



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



PATHOLOGIES

# Cancer broncho-pulmonaire

*Lung cancer*



**M. Murriss-Espin\*, J. Mazières**

*Service de pneumologie, hôpital Larrey, CHU de Toulouse, 24, chemin de Pourville, 31059 Toulouse cedex, France*

Disponible sur Internet le 12 octobre 2020

## Quels risques infectieux pour quels patients et quelles stratégies thérapeutiques ? (contre quoi vacciner ? Le risque infectieux est-il différent selon les principales stratégies thérapeutiques ?)

Les recommandations concernant la vaccination grippale ou anti-pneumococcique sont peu suivies actuellement par les oncologues et/ou les pneumologues. Les arguments sont des doutes sur l'efficacité vaccinale dans ce contexte, le manque d'information et de temps [1,2]. Pourtant quelques données d'efficacité et de tolérance existent.

Les patients atteints de cancer pulmonaire font fréquemment partie de groupes à risque d'infections pulmonaires car fumeurs actifs ou porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [3]. L'âge avancé majore également le risque. Porteurs d'un cancer et traités par chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée, radiothérapie ou chirurgie, ils sont plus à risque de développer des infections et notamment des infections respiratoires basses [4], avec une morbi-mortalité augmentée par rapport à la population générale. L'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) est multipliée par un facteur 20 à 50 chez les patients atteints de tumeurs solides [5]. L'incidence des infections pulmonaires liée à la grippe saisonnière chez les patients immunodéprimés a été également étudiée et dans une méta-analyse, l'incidence est de 16,3 à 80 % avec un taux d'hospitalisation de 14 à 20,8 % et un taux de mortalité de 8 à 50 % [6], une mortalité de 10 % chez les patients cancéreux hospitalisés pour grippe sévère hors ou per-pandémie [7,8]. Il n'y a pas de données dans la littérature rapportant un risque infectieux différent selon les principales stratégies thérapeutiques actuellement utilisées dans le cancer bronchique.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [murriss.m@chu-toulouse.fr](mailto:murriss.m@chu-toulouse.fr) (M. Murriss-Espin).

## Quels vaccins sont indiqués pour quel groupe de patients ?

Pour ces raisons les vaccinations anti-pneumococcique et grippale sont recommandées chez les patients porteurs d'un cancer broncho-pulmonaire quelle que soit l'histologie et les modalités thérapeutiques (chirurgie, et/ou chimiothérapie, et/ou radiothérapie). La vaccination pneumococcique est recommandée pour les patients immunodéprimés par un cancer bronchique et est composée des deux vaccins inactivés : une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 8 semaines plus tard le vaccin conjugué 13 valent.

### **Vaccination pneumococcique**

Vaccin conjugué 13-valences (Prevenar13<sup>®</sup>) suivi au moins 8 semaines plus tard par le vaccin polysidique 23-valences (Pneumovax<sup>®</sup>).

Respecter un intervalle d'1 an minimum entre le dernier Pneumovax<sup>®</sup> (anciennement Pneumo 23<sup>®</sup>) et l'administration du Prevenar13<sup>®</sup>.

Respecter un intervalle de 5 ans entre 2 vaccins polysidiques 23-valences (Pneumovax<sup>®</sup> ou Pneumo 23<sup>®</sup>).

Revaccination par le vaccin polysidique 23-valences 1 fois à 5 ans du précédent.

De même, la vaccination grippale est recommandée dans cette catégorie de patients en période endémique. Certains experts ont proposé une revaccination à 1 mois de la précédente pour les patients encore sous chimiothérapie.

Ces recommandations ont été émises par le HCSP avant l'avènement des traitements par thérapie ciblée et immunothérapie.

### **Mesures associées à la vaccination grippe du patient cible**

- Vacciner l'entourage du patient à risque de grippe grave
- Associer à la vaccination le port de masque et le lavage des mains en période épidémique.
- Traiter au plus vite le patient par OSELTAMIVIR dès le diagnostic de grippe posé ou en cas de contage avec un cas avéré.

La vaccination pneumococcique réduit significativement le taux d'hospitalisation (37,1 vs 55,4 %) et de décès (46,6 % vs 26,2 %) dans les 2 ans, chez les patients de plus de 75 ans porteurs d'un cancer du poumon, indépendamment du type de traitement reçu [9].

Les autres vaccinations doivent être mises à jour selon les recommandations émises par le HCSP en 2014 [10].

