

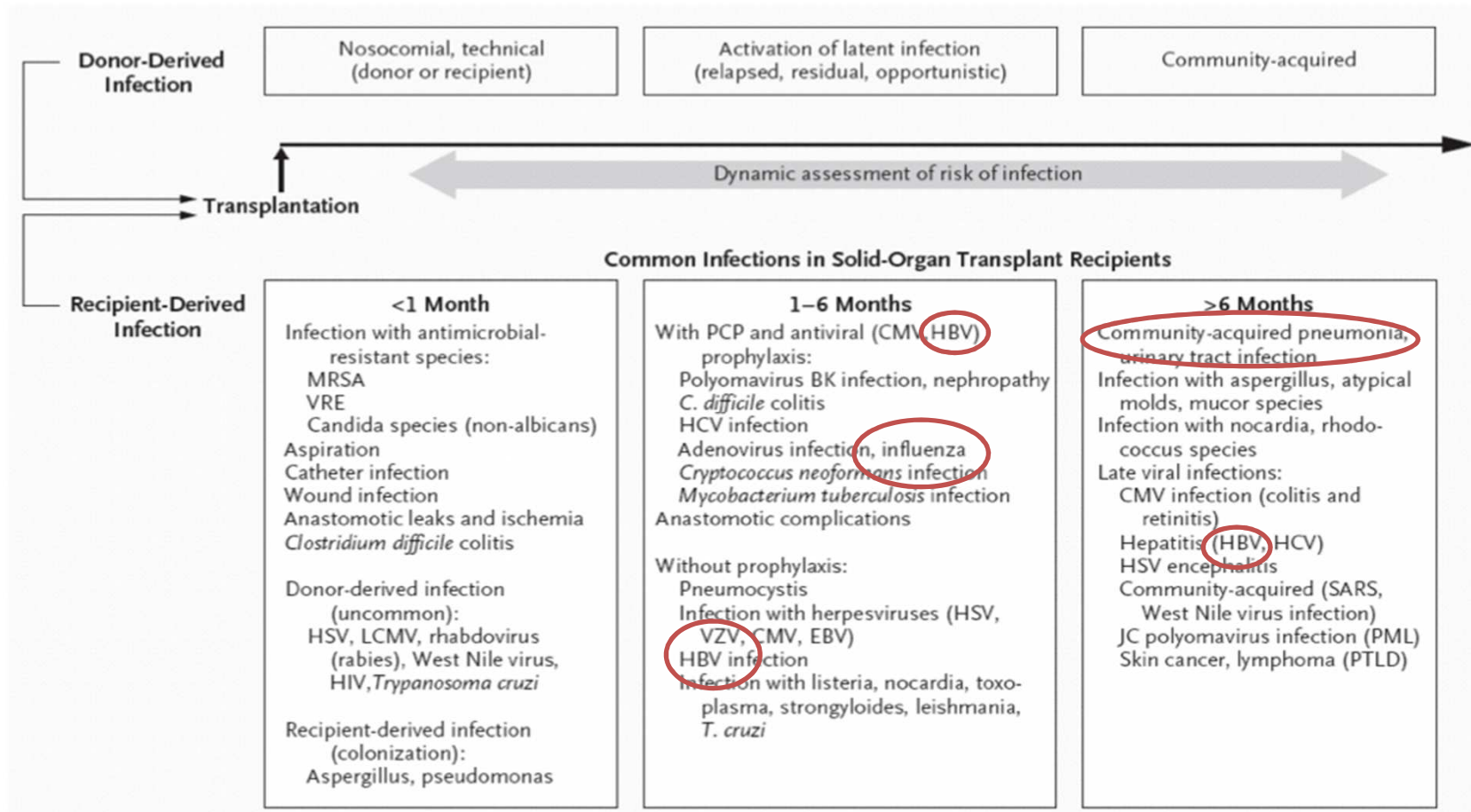
# Vaccinations des patients adultes transplantés d'organe solide (ou en attente de transplantation)

Pierre Loulergue  
CIC Cochin-Pasteur  
Hôpital Cochin, Paris

# Problématique

- Diminution de l'immunogénicité (hétérogène selon l'organe, les médicaments anti-rejet, le vaccin considéré)
- Immunodépression maximale dans les 6 mois post-transplantation
- Qui vaccine ? Médecin traitant, équipe spécialisée ?
- Risque de rejet post-vaccination ? Inefficacité des vaccins ?
- Beaucoup d'occasions manquées, surtout en pré-transplantation...

