



« Connaître et Combattre les Myélodysplasies »

Association régie par la loi de 1901

VACCINS ET VACCINATIONS : RÉFLEXIONS ET RECOMMANDATIONS

La maladie affaiblit souvent nos défenses immunitaires face aux infections. C'est aussi le cas de certains traitements, et de l'âge pour beaucoup d'entre nous. La vaccination est-elle un moyen de mieux résister aux attaques virales ou bactériennes ou est-elle un risque à ne pas prendre ? Une de nos adhérentes, médecin pneumo-pédiatre, Marie-Noëlle Gagnan-Perez, répond à ces questions, en rappelant le cadre dans lequel s'est développée la politique vaccinale en France, avant de présenter les recommandations faites aux immunodéprimés.

LE CALENDRIER VACCINAL FRANÇAIS : RECOMMANDATIONS ET OBLIGATIONS

Chaque vaccin rendu obligatoire pour la population générale en France l'a été dans un contexte d'incidence élevée pour les maladies concernées comme la diphtérie en 1938, le tétanos en 1940 et la poliomyélite en 1964.

Le calendrier vaccinal fixe chaque année les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge. Il émet des recommandations pour la population générale, et des recommandations ciblées pour les personnes à risque en fonction de leurs pathologies, de l'environnement incluant les voyages et les expositions professionnelles. Il est publié par le ministère de la santé et actualisé selon les données scientifiques et épidémiologiques et le développement de nouveaux vaccins.

L'HISTOIRE DE LA VACCINATION REND COMPTE DE LA COMPLEXITÉ DE LA POLITIQUE VACCINALE

Au début du 20^{ème} siècle les découvertes de vaccins se succèdent et les vaccinations de masse démarrent sur tous les continents. La variole a pu être éradiquée en 1980. Revers de la médaille : des accidents tragiques surviennent à cause de contaminations de vaccins ou d'une mauvaise inactivation.

Au milieu du siècle, la fabrication des vaccins se standardise et gagne en sécurité.

Dans les années 1980, elle dépendait en grande partie de laboratoires publics ; aujourd'hui elle est concentrée dans quelques laboratoires privés, mais au niveau mondial la majorité des doses proviennent d'entreprises chinoises, indiennes ou brésiliennes pour les pays en développement.

C'est devenu une activité de haute technologie nécessitant 6 à 24 mois de fabrication et 100 à 500 tests de qualité par lot. La recherche de vaccins plus sûrs induit un risque de dérive vers des produits de luxe.

Chaque vaccin possède une histoire propre, des avantages et des inconvénients. Et, avec les progrès que représentent les nouveaux vaccins, la **politique vaccinale** est complexe et en constante évolution dans ses recommandations.

Pour ajouter à la complexité, les premiers vaccins ont été obligatoires en France jusqu'en 1964, mais cette attitude trop 'paternaliste' a été revue, et les vaccins développés et généralisés depuis, toujours jugés aussi utiles et sûrs pour protéger l'ensemble de la population, n'ont fait l'objet que de recommandations pour que chacun puisse être acteur de sa santé. Du coup, certains de ces vaccins sont devenus douteux pour une partie du public par rapport à d'autres perçus comme meilleurs car obligatoires.

Enfin les vaccins sont victimes de leur succès : ils protègent de la gravité de maladies qui sont devenues si rares qu'elles sont presque oubliées et que leur danger paraît donc incertain.

LA MÉFIANCE À L'ÉGARD DES VACCINS S'EST ACCRUE DU FAIT D'UNE MAUVAISE COMMUNICATION SUR LEUR TOLÉRANCE ET LES ÉVENTUELS EFFETS SECONDAIRES, AJOUTÉE À LA DÉFIANCE VIS-À-VIS DES INSTITUTIONS ET DES INDUSTRIES

Les vaccins sont des médicaments, donc des effets secondaires peuvent exister mais ceux-ci sont exceptionnels, rendant le rapport bénéfice-risque très en faveur des vaccins et ce d'autant plus que le risque d'attraper une maladie est plus important en cas d'immunodépression.

Afin de compléter l'effet du vaccin, des **adjuvants** sont utilisés, qui créent une inflammation locale au point d'injection et déclenchent une réaction comparable à celle que produirait une véritable attaque microbienne ou une vaccination avec un germe vivant atténué pour certains vaccins. Ils renforcent la réponse immunitaire et limitent les rappels nécessaires.