Parmi les patients hospitalisés en France pour zona, 10 599 soit 34,3 % des cas étaient associés à un cancer [11]. Au Japon, le sur risque de faire un zona chez les patients porteur d'un cancer du poumon est de 228 (IC 95 % 1,61 à 3,22) [12]. Dans une étude anglaise le sur risque était de l'ordre de 1,5, le risque est le plus élevé dans les deux ans qui suivent le diagnostic [13].

Les formes cliniques sont plus graves (formes disséminées) au cours des tumeurs évolutives ainsi que dans les 6 mois qui suivent la chimiothérapie [14].

## Quels vaccins sont contre-indiqués pour quel groupe de patients ?

Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie (Tableau 1). À l'arrêt de la chimiothérapie, la vaccination par un vaccin vivant sera discutée au cas par cas [10]. Les vaccins vivants constituent une contre-indication à l'inclusion dans les essais cliniques testant l'immunothérapie et sont donc également contre-indiqués pour les patients traités par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.

## Quel est le moment optimal de la vaccination par rapport au traitement anti-cancéreux ?

Pour rappel, les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant une chimiothérapie.

L'amplitude de la réponse sérologique et le taux de séroconversion peuvent être réduits en cas de chimiothérapie. Pour la majorité des patients une séroprotection peut être atteinte, souvent du même niveau que pour une population saine. Néanmoins les études publiées ne concernent que de petits effectifs et des cancers variés. Huit études se sont attachées à distinguer la réponse vaccinale selon le moment de la vaccination avant ou au cours de la chimiothérapie, sans grande différence [15]. Trois études récentes dans le cancer du sein, colon et poumon (traités par diverses chimiothérapie mais en cycles de 21 jours) montraient une réponse sérologique correcte après vaccination grippale, même si un peu plus faible qu'en population générale, avec un bénéfice à vacciner précocement après le début de la chimiothérapie (4<sup>e</sup>–5<sup>e</sup> jour), plutôt qu'au 11<sup>e</sup> ou 16<sup>e</sup> jour [16–18]. On ne peut cependant exclure des différences de réponses selon le type de cancer et le schéma de chimiothérapie.

Notre recommandation est de vacciner les patients le plus tôt possible lors du diagnostic et avant les traitements systémiques. Si la chimiothérapie est débutée, la vaccination reste parfaitement indiquée en évitant les périodes d'aplasie, à l'exception des vaccins vivants qui restent contre-indiqués.

Concernant la vaccination zona, il n'y a pas de recommandation spécifique pour vacciner ces patients mais il faut le proposer dans le respect de l'AMM soit à partir de 50 ans (remboursement pour les 65–74 ans). Aujourd'hui, avec le vaccin vivant il faudrait vacciner dès le diagnostic de cancer posé, avant toute chimiothérapie immunosuppressive chez les plus de 50 ans. En effet le vaccin reste efficace pour les patients qui secondairement vont avoir une chimiothérapie [19]. Une fois la chimiothérapie débutée le vaccin vivant est contre indiqué, le vaccin subunitaire, en attente de commercialisation, devrait pouvoir être fait à n'importe quel moment de la prise en charge. À l'arrêt de la chimiothé-

<b>Tableau 1</b> Quels vaccins pour quels pathogènes ?				
Pathogène	Vaccin(s) disponible(s) chez l'adulte	Voie d'administration recommandée	Remboursement Si indication	Prix approximatif 2019 (€)
<b>INACTIVÉS</b>				
Grippe	Influvac tetra®	IM ou SC profonde	65 % mais gratuit pour les personnes qui reçoivent le bon CPAM	10
Pneumocoque	Fluarix tetra®	IM	65 %	10
	Vaxigrip tetra®	IM ou SC	65 %	11
	Prevenar 13®	IM	65 %	56
	Pneumovax®	IM ou SC	65 %	21
Diphthérie-Tétanos-Poliomyélite	Revaxis®	IM ou SC profonde	65 %	10
Coqueluche	Repevax®	IM	65 %	24
	Boostrix tetra®	IM	65 %	25
	Couplé au vaccin DTP Repevax®, Boostrix tetra®,	IM	65 %	25
Hépatite A	Havrix 1440®	IM	65 %	22
	Vaqta®	IM	65 %	25
	Avaxim 160®	IM	65 %	22
	Twinrix® (vaccin couplé hépatite B)	IM	Non remboursé	24
Hépatite B	Engerix®	IM	65 %	10
	Fendrix®	IM	Pharmacie hosp	
	Hbvax pro®	IM	65 %	17
	Twinrix® (vaccin couplé hépatite A)	IM	Non remboursé	
<i>Haemophilus influenzae</i> de type B	ActHib®	IM ou SC profonde	65 %	17
Papillomavirus	Gardasil9®	IM	65 %	136
Méningocoque C	Menjugate®, Neisvac®	IM	65 %	23
	Bexsero®, MenBvac®, Nimenrix®	IM	65 %	88
A,C,W,Y Zona	Shingrix® en attente	IM	65 %	51
<b>VIVANTS</b>				
Rougeole-oreillons-rubéole	Priorix®, M-M-RVAXPRO®	SC IM ou SC	65 % 65 %	14 14
Varicelle	Varivax®, Varilrix®	IM ou SC, SC	65 %	41
Zona	Zostavax®	IM ou SC	30 %	128
Fièvre jaune	Stamaril®	SC (IM possible)	Centre de vaccination	