# Risque infectieux en transplantation



# Maladies à prévention vaccinale chez les sujets transplantés

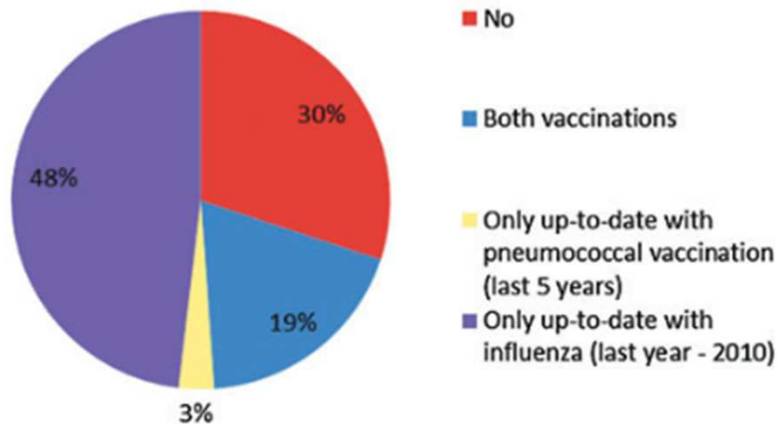
<b>Grippe</b>	Incidence plus élevée de complications pulmonaires et extra-pulmonaires et risque de rejet du greffon.
<b>Hépatite B</b>	Risque plus élevé de passage à la chronicité et évolution plus rapide vers la cirrhose et l'hépatocarcinome que chez l'adulte sain
<b>Hépatite A</b>	Mortalité plus élevée chez les patients cirrhotiques en attente d'une transplantation hépatique
<b>Varicelle et zona</b>	Varicelle : risque important d'hospitalisation et de maladie sévère chez les enfants transplantés Zona : Incidence augmentée chez les adultes transplantés d'organe solide en comparaison à la population générale, notamment dans l'année suivant la greffe
<b>Rougeole</b>	Risque de formes sévères, notamment encéphalitiques chez le patient transplanté rénal
<b>Pneumocoque</b>	Infections invasives à pneumocoque plus fréquentes chez le patient transplanté d'organe solide que dans la population générale : 36/1000 patient-années chez les transplantés cardiaques, 28/1000 patient-années chez les transplantés rénaux contre 0,24/1000 patient-années dans la population générale
<b>HPV</b>	Incidence de l'infection par les papillomavirus humains environ 17 fois plus élevée chez les patients transplantés d'organe solide que dans la population générale. Risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales

# Vaccins disponibles en 2015

Vaccins vivants atténués		Vaccins inactivés	
Viraux	Bactériens	Micro-organisme entier tué	Déterminants antigéniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rougeole</li> <li>• Oreillons</li> <li>• Rubéole</li> <li>• Varicelle-Zona</li> <li>• Fièvre jaune</li> <li>• Grippe (voie nasale)</li> <li>• Rotavirus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• BCG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grippe</li> <li>• Polio (voie injectable)</li> <li>• Hépatite A</li> <li>• Rage</li> <li>• Encéphalite japonaise</li> <li>• Encéphalite à tiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coqueluche acellulaire</li> <li>• Diphtérie</li> <li>• Tétanos</li> <li>• Hépatite B</li> <li>• Haemophilus influenza b</li> <li>• Pneumocoque (conjugué et polysaccharidique)</li> <li>• Méningocoque (conjugué)</li> <li>• Typhoïde</li> <li>• Grippe</li> <li>• HPV</li> </ul>
<p><b>CONTRE INDIQUES CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES</b></p>			