Les sels d'aluminium sont les adjuvants les plus utilisés dans le monde. Une fois injecté, l'aluminium peut persister pendant des années dans les cellules macrophages des globules blancs et pourrait passer la barrière hémato-encéphalique qui protège le cerveau des toxines, chez certains sujets prédisposés. Entraînent-ils un syndrome de fatigue chronique ? Des recherches seraient nécessaires pour le savoir.

Peut-on se passer de l'aluminium ? D'autres adjuvants sont explorés, notamment pour le vaccin contre l'hépatite A et les vaccins antigrippaux pandémiques.

Le cumul des vaccins est-il dangereux ? Les difficultés à le mettre en évidence rendent peu probable le risque d'un effet massif.

Sommes-nous tous égaux face aux risques d'effets secondaires ? Probablement non. Pour la grande majorité de la population, les vaccins sont surs et utiles et les effets secondaires graves observés concerneraient des populations génétiquement prédisposées.

Pour en savoir plus

Le guide des vaccins, Science et Vie, hors-série, décembre 2016

Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016, mars 2016, www.social-sante.gouv.fr

Haut conseil de la santé publique, Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations, décembre 2014, www.hcsp.fr

VACCINATIONS ET MYELOYDYSPLASIES : QUELLES RECOMMANDATIONS¹ ?

Chez les patients atteints de syndromes myéloydysplasiques la moelle osseuse est incapable de produire assez de cellules saines, c'est-à-dire fonctionnant correctement.

Ces anomalies sont à l'origine d'une plus grande vulnérabilité vis à vis des infections, parce que le système immunitaire est moins compétent. On parle alors d'immunodépression.

D'autre part, en plus de l'action propre de la maladie, certains traitements peuvent aggraver cette immunodépression, au moins de manière transitoire, en attendant que l'effet bénéfique thérapeutique survienne.

Enfin l'âge avancé d'une partie des patients, associé au cumul fréquent d'autres pathologies, accroît la fragilité face aux infections.

TOUS LES VACCINS NE SONT PAS RECOMMANDÉS CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ

- Les différents types de vaccins :

- De façon générale, l'administration de **vaccins vivants** est contre-indiquée en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale c'est-à-dire d'une infection liée au vaccin. Mais cette attitude peut être discutée dans certaines situations au cas par cas.

- Les **vaccins tués** recommandés en population générale en fonction de l'âge le sont aussi pour les patients porteurs d'un SMD. C'est notamment le cas des vaccins contre le tétanos et la diphtérie.

- **Le tétanos** est dû à une bactérie très présente sous forme de spores partout dans l'environnement y compris chez les animaux (chevaux, vaches,...), notamment dans la terre et qui pénètrent dans le corps humain à l'occasion d'une blessure même minime. La toxine sécrétée après activation des spores dans l'organisme entraîne des contractures et convulsions, et la mort une fois sur quatre. Cette maladie ne se transmet pas d'une personne à une autre.

Le vaccin est une antitoxine qui protège la personne vaccinée par la production d'anticorps anti toxine. Le vaccin n'entraînera jamais la disparition des germes et la réponse immunitaire s'épuise avec le temps ; d'où la nécessité de rappels à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans. Ce vaccin contient un adjuvant (sels d'aluminium).

- **La diphtérie** est due à une bactérie qui vit uniquement chez l'homme entraînant détresse respiratoire (croup) et paralysies avec la mort dans 10 % des cas. C'est un des grands succès de la vaccination mais ce vaccin est une antitoxine qui n'empêche pas la bactérie de se

¹ Nous n'abordons pas ici la question de la vaccination après une greffe de moelle osseuse.

développer et coloniser le nez, la gorge ou une plaie des personnes vaccinées. Et le vaccin demande des rappels à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans au-delà car la durée de protection est estimée à 20 ans. Ce vaccin contient des sels d'aluminium comme adjuvant.

- **La poliomyélite** est due à un virus très résistant qui se transmet par contact avec un sujet infecté ou ses excréments, ou par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés et qui peut entraîner des paralysies irréversibles dans un cas sur cent. Le vaccin a été inventé en 1953. L'abandon de cette vaccination est encore impossible car il persiste des souches de virus circulant dans le monde. En France, le vaccin oral comportant les 3 souches de virus atténué n'est plus utilisé depuis 1982. Le vaccin injectable utilisé à présent contient les souches tuées. Associé à d'autres vaccins (diphtérie, tétanos, coqueluche ...), il contient des sels d'aluminium comme adjuvant, mais un vaccin monovalent sans adjuvant existe. Les rappels se font à 25, 45, 65 ans puis tous les 10 ans au-delà.

