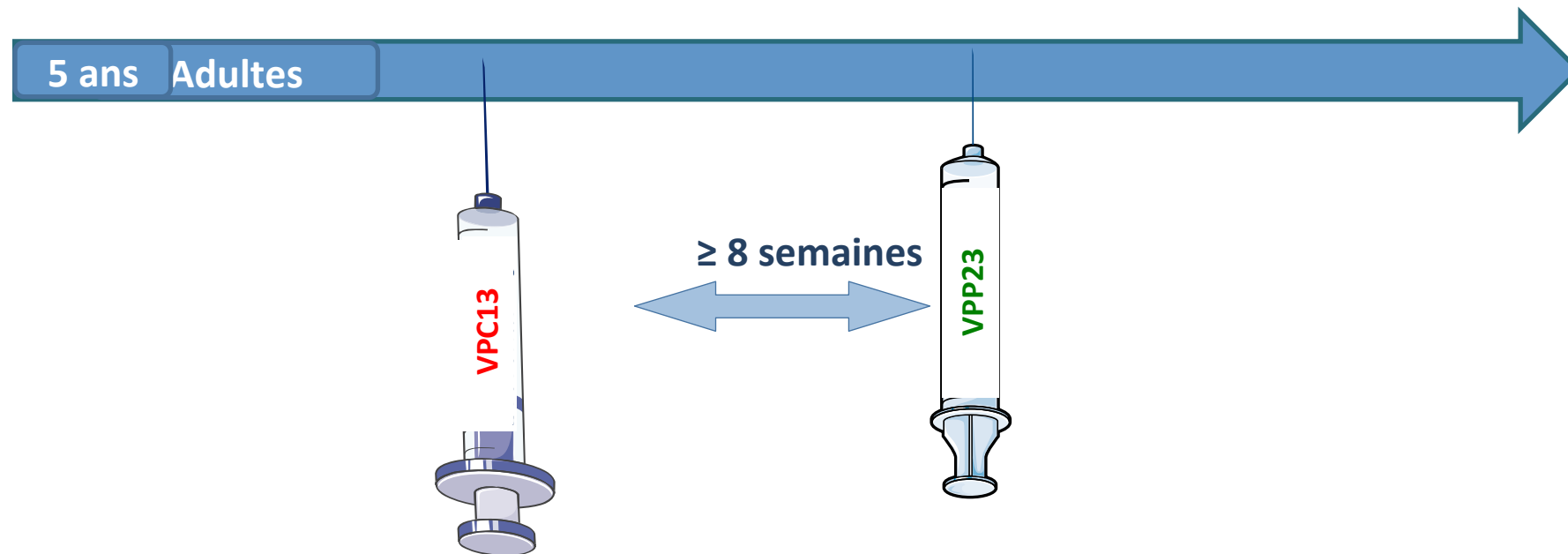
Cas clinique suite

- La chimiothérapie est débutée rapidement, vous avez décidé de le vacciner contre le pneumocoque
- Quel schéma proposez vous?
 - 1) Vaccin polysaccharidique seul
 - 2) Vaccin polysaccharidique puis vaccin conjugué 13 valences
 - 3) Vaccin conjugué 13 valence suivi au moins 8 semaines après du VPS 23
 - 4) Même schéma que 3 mais avec 6 à 12 mois entre les doses