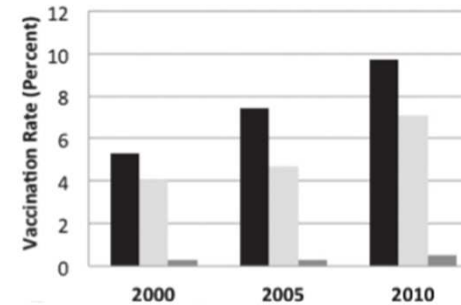
# Couverture vaccinale en transplantation rénale

Up-to-date with both vaccinations\*



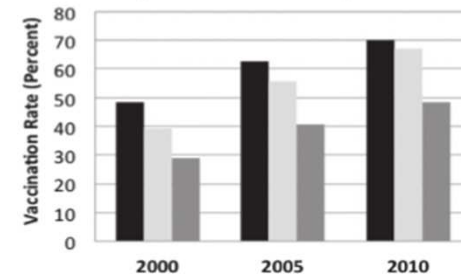
Wilmore, Clin Kidney J 2014

A ■ Hemodialysis ■ Peritoneal Dialysis ■ Renal Transplant



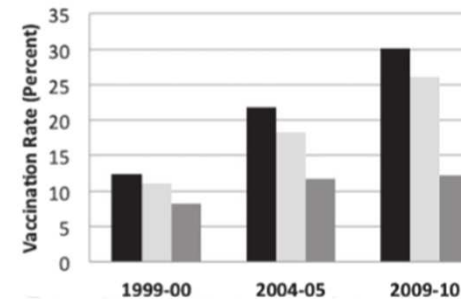
Hépatite B

B ■ Hemodialysis ■ Peritoneal Dialysis ■ Renal Transplant



Grippe

C ■ Hemodialysis ■ Peritoneal Dialysis ■ Renal Transplant



Pneumocoque

Soni, Semin Dial 2013

# Couverture vaccinale chez les patients en attente de transplantation hépatique

- Hépatite A : 20-38%
- Hépatite B : 32-42%
- Grippe : 55%
- Pneumocoque : 34%

Kramer et al, Hepatology 2011  
Younossi et al, Hepatology 2011  
Arguedas et al, Dig Dis Sci 2002

# Freins à la vaccination

Barriers regarding immunizations in renal transplant recipients (RTR) as reported by Dutch nephrologists

Barriers	N <sup>o</sup> (%)	N <sup>o</sup>
Knowledge-related barriers		
Lack of familiarity with the existence of guidelines on immunizations in RTR	69 (72.6)	72
Lack of awareness of the need for immunization after renal transplantation	13 (12.0)	82
Attitude-related barriers		
Recommendations are evidence based	54 (65.9)	62
Immunization after renal transplantation is safe	94 (84.7)	84
Immunizations after renal transplantation are not effective	106 (96.4)	83
Lack of outcome expectancy		
Lack of agreement/confidence regarding the recommendations	15 (19.0)	60
Lack of motivation to immunize because of lack of efficacy	12 (12.4)	73
Immunosuppressive drugs have a negative effect on immunization efficacy	104 (95.4)	83
It is best to immunize RTR prior to transplantation	89 (85.6)	79
Antigen-specific antibody titers after immunization wane more rapidly after transplantation	46 (69.7)	50
A clear guideline with recommendations regarding immunization will be beneficial for the management of RTR	115 (96.6)	90
Nephrologists' responsibilities regarding immunization are clarified	28 (28.0)	76
Immunizations in RTR could be the responsibility of		
General practitioner	29 (29.9)	73
Nephrologist	104 (95.4)	83
Travel clinic or a public health official	49 (53.3)	70
Patients are responsible for receiving the right immunizations after transplantation	45 (57.7)	60