rapie il est recommandé d'attendre 6 mois pour faire les vaccins varicelle et zona [10].

Pour les patients bénéficiant de la chirurgie, la vaccination peut être proposée rapidement.

#### Vaccination zona

Vaccin vivant atténué Zostavax®

1 injection.

Contre-indiqué chez les patients immunodéprimés (sous corticothérapie, immunosuppresseurs, sous chimiothérapie ou transplantés d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques).

AMM : patient > 50 ans immunisé contre le VZV, remboursement 65–74 ans révolus.

Respecter un délai minimal d'un mois avant le début l'immunosuppression.

Après l'arrêt de l'immunosuppression un délai de 6 mois est généralement recommandé.

Vaccin sous-unitaire inactivé Shingrix® (pas encore disponible en France)

2 injections à 1 mois d'intervalle.

Intérêt en cas d'immunodépression.

## Peut-on vacciner un patient sous immunothérapie ?

En cas de cancer bronchique, la réponse immune à la vaccination grippale ne semble pas altérée par le type histologique, une chimiothérapie récente, une corticothérapie systémique [20]. Chez 23 patients porteurs d'un cancer non à petites cellules, traités par inhibiteurs de PD-1/PD-L1, la réponse immune postvaccinale était correcte sans effet secondaire dans les 30 jours suivant l'injection. En revanche, on observait un taux anormalement élevé de réaction immune aux inhibiteurs de PD-1/PD-L1 par rapport à la population non vaccinée (52,2 %), notamment de grade 3 ou 4 (soit 26 %) [21].

A contrario, une autre étude portant sur 127 cas de patients porteurs d'un cancer du poumon et traités par PD-1/PD-L1 parmi lesquels 42 ont été vaccinés contre la grippe, retrouvait une proportion d'effet secondaire immunologique associé à l'immunothérapie identique au groupe contrôle en fréquence et en sévérité [22].

Plus récemment Chong et al ont étudié 370 patients ayant reçu une vaccination grippale dans un délai de 65 jours après le début de l'immunothérapie pour cancer du poumon dans 46 % des cas. Le taux d'évènement indésirable grave était de 20 % (8 % de grade 3 ou 4), identique à celui reporté pour un sous-groupe de non vacciné [23].

La vaccination grippale ne semble pas avoir d'impact sur l'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de check-point immunitaires [24].

Des recommandations commencent à être émises comme celles de Colombie Britannique au Canada [25] qui auto-risent la vaccination grippale en cas de traitements par anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab) et inhibiteurs des PD-

L1 (atezolizumab), et conseillent un report de 2 mois après la dernière dose pour les inhibiteurs des CTLA-4 (ipilimumab) seul ou en combinaison. Pour les patients traités en maintenance par nivolumab après une phase de combinaison, le moment de la vaccination doit être discuté au cas par cas avec l'équipe médicale.

Il n'existe aucune donnée sur un impact éventuel avec les vaccins pneumococques.

Malgré des effets secondaires cutanés fréquents sous inhibiteur de tyrosine kinase, il n'a pas été mis en évidence de complication locale ni systémique à la vaccination grippale chez un groupe de 14 patients traités depuis 12 mois par Erlotinib pour cancer bronchique non à petites cellules [26].