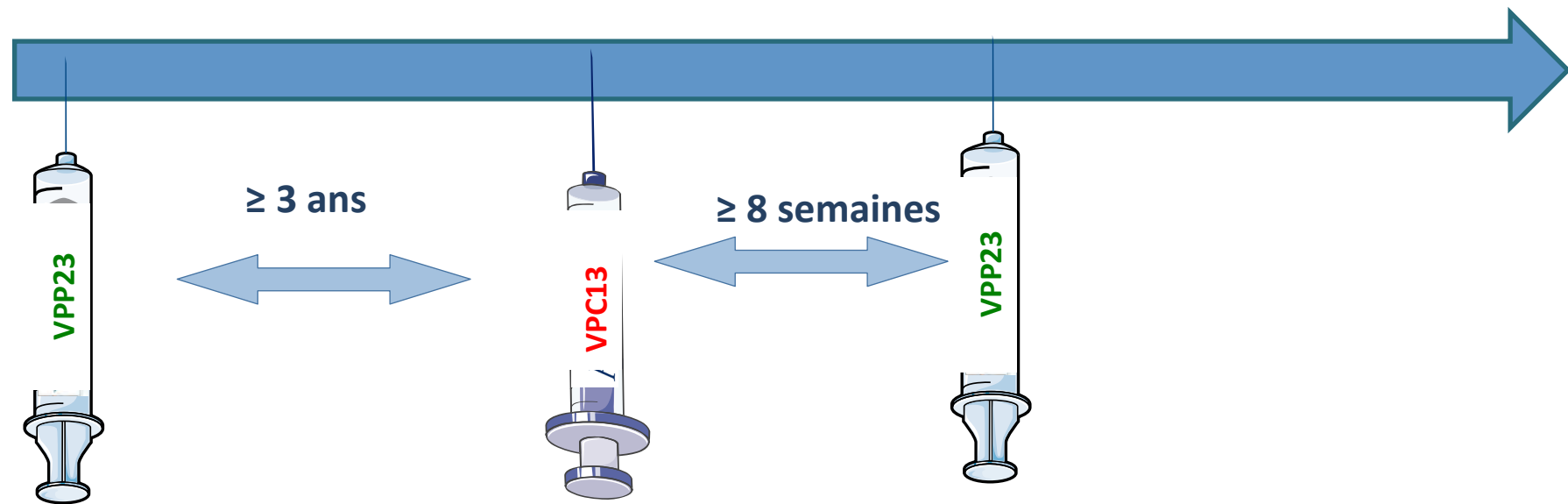
Avis du HCSP

- ➤ **patients immunodéprimés** : patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés élargies aux patients atteints de syndrome néphrotique
 - patients **aspléniques ou hypospléniques** (incluant les drépanocytoses majeures) ;
 - patients atteints de **déficits immunitaires héréditaires** ;
 - patients **infectés par le VIH**, quel que soit le statut immunologique
 - **patients sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne** ;
 - patients **transplantés** ou en attente de transplantation d'organe solide ;
 - patients **greffés** de cellules souches hématopoïétiques ;
 - patients traités par **immunosuppresseur**, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
 - patients atteints de **syndrome néphrotique**

Vaccination de l'immunodéprimé non préalablement vacciné par VPS23



Immunodéprimés préalablement vaccinés par VPS23



Quels arguments procèdent au choix d'un schéma VPC puis VPS à 8 semaines

- 1) meilleure immunogénicité du VPC
- 2) effet booster du VPS
- 3) élargissement du spectre sérotypique
- 4) une meilleure efficacité clinique du vaccin conjugué sur le polysaccharidique

Recommandations Nord-Américaines

		Dose initiale	Dose additionnelle
Toute personne \geq 65 ans	Naïve de vaccin pneumococcique	1 dose VPC 13	1 dose de VPS23 \geq 1 an après la dose de VPC13
	Antérieurement vaccinée par VPS 23 et \geq 65 ans	1 dose PCV13 \geq 1 an après la dose de VPS23	
	Antérieurement vaccinée par VPS 23 avant 65 ans et actuellement \geq 65 ans	1 dose PCV13 \geq 1 an après la dose de VPS23	1 dose VPS 23 \geq 1 an après la dose de VPC13 et \geq 5 ans depuis le dernière dose de VPS 23
Personne immunodéprimée \geq 19 ans	Naïve de vaccin pneumococcique	1 dose VPC 13	1 dose de VPS23 \geq 8 semaines après la dose de VPC13
	Antérieurement vaccinée par VPS23	1 dose VPC 13 \geq 1 an après la dose de VPS23	1 dose VPS 23 \geq 8 semaines après la dose de VPC13 et \geq 5 ans depuis le dernière dose de VPS 23

OPEN

Effect of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Inoculated During Anti-Cancer Treatment Period in Elderly Lung Cancer Patients on Community-Acquired Pneumonia Hospitalization

A Nationwide Population-Based Cohort Study

*Wen-Yen Chiou, MD, Shih-Kai Hung, MD, PhD, Chun-Liang Lai, MD, Hon-Yi Lin, MD, PhD,
Yu-Chieh Su, MD, Yi-Chun Chen, MD, Bing-Jie Shen, MD, Liang-Cheng Chen, MD,
Shiang-Jiun Tsai, MS, Moon-Sing Lee, MD, and Chung-Yi Li, PhD*