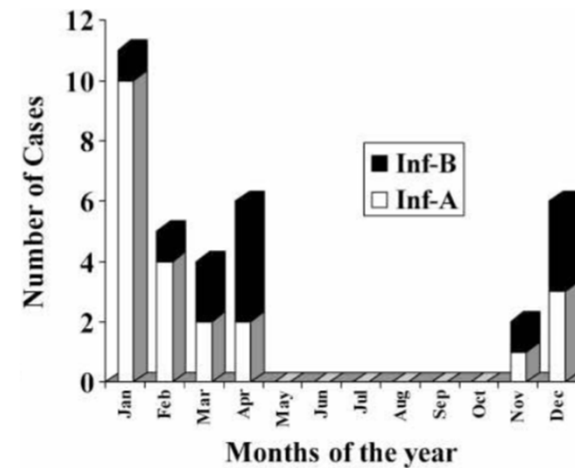


# Risque de rejet ?

- Apparition d'AC anti HLA chez 3-4% des sujets après vaccination antigrippale, sans retentissement clinique (*Duchini, Liver Transplant 2000; Candon, Am J Transplant 2009; Vermeiren, Transpl Int 2014*)
- Quelques rejets constatés avec vaccin H1N1 pandémique adjuvanté (*Katerinis, Am J Transplant 2011; Siegrist, Antivir Ther 2012*), mais pas de différence avec groupes non vaccinés (*Schaffer Am J Transplant 2011*)

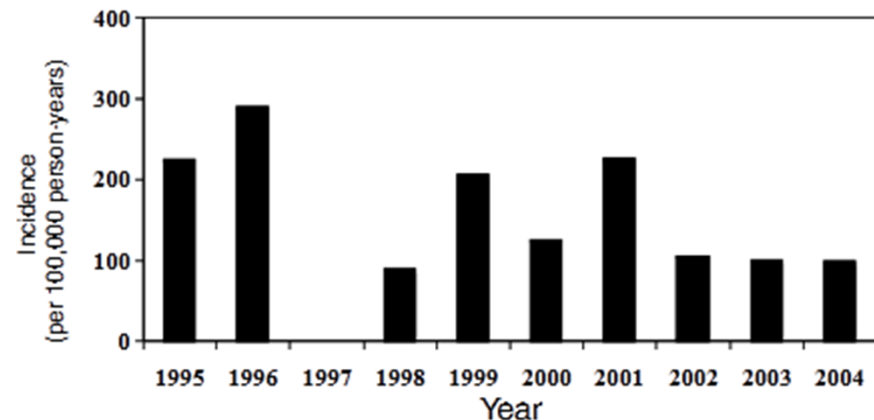
# Incidence de la grippe

- Poumons : 4180 / 100 000 personnes-années
- Foie : 480 / 100 000 PA
- Rein : 230 / 100 000 PA



# Incidence des infections invasives à pneumocoque

- 146 / 100 000 PA
  - Foie : 354
  - Poumons : 239
  - Rein : 104
- Population contrôle : 11,5 / 100 000 PA
- Pop. âgées :
  - > 65 ans : 25 / 10<sup>5</sup> PA
  - > 80 ans : 70 / 10<sup>5</sup> PA



Kumar, Am J Transplant 2007  
Kyaw, Clin Infect Dis 2005

# Immunogénicité des vaccins chez les transplantés

Vaccin	Réponse chez immunocompétents*	Réponse chez transplantés*	Taux d'AC chez transplantés vs immunocompétents
Influenza	60 – 90%	8 – 36%	Réduit
Tétanos	100%	85%	Réduit d'environ 2/3
Diphtérie	95 -98%	90%	Réduit d'environ 2/3
Poliomyélite	>90%	91%	Normal
Hépatite A	100%	70%	Réduit
Hépatite B	>90%	40%	Réduit

\* % de patients ayant un taux d'AC > seuil protecteur

# Vaccination antigrippale et rein

- Etude sur 151 transplantés rénaux
- Groupe hémodyalisés
- Groupe contrôle volontaires sains
- Altération nette de l'immunogénicité, surtout après transplantation
- Effets de l'âge, la fonction rénale (DFG < 30 ml/min), et présence de MMF

