

Risques et bénéfices de la vaccination antigrippale chez les sujets immunodéprimés

Thomas Hanslik

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
UFR Médicale Paris Ile-de-France Ouest
Service de Médecine Interne, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt

Réseau Sentinelles, Inserm UMR-S 707, Paris



4^{ème} journée de vaccinologie clinique Jean Gérard Guillet

Conflits d'intérêt

- Financement de recherche institutionnelle pas des fabricants de vaccin

Objectifs

- Comprendre la démarche méthodologique de l'analyse bénéfice/risque de la vaccination antigrippale chez les sujets immunodéprimés
- Savoir prendre une décision de vaccination chez un patient immunodéprimé
- Illustration : maladies auto-immunes

Quel est le problème ?

- Population mal vaccinée
- Crainte d'effets indésirables
- Doute sur l'efficacité
- Absence de recommandation
- Manque d'implication des consultants hospitaliers

Hanslik T et al. Vaccine 2000

Davies K et al. Rheumatology 2002

Bridges MJ et al. Ann Rheum Dis 2003

Lanternier F. et al. Ann Rheum Dis 2008

Bénéfice / Risque : pour qui ?

- Définition précise de l'immunodépression ?
 - Quel « seuil » permet de classer le statut immunodéprimé ou non d'un individu ?
 - Quelle est la part respective des différents immunosuppresseurs souvent co-prescrits dans l'induction de l'immunodépression ?
- Multiples « immunodéprimés »
 - MAI
 - Cancers, hémopathies
 - Transplantation
 - Primitifs
 - Etc, etc...

Bénéfice / Risque : avec quelles données ?

1. Caractéristiques épidémiologiques de la grippe dans les multiples populations de sujets immunodéprimés ?
2. Immunogénicité et efficacité clinique des différents vaccins ?
3. Tolérance, risques des différents vaccins ?

Caractéristiques épidémiologiques de la grippe

Caractéristiques épidémiologiques de la grippe dans les multiples populations de sujets immunodéprimés ?

- Incidence ?
- Fréquence et gravité des complications ?
- La vaccination évitera combien de cas, d'hospitalisations, de décès ?
- Non mesuré...
 - Mais infections respiratoires au premier plan de la morbi-mortalité, donc la grippe n'est pas loin...
- En tous cas, pas moins que la population générale !

Immunogénicité
et efficacité clinique ?

Immunogénicité et efficacité clinique ?

- Aucune estimation satisfaisante de l'efficacité clinique chez les sujets immunodéprimés
- L'immunogénicité existe chez les sujets immunodéprimés, bien que réduite en termes de :
 - Pourcentage de répondeurs à la vaccination (induction d'une réponse)
 - Protection conférée sur le long terme (maintien de la réponse)
- Quant à la revaccination annuelle...
- QS...

Tolérance, risques ?

Effets indésirables fréquents, attendus

- Essais cliniques qui précèdent l'AMM
- Association causale
- Mentionnés dans le RCP
- Pas de signal particulier

Effets indésirables rares et inattendus

- Déclenchement d'une poussée de maladie autoimmune ?
- Réplication VIH
- Rejet de greffe
- Autre...

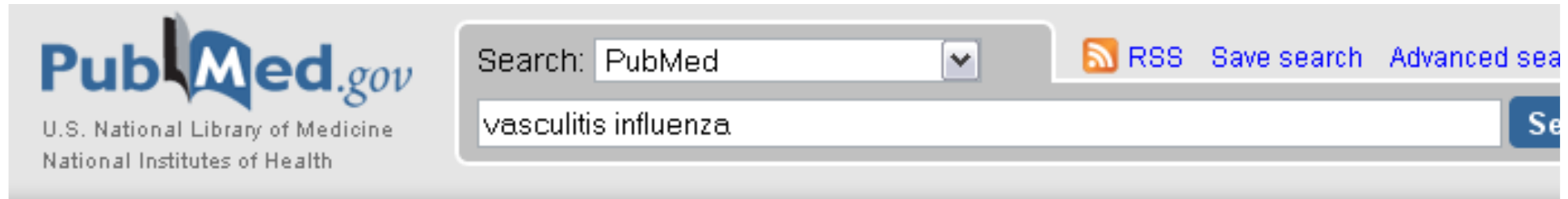
Analyse du risque vaccinal chez les sujets immunodéprimés

- Détection
 - Notification spontanée
- Association ?
 - Épidémiologie
- Essais cliniques de tolérance ?