1^{ère} étude évaluant la vaccination VPP au cours du cancer du poumon

Etude de cohorte, population nationale, Taiwan

157 nouveaux cas de cancer pulmonaire vaccinés par VPP23

appariement 1:4 soit 628 patients,

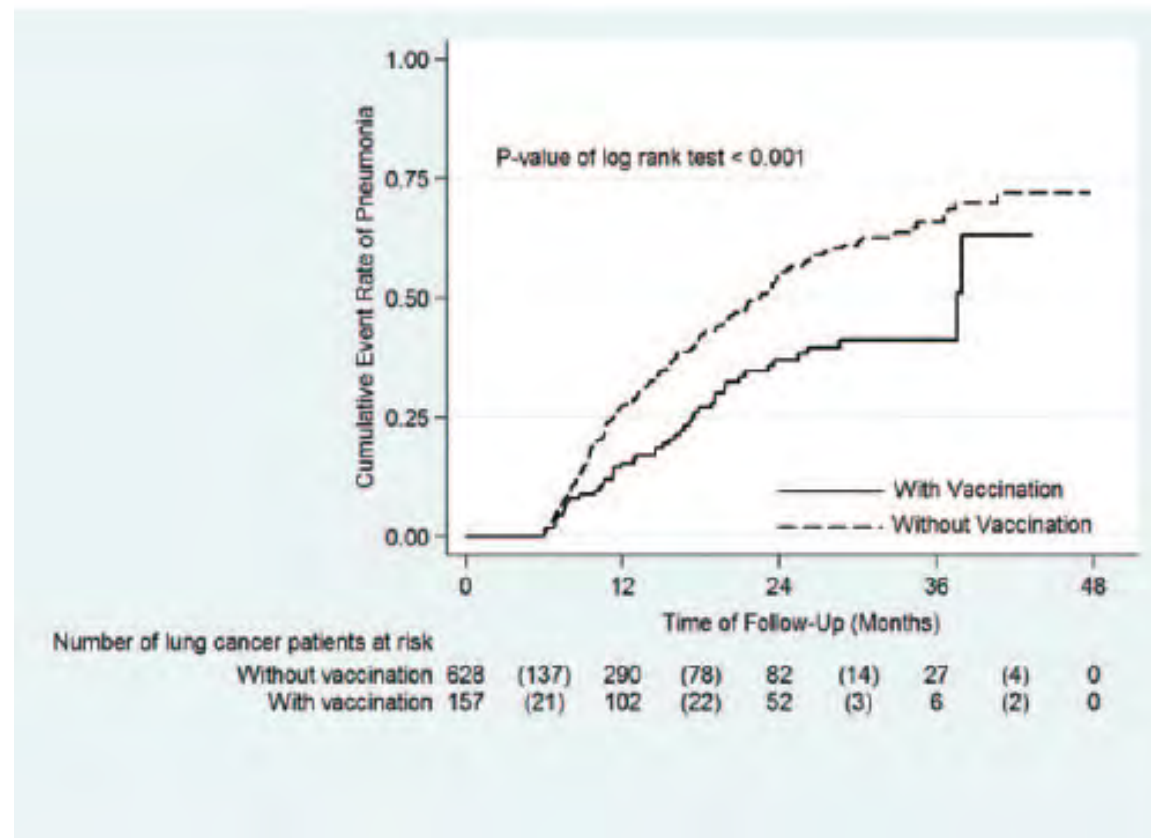
Vaccination dans les 6 mois suivant le diagnostic

Analyse multivariée ajustée sur chimiothérapie, radiothérapie, comorbidités

Age moyen 80 ans, 86% vaccin grippe des 157 contre 26,9 des 628

Survenue de PAC hospitalisées toute cause vaccinés vs non vacciné VPP23

« Densité de la maladie »: 408/1000 personnes-an
297 VPP23 versus 444 non vaccinés (6 à 8 fois le taux standard)
12,7 versus 21,2% par an/ au moins un épisode de CAP