**Table 2 | Anti-pH1N1 serology at baseline and 1 month after vaccination**

All	KTR, n=151	HDP, n=71	HC, n=30	P-value*
<i>Seroprotection, n (%)</i>				
Baseline	20 (13.2)	11 (15.5)	3 (10)	0.75
1 month	66 (43.7)	40 (56.3)	26 (86.7)	<0.001
<i>Geometric mean</i>				
Baseline	9.3	11.1	7.8	0.21
1 month	26.8	53.1	121.3	<0.001
<i>Seroconversion, n (%)</i>				
	48 (31.8)	32 (45.1)	23 (77)	<0.001
<b>No baseline seroprotection</b>				
	KTR, n=131	HDP, n=60	HC, n=27	P-value*
<i>Seroprotection, n (%)</i>				
1 month	47 (35.9)	29 (48.3)	23 (90)	<0.001
<i>Geometric mean</i>				
Baseline	7.1	7.3	5.4	0.01
1 month	21.8	40.9	108.9	<0.001
<i>Seroconversion, n (%)</i>				
	47 (35.9)	29 (48.3)	23 (85)	<0.001

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; HC, healthy controls; HDP, hemodialysis patients; KTR, kidney transplant recipients; pH1N1, pandemic H1N1 influenza.  
\*P value for comparison across the three groups by the  $\chi^2$  test for seroprotection and seroconversion and ANOVA for geometric means.

# Vaccination antigrippale et rein

**Table 5 | Factors associated with increased likelihood of seroprotection in kidney transplant recipients without baseline seroprotection (n=131)**

Parameter	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P-value	aOR	95% CI	P-value
→ Age (per 10 year increase)	0.73	0.54–1.00	0.05	0.70	0.49–0.996	0.047
Female gender	1.07	0.52–2.18	0.86	0.69	0.53–2.63	0.69
<i>Kidney function</i>						
eGFR > 60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	1.0	—	—	1.0	—	—
→ eGFR 30–60 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	0.64	0.30–1.39	0.26	0.67	0.27–1.55	0.34
→ eGFR < 30 ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	0.20	0.04–1.01	0.052	0.16	0.03–0.88	0.04
CNI vs. no CNI	1.54	0.39–6.12	0.53	4.31	0.76–24.6	0.10
→ Mycophenolate vs. no mycophenolate	0.35	0.14–0.89	0.03	0.24	0.07–0.79	0.02
Rituximab vs. no rituximab	0.18	0.02–1.48	0.11	0.16	0.02–1.40	0.10
Prednisolone vs. no prednisolone	1.09	0.52–2.28	0.83	1.59	0.67–3.76	0.29
→ Transplant duration < 6 vs. ≥ 6 months	0.96	0.89–1.03	0.26	0.10	0.01–0.86	0.04

Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; CNI, calcineurin inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio.

# Vaccination antigrippale et foie

- Baisse d'immunogénicité d'environ 30% si cirrhose ou transplantation
- Efficacité clinique :

Comparison of the influenza-like illness (ILI) between vaccinated and unvaccinated groups

	Vaccinated group (N=175)	Unvaccinated group (N=90)	p-Value	Odds ratio (95% CI)
ILI incidence	25 (14.3%)	21 (23.3%)	0.064	0.548 (0.287–1.045)
Median age (years)	58	62	NS	
Male/female	16/9	13/8	NS	
Child-Pugh class B and C	22 (88.0%)	17 (80.9%)	NS	
Underlying liver disease				
Hepatitis B	13	11	NS	
Hepatitis C	1	3		
Alcohol	10	6		
Others	1	1		

Comparison of laboratory confirmed influenza between vaccinated and unvaccinated groups

	Vaccinated group (N=175)	Unvaccinated group (N=90)	p-Value	Odds ratio (95% CI)
Overall incidence	4 (2.3%)	8 (8.8%)	0.009	0.24 (0.07–0.82)
Positivity in tested ILI patients	2/6 (25.0%)	5/12 (41.7%)	0.04	0.47 (0.07–3.34)
Influenza virus (A/B)				
A/H3N2	3	3		
B	1	4		
Non-typable <sup>b</sup>	–	1		