Détection

- Pharmacovigilance
- Publications de cas cliniques

Exemple des vascularites à ANCA : un petit tour sur PubMed



PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed

vasculitis influenza

RSS Save search Advanced search

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

Results: 1 to 20 of 105

- [Vasculitis in a boy with ESRD following influenza vaccination.](#)
 1. Catania P, Pela I.
Vaccine. 2009 Nov 17. [Epub ahead of print] No abstract available.
PMID: 19925898 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related articles](#)

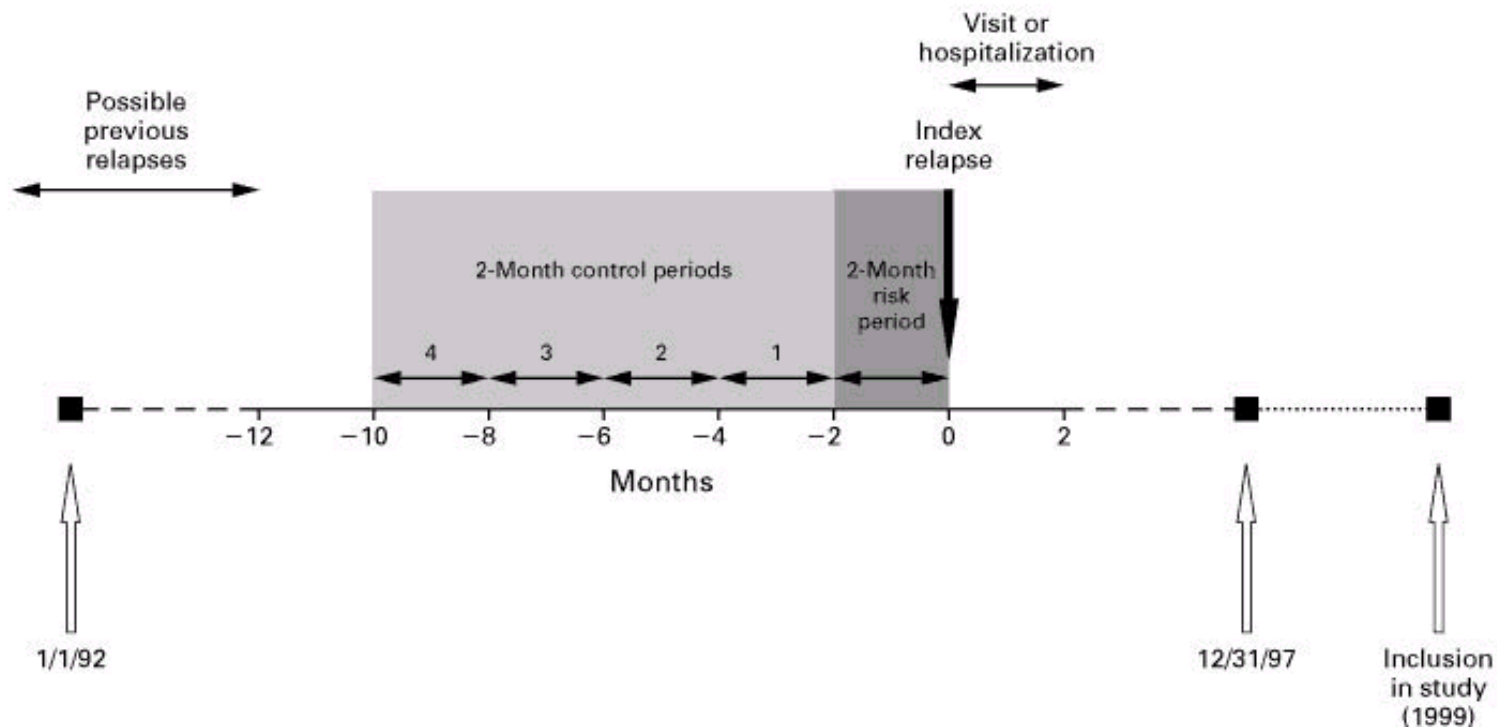
- [ANCA-associated vasculitis following influenza vaccination: causal association or mere coincidence?](#)
 2. Birck R, Kaelsch I, Schnuelle P, Flores-Suárez LF, Nowack R.
J Clin Rheumatol. 2009 Sep;15(6):289-91.
PMID: 19734734 [PubMed - in process]
[Related articles](#)