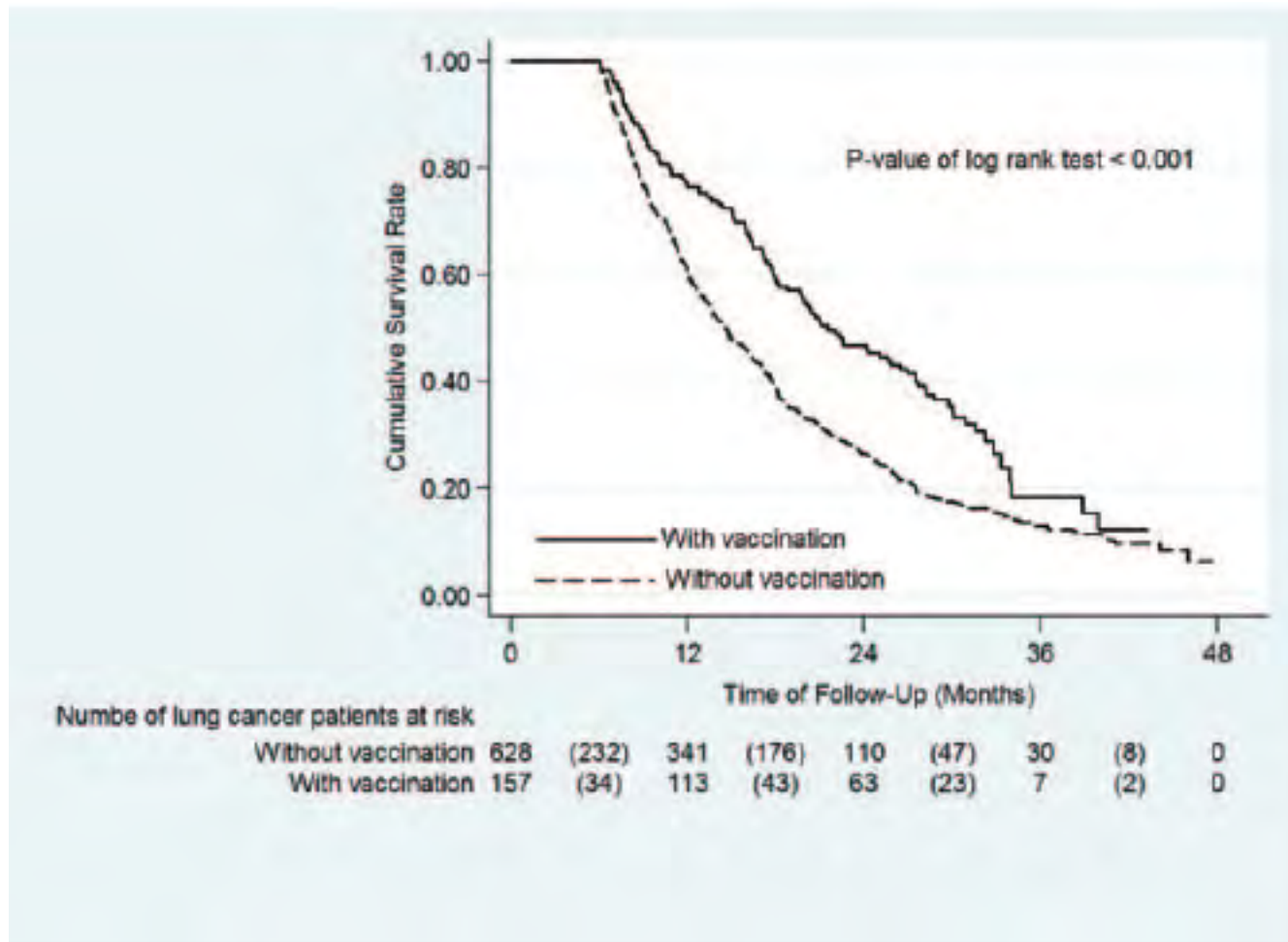
Vaccin polysaccharidique et cancer du poumon

TABLE 4. Crude and Adjusted IRR of Community-acquired Pneumonia Admission in Elderly Lung Cancer Patients With and Without 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Vaccination