Duchini et al, Arch Intern Med 2006

Song et al, JCV 2007

Gaeta et al, Vaccine 2009

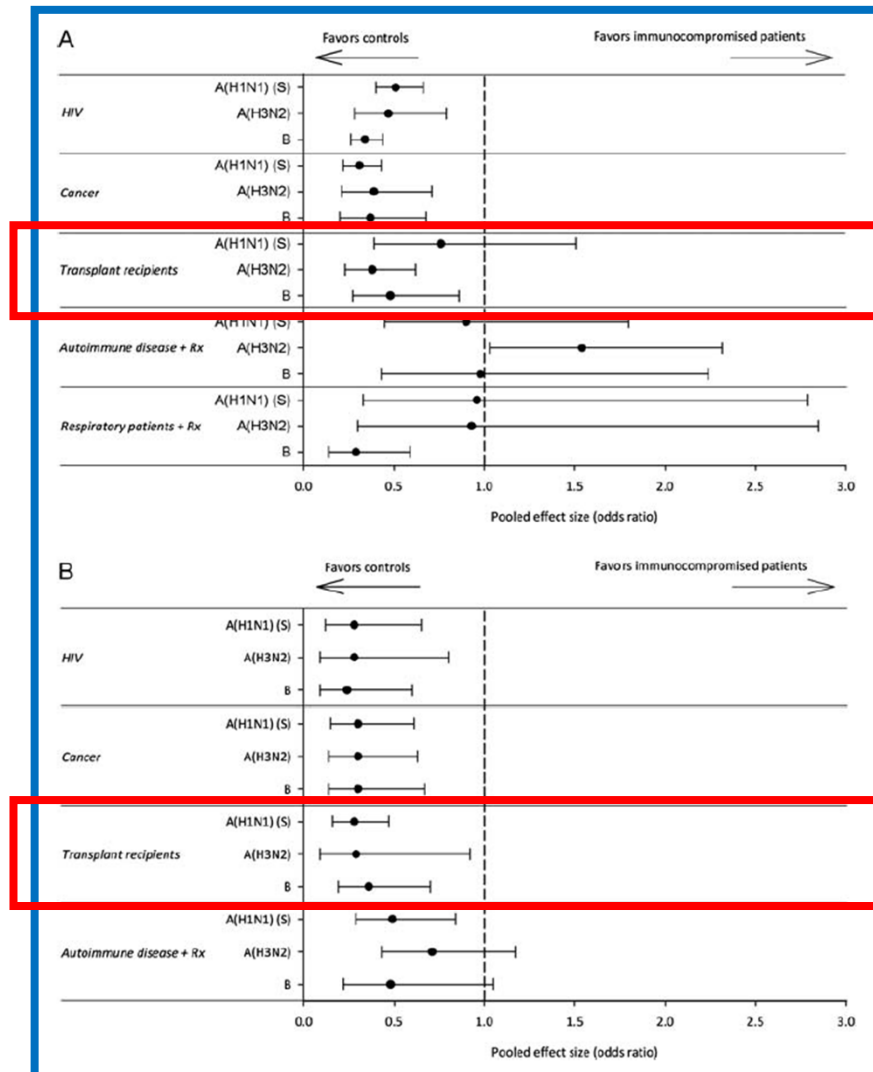
Duchini et al, Liver Transplant 2001

# Vaccination grippe et immunodéprimés efficacité immunologique plus faible

Méta-analyse des études  
évaluant l'immunogénicité de la  
vaccination antigrippale  
immunodéprimés vs  
immunocompétents :