## Conclusion

La vaccination est efficace et utile dans un contexte de cancer broncho-pulmonaire. L'idéal est de proposer la vaccination dès le diagnostic de cancer posé, avant le début des traitements spécifiques et en début de cycle de chimiothérapie. En cas d'immunothérapie, en l'absence de données robustes permettant d'émettre des réserves sur son utilisation, la vaccination grippale doit être réalisée en fonction des comorbidités associées notamment respiratoires. La vaccination de l'entourage est, dans ce contexte, particulièrement importante.

## Déclaration de liens d'intérêts

M. Murriss-Espin : Chiesi, Insmad, MSD, Novartis, Pfizer, Teva, Vertex, Zambon.

J. Mazières déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Alkan A, Karci A, Yasar A, et al. Vaccination in oncology practice and predictors. *Support Care Cancer* 2017;25:2677–82.
- [2] Nuorti JP. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med* 2000;342:681–9.
- [3] Redureau E, Murriss Espin M, Bergeron Lafaurie A, et al. Les recommandations vaccinales anti-grippale et anti-pneumococcique des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire sont-elles appliquées en France ? *Rev Mal Respir* (soumis).
- [4] Laroumagne S, Lepage B, Hermant C, et al. Bronchial colonization in patients with lung cancer: a prospective study. *Eur Respir J* 2013;42:220–9.
- [5] Kyaw, Moe H, Charles E, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network, and others. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* 2005;192:377–86.
- [6] Mauskopf J, Klesse M, Lee S, et al. The burden of influenza complications in different high-risk groups: a targeted literature review. *J Med Econ* 2013;16:264–77.
- [7] Chemaly RF, Vigil KJ, Saad M, et al. A multicenter study of pandemic influenza A(H1N1) infection in patients with solid tumors in 3 countries: early therapy improves outcomes. *Cancer* 2012;118:4627–33.

- [8] Cooksley CD, Avritscher EB, Bekele BN, et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in cancer population. *Cancer* 2005;104(3):618–28.
- [9] Chiou WY, Hung SK, Lai CL, et al. Effect of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine inoculated during anti-cancer treatment period in elderly lung cancer patients on community-pneumonia acquired hospitalization. *Medicine* 2015;94(26):e1022.
- [10] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques, HSCP 2014 : recommandations (rapport). Haut conseil de la santé publique; 2014 <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
- [11] Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: burden of disease in France. *Vaccine* 2010;28:7933–8.
- [12] Hata A, Kuniyoshi M, Ohkusa Y. Risk of Herpes zoster in patients with underlying diseases: a retrospective hospital-based cohort study. *Infection* 2011;39:537–44.
- [13] Hansson E, Forbes HJ, Langan SM, et al. Herpes zoster risk after 21 specific cancers: population-based case-control study. *Br J Cancer* 2017;116:1643–51.
- [14] Rusthoven JJ, Ahlgreen P, Elkahim T, et al. Risk factors for varicella zoster disseminated infection among adult cancer patients with localized zoster. *Cancer* 1988;62:1641–6.
- [15] Vollaard A, Schreuder I, Slok-Raijmakers L, et al. Influenza vaccination in adult patients with solid tumours treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2017;76:134–43.
- [16] Wumkes ML, Van der Velden AM, Los M, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. *Vaccine* 2013;31:6177–84.
- [17] Keam B, Kim MK, Choi Y, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-weeks cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 2017;123:841–8.
- [18] Meerveld-Eggink A, de Weerd O, Van der Velden AM, et al. Response to influenza virus vaccination in patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(9):2031–5.
- [19] Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis* 2014;59:913–9.
- [20] Shehata, Karim. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. *Clin Med Ins Oncol* 2014;8:57–64.
- [21] Laubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immun Cancer* 2018;6:40.
- [22] Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 2018, 182e187.
- [23] Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving Immune Checkpoint Inhibitors (ICI). *Clin Infect Dis* 2019 <https://doi-org.gate2.inist.fr/10.1093/cid/ciz202>.
- [24] Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignanò P, et al. Influenza vaccine indication during therapy with immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. *The INVIDIa study. Immunotherapy* 2018;10:1229–39.
- [25] BC cancer Influenza Vaccine Guideline, <http://www.bccancer.bc.ca/new-patients-site/Documents/ImmunizationGuidelines.pdf>.
- [26] Spitaleri G, Delmonte A, Toffalorio F, et al. Safety of concomitant administration of seasonal and/or H1N1 flu vaccination in patients receiving Ertonilib for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:752–3.