UN RISQUE ACCRU POUR CERTAINES MALADIES CHEZ L'IMMUNODÉPRIMÉ JUSTIFIE DES RECOMMANDATIONS DE VACCINATIONS SPÉCIFIQUES

C'est le cas de la grippe saisonnière et des infections à pneumocoques :

- **La grippe saisonnière** entraîne une surmortalité chez les immunodéprimés et les personnes âgées, les deux se cumulant chez un bon nombre de myélodysplasiques (la moyenne d'âge dans cette maladie étant de 70 ans).

La réponse immunitaire devient moins bonne avec l'avance en âge. De plus, le virus a des mutations très fréquentes qui obligent à modifier le vaccin chaque année. C'est pourquoi un rappel annuel est nécessaire.

En France, les personnes en ALD ou ayant plus de 65 ans ont la possibilité d'être vaccinées gratuitement. Certains pays ont une politique différente ayant choisi de vacciner tous les nourrissons et enfants chaque année pour diminuer la circulation du virus et protéger de ce fait les populations à risque d'infections sévères. Ce vaccin ne contient pas d'adjuvant.

- **Les infections invasives à pneumocoques** sont dues à une bactérie présente dans le nez et la gorge des humains (plus d'un enfant sur deux est porteur sain en France) et d'animaux (rats, souris, chiens). Ce microbe est responsable d'infections ORL, de pharyngites, otites, sinusites mais aussi de pneumonies et, en passant dans le sang, d'infections invasives très dangereuses (septicémies et méningites).

Un premier vaccin le « pneumo 23 » n'était pas assez efficace avant l'âge de 2 ans et n'a pas été recommandé pour tous les nourrissons. Il était réservé aux groupes à risque. Depuis 2010, le Prévenar 13, vaccin conjugué à une autre protéine est plus immunogène, et plus complexe et cher à fabriquer. Il est recommandé chez tous les nourrissons. Ces deux vaccins ont pour adjuvant des sels d'aluminium.

Chez les populations à risque d'infection invasive (immunodéprimé), la vaccination a d'abord été recommandée par le pneumo 23. Mais la meilleure protection conférée par le Prévenar a fait modifier les recommandations : commencer par un Prévenar 13 puis deux mois plus tard un pneumo 23 pour élargir la protection. L'immunité n'étant pas durable, un rappel est là encore recommandé tous les 5 ans.

Ces vaccinations sont recommandées, parlez-en à votre hématologue et votre médecin traitant. Pensez aussi que la vaccination de vos proches vous protège.

QUELQUES RECHERCHES EN COURS SUR LE TRAITEMENT DES MYÉLODYSPLASIES

Le congrès de la Société américaine d'hématologie (American Society of Hematology, ASH) s'est tenu comme chaque année début décembre à San Diego, Californie. C'est le rendez-vous mondial de la recherche sur les maladies du sang, l'occasion de faire le point sur les avancées en cours et sur les promesses d'éventuels progrès futurs. Des échos sont parvenus jusqu'à nous, à travers le site de l'ASH www.hematology.org où sont présentés les travaux discutés dans les différentes séances du congrès. Nous avons relevé pour vous quelques thèmes et quelques conclusions qui nous ont semblé intéressants pour nous patients, même s'il y a forcément dans cette sélection une part de subjectivité. Le Pr Pierre Fenaux nous a aidés par les informations qu'il nous a données et par sa lecture du texte.

DU NOUVEAU POUR LES PATIENTS DE BAS RISQUE

Pour la plupart des patients de bas risque, les injections d'EPO sont le traitement de référence. Que se passe-t-il si l'EPO se révèle inefficace ou lorsqu'elle cesse d'avoir des effets positifs ? Nous avons déjà abordé cette question dans le bulletin Été 2016 en rapportant les résultats d'un essai clinique du GFM conduit par Andréa Toma (Hôpital H. Mondor, Créteil) et ses collègues, où le Revlimid était combiné ou non à

l'EPO, chez des patients en échec d'EPO. La plupart des résultats étaient modestes, mais l'association EPO-Revlimid était plus prometteuse que l'usage du Revlimid seul, quatre patients sur dix bénéficiant d'une réduction de leurs besoins transfusionnels. Lors du congrès, deux groupes de chercheurs sont revenus sur ces conclusions.