Cas cliniques : imputation du vaccin impossible

- Imputation du vaccin
 - Habituellement fondée sur le seul critère chronologique (séquence)
 - Pas de caractéristiques cliniques communes
 - Période à risque : distribution uniforme
- Servent à générer des hypothèses, qu'il faut ensuite étayer par des études épidémiologiques ou des essais cliniques

Recherche d'une association

- Études case-crossover
 - SEP - Multiples vaccins (N = 96)
 - » Confavreux C et al. New Engl J Med 2001
 - Myasthénie - Grippe (N = 513)
 - » Zinman L et al. Muscle nerve 2009



Essais cliniques : petit tour littéraire...

- **Essais ouverts, non randomisés**

– LES – Grippe		349 patients
• Holvast A et al.	Rheumatology 2009	N = 52
• Quintilio WL et al.	Acta Reumatol Port 2009	N = 47
• Del Porto F et al	Vaccine 2006	N = 14
• Holvast A et al.	Ann Rheum Dis 2006	N = 56
• Mercado U et al.	Rev Invest Clin 2004	N = 18
• Abu-Shakra M et al.	J Rheumatol 2002	N = 24
• Abu-Shakra M et al.	J Rheumatol 2000	N = 24
• Turner-Stokes L et al.	Ann Rheum Dis 1988	N = 28
• Brodman R et al.	Ann Intern Med 1978	N = 46
• Ristow SC et al.	Ann Intern Med 1978	N = 29
• Louie JS et al.	Ann Intern Med 1978	N = 11
– PR – Grippe		624 patients
• Rehnberg M et al.	Arthritis Res Ther 2010	N = 19
• Van Assen S et al.	Arthritis Rheum 2010	N = 23
• Salemi S et al.	Clin Immunol 2010	N = 28
• Elkayam O et al.	Semin Arthritis Rheum 2010	N = 20
• Oren S et al.	Ann Rheum Dis 2007	N = 43
• Kaine JL et al.	2007	N = 208
• Kapetanovic MC et al.	Rheumatology 2006 et 2007	N = 149
• Del Porto F et al	Vaccine 2006	N = 10
• Fomin I et al.	Ann Rheum Dis 2006	N = 82
• Elkayam O et al.	Clin Infect Dis 2002*	N = 42
– SPA – Grippe		18 patients
• Elkayam O et al.	Semin Arthritis Rheum 2010	N = 18
– Wegener – Grippe		244 patients
• Holvast A et al.	Ann Rheum Dis 2010	N = 24
• Holvast A et al.	Ann Rheum Dis 2009	N = 29
• Stassen M et al.	Nephrol Dial Transplant 2008	N = 156
• Zycinska K et al.	J Physiol Pharmacol. 2007	N = 35

- **Essais randomisés**

– PR - Grippe	
• Kaine JL et al.	J Rheumatol 2007
• Chalmers A et al.	J Rheumatol 1994
– LES - Grippe	
• Williams GW et al.	Ann Intern Med 1978
– SEP - Grippe	
• Miller AE et al.	Neurology 1997

Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis

Stassen PM et al. Nephrol Dial Transplant 2008 23: 654–58

- **Methods**
 - Retrospective study
 - 230 consecutive patients with ANCA-associated vasculitis from an out-patient clinics of a tertiary referral center, with at least 1 year of follow-up
 - Relapse rate in patients who had been vaccinated against influenza within the preceding year and in patients who not had been vaccinated within that time period
- **Results**
 - Lower relapse rate in patients who had been vaccinated against influenza (3.4%) than in patients who had not been vaccinated (6.3%)
 - Lower disease-free survival in patients who had not been vaccinated
- **Conclusion**
 - Vaccination against influenza does not increase the relapse rate in patients with ANCA-associated vasculitis

Dans les limites de ces essais...

- Pas d'effets indésirables particuliers
- Pas d'induction de poussée

Et le risque des revaccinations annuelles ?

- ?????
- ??????
- ???????

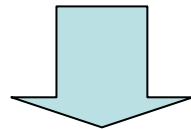
Au total, pas d'alerte autour de l'évaluation du risque !

- Le risque de déclencher une poussée de maladie auto-immune après une vaccination n'a jamais été confirmé (mais ne pourra jamais être « écarté »)
 - Il est donc théorique et peut être considéré comme « extrêmement faible », comparativement au risque d'infection qui, bien que mal quantifié, est réel
- Rappel important : la grippe peut elle-même induire une poussée de la maladie systémique

Évaluation du rapport
bénéfice/risque

Le risque potentiel d'effet indésirable excède-t-il le bénéfice de la vaccination ?

- Données de faible niveau de preuve scientifique
 - Basée sur des études pour la plupart de faible puissance et comportant des biais méthodologiques notables
- Toutefois : convergence et répétabilité des données « rassurantes »



Rapport bénéfice/risque « favorable »

Favorable, mais incertitudes...

- Morbimortalité de la grippe chez les sujets immunodéprimés mal évaluée
 - Multiples immunodépressions
 - Multiples vaccins, multiples saisons
 - Efficacité des vaccins inégale entre les individus (protégé ou non protégé)
 - Effets indésirables mal mesurés
 - Bénéfices lointains - Risques immédiats (s'ils existent)
-
- Intervention de paramètres qualitatifs

 Perception du risque

Perception du risque

- Peu d'études sur vaccins et médicaments
- Souvent fondée sur la médiatisation :
- Déterminants :
 - Involontaire
 - Mystérieux
 - Incontrôlable
 - Invisible, retardé

Chen RT et al. Vaccine 1999

• Guide la décision de vaccination



Alerte aux vaccins L'aluminium accusé

Un nouvel adjuvant dans les vaccins : l'hydroxyde d'aluminium.
Une nouvelle pratique : la vaccination intramusculaire remplaçant la piqûre sous-cutanée.
Résultat : une nouvelle maladie musculaire handicapante apparaît.

Perception du risque chez les médecins

- En l'absence de preuve, la perception du risque des vaccins chez l'adulte porteur d'une maladie auto-immune :
 - n'est pas égale pour tous les vaccins (tués mieux perçus)
 - augmente avec le désaccord de la communauté scientifique
 - diminue avec l'expérience de la maladie (interniste) ou du vaccin (tétanos-polio)
 - influe sur les pratiques

Pour terminer...

Bénéfice/risque : une histoire sans fin...

- Rapport bénéfice/risque : jamais définitif
 - Évolution des paramètres épidémiologiques
 - Évolution des données d'efficacité et de tolérance
 - Importance de la surveillance
- Jusqu'où la population et le corps médical désirent réduire l'incertitude sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque ?
- Communication sur le risque vaccinal
 - Objective, informative, factuelle, transparente
 - Jamais engagée ou combative (amplification de l'inquiétude, ou perte de crédibilité)

Merci !!!