	Crude Estimate				Adjusted Estimate*			
	Coefficient	IRR	95% CI	P	Coefficient	IRR	95% CI	P
All patients								
Without PPSV23 (n = 628, Ref.)		1				1		
With PPSV23 (n = 157)	-0.2622	0.769	0.603–0.981	0.0345	-0.3006	0.740	0.561–0.977	0.0339
Patients without influenza vaccination								
Without PPSV23 (n = 459, Ref.)		1				1		
with PPSV23 (n = 21)	-0.4372	0.646	0.319–1.306	0.22	-0.253	0.776	0.378–1.595	0.49
Age (75–80, Ref.)								
80–85	0.2574	1.294	1.050–1.594	0.0157	0.2057	1.228	0.985–1.531	0.0674
90+	0.2221	1.249	0.964–1.618	0.0928	0.1782	1.195	0.909–1.570	0.2014
Sex (female, Ref.)								
Male	0.4517	1.571	1.226–2.013	0.0004	0.4286	1.535	1.178–2.000	0.0015
Chemotherapy (No, Ref.)								
Yes	0.0164	1.017	0.834–1.240	0.8711	-0.0145	0.986	0.794–1.223	0.8956
Radiotherapy (No, Ref.)								
Yes	0.2276	1.256	1.010–1.562	0.0407	0.1984	1.219	0.972–1.529	0.0859
Surgery (No, Ref.)								
Yes	-0.7314	0.481	0.346–0.668	<0.0001	-0.5669	0.567	0.404–0.790	0.0010
Target therapy [†] (No, Ref.)								
Yes	-0.1943	0.823	0.546–1.242	0.3545	-0.1810	0.834	0.545–1.277	0.4052
Influenza vaccination (No, Ref.)								
Yes	-0.0252	0.975	0.808–1.178	0.7936	0.0651	1.067	0.858–1.327	0.5591

* Sur type de traitement, comorbidité, vaccination grippe

Mortalité à 4 ans vaccinés versus non vaccinés VPP 23



Cas #2

- Mr X 65 ans va recevoir une chimiothérapie pour un cancer non opérable.
- Vous estimez qu'il a une espérance de vie de 3 à 5 ans
- Vous décidez de la vacciner contre le zona.
- Par rapport à la chimiothérapie vous faites l'administration
 - 1 mois avant de débuter la chimiothérapie
 - Dès le début de la chimiothérapie
 - au moins un an après l'arrêt de la chimiothérapie
 - 1 mois avant puis 1 an après une seconde dose

Persistence de la protection vaccin zona malgré la chimiothérapie

Clinical Infectious Diseases Advance Access published August 4, 2014

MAJOR ARTICLE

Vaccination Against Zoster Remains Effective in Older Adults Who Later Undergo Chemotherapy

Hung Fu Tseng,¹ Sara Tartof,¹ Rafael Harpaz,² Yi Luo,¹ Lina S. Sy,¹ Rulin C. Hetcher,¹ and Steven J. Jacobsen¹

¹Department of Research and Evaluation, Kaiser Permanente Southern California, Pasadena; and ²Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia

91 vaccinés versus 583 non vaccinés avant réalisation de la chimiothérapie
Taux d'incidence : 12,87 (IC95% / 19,48-15,80) vs 22,05 (IC 95% : 20,33-23,92)
Incidence cumulée : 3,28% versus 5,34 (p<0,05)
HR : 0,58 (IC95% : 0,46-0,73)

Zona

- Pas de recommandations très claires, le sur-risque de zona lié à la chimiothérapie est évoqué
- À réaliser avant le début de la chimiothérapie mais attendre 1 mois avant de pouvoir la débiter
- Contre indication formelle pendant la chimiothérapie
- Réalisation possible 1 an après la chimiothérapie

En résumé

- Les patients pris en charge pour un cancer du poumon devraient être vaccinés
 - Revoir le carnet des vaccinations au calendrier
 - Avoir une prévention systématique pour la grippe et le pneumocoque
 - Evaluer la possibilité d'une vaccination Zona

Et maintenant

- La vaccination est à mettre dans la check-list du patient cancéreux :
 - Avant
 - Pendant
 - Après la chimiothérapie
- Penser aussi à vacciner l'entourage (grippe)
- Elle est aussi du rôle du spécialiste

Merci de votre attention