L'essai conduit par Alan F. List (Institut de recherche H. Lee Moffitt, Tampa, Floride) a suivi un protocole

voisin de celui évoqué plus haut. La comparaison de deux groupes de malades traités les uns par Revlimid, les autres par une association Revlimid-EPO, confirme la supériorité de cette seconde forme de traitement. D'où la conclusion : le Revlimid restaure la réactivité à l'EPO des patients qui s'y étaient révélés antérieurement réfractaires.

Rappel : inscrivez-vous !



Myélodysplasies

20 villes en France

6^{ème} Journée Nationale d'Information
des malades et de leurs proches

SAMEDI 25 MARS 2017 de 13h30 à 17h30

www.journeemyelodysplasies.org
ou tél : 06 37 22 79 87 (jeudi de 15h à 19h)

L'essai conduit par Arjan A. van de Loosdrecht (Université d'Amsterdam) donne un résultat différent, puisque la réponse hématologique des malades traités se révèle d'ampleur comparable (un patient sur trois), que le Revlimid soit administré seul ou avec l'EPO. Est-ce le signe d'une fragilité d'ensemble de résultats obtenus sur des petits nombres de participants ou l'effet de différences dans les protocoles d'administration des médicaments, l'adjonction de l'EPO dans l'essai néerlandais n'étant pas immédiate mais progressive, après constat de l'inefficacité du Revlimid seul dans les quatre premiers cycles de traitement ?

Une autre voie de recherche est explorée par Uwe Platzbecker (Hôpital C. G. Carus, Dresde) et ses collègues, toujours au bénéfice des patients réfractaires à l'EPO : le luspatercept. Administré en injections sous-cutanées toutes les trois semaines, le traitement donne des premiers résultats prometteurs : les patients de bas risque bénéficient d'augmentations notables et durables de leur hémoglobine, une proportion élevée d'entre eux (trois sur cinq) n'ayant plus besoin de transfusion de globules rouges. Les patients avec anémie réfractaire sidérolastique (ARS) semblent bénéficier le plus de ce traitement. Des essais plus

avancés sont en cours avec de tels patients, qui permettent d'envisager à terme une autorisation de mise sur le marché.

FAUT-IL TRAITER DÈS QUE POSSIBLE ?

Plusieurs essais cliniques sont en cours sur le thème : faut-il anticiper le début des traitements pour être plus efficace ou convient-il d'attendre que le besoin soit bien installé pour y faire face ? Le protocole Sintra-Rev, auquel le GFM participe, en donne un exemple pour les patients de faible risque dont le chromosome 5 est raccourci, qui disposent d'un traitement efficace avec le Revlimid. Il s'agit de déterminer si l'administration précoce de celui-ci peut retarder l'émergence d'une dépendance transfusionnelle par rapport à un traitement symptomatique se contentant de suivre attentivement l'évolution de la maladie et de répondre aux besoins par des transfusions occasionnelles.

A l'ASH, Christopher R. Cogle (Université de Floride) et ses collègues ont abordé la question grâce aux informations rétrospectives retraçant le parcours de malades suivis au fil du temps. Prenant pour point de départ le moment où les besoins transfusionnels sont devenus récurrents, ils ont montré que le retour à l'indépendance transfusionnelle était plus rapide lorsque le traitement par hypométhylant ou Revlimid était installé dans les trois mois que lorsque le médecin attendait plus longtemps. Sur cet exemple, l'impatience de certains patients à voir mis en place un traitement semble trouver un début de justification. D'où l'intérêt d'une vérification par les essais cliniques en cours évoqués plus haut.

(À suivre dans le prochain bulletin avec du nouveau dans les traitements par hypométhylant).

COMMENT JOINDRE CCM

Courrier au siège social :

Association CCM

19 rue de l'Estrapade 75005 Paris

Appels permanence téléphonique :

06 37 22 79 87 (le jeudi de 15 h à 19 h)

Courrier électronique :

associationccm@yahoo.fr

Site Internet : <http://www.myelodysplasies.org>

Association CCM

Président : Patrick Festy

Vice-présidente : Sarah Jenny

Secrétaire : Marie Gagnan-Perez

Trésorière : Chantal Rémy

Bulletin publié

Avec le soutien institutionnel de