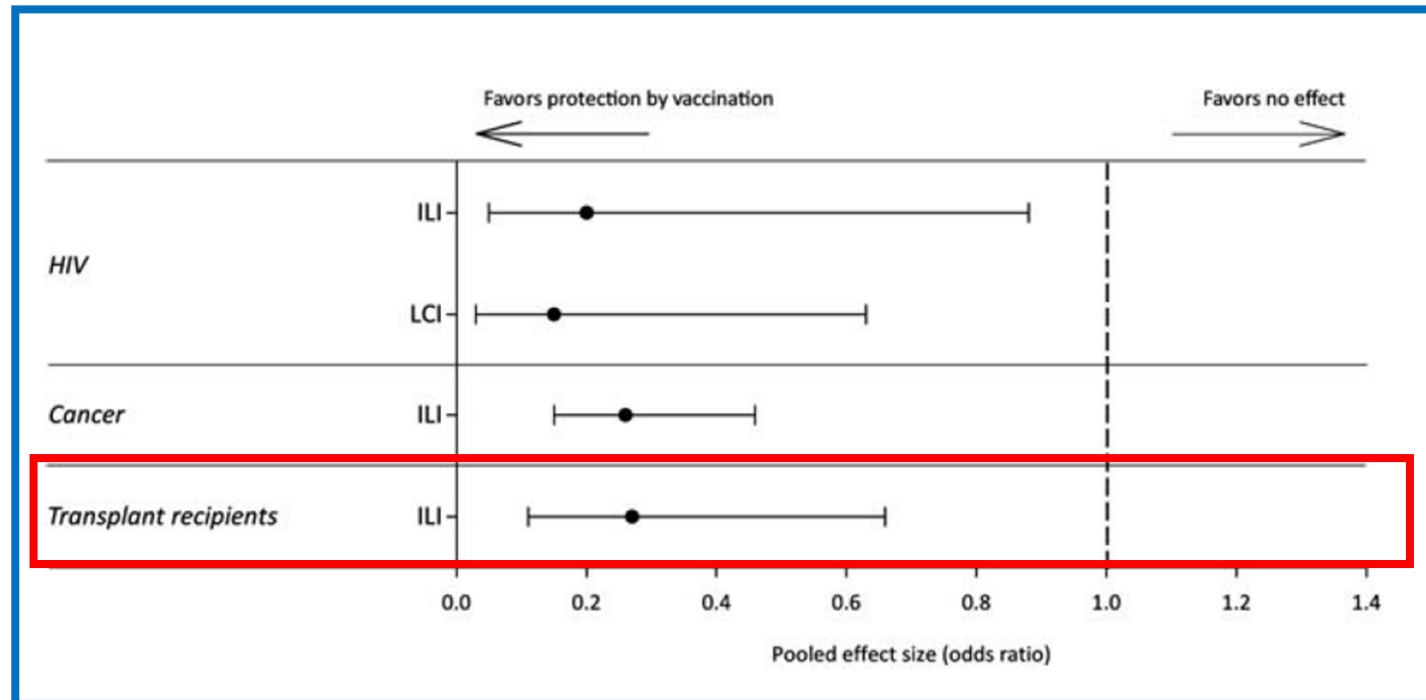
A: en terme de seroconversion  
(titre x 4)

B: seroprotection: titre > 1/40e





# Vaccination grippe et immunodéprimés une efficacité clinique démontrée en cas de cancer



Méta-analyse des études évaluant l'incidence des syndromes grippaux chez des vaccinés / non vaccinés : **diminution de 70%**

# Vaccination antipneumococcique

**Table 1.** Patients' Anti-pneumococcal antibody response in different sampling times respecting study patients' groups.

Antibodies	Groups	Baseline	Sig.	Month 1	Sig.	Month 6	Sig.	Month 12	Sig.
IgG	Overall	78±44		177±76		167±72		150±71	
	Dx	92±56	0.2	156±73	0.2	172±83	0.8	143±78	0.6
	KTx	72±38		184±77		166±69		153±68	
IgG2	Overall	44±26		55±36		32±35		26±28	
	Dx	55±33	0.1	47±35	0.4	0.5±38	0.001	10±29	0.03
	KTx	41±22		57±37		41±29		31±25	

Pourfarziani, Ann Transplant 2008

Groups	Total IgG (µg/mL) Pre-immunization	Total IgG (µg/mL) Post-immunization	Fold increase mean ratio of post- to pre-immunization)
Hypo-responsive patients (n = 14)	24 (5-56)	71 (18-170) <sup>a</sup>	3.2 ± 1.3 <sup>b, c</sup>
Responder patients (n = 52)	96 (12-390)	376 (190-450)	5.6 ± 4.4
Control group (n = 40)	70 (4-450)	395 (200-450)	6.6 ± 6.8

Mahmoodi, Eur Cytokine Netw 2009

80% de répondeurs

# Stratégie de « prime-boost »

- Associer le vaccin conjugué et le vaccin polysaccharidique
- Pour bénéficier des avantages de la conjugaison
  - Meilleure immunogénicité
  - Protection plus longue
  - Réponse mémoire
  - Réduction du portage
- Pour bénéficier d'une couverture étendue à 75% des souches responsables d'infections invasives

# Différentes voies d'activation

## Vaccins Polysaccharides *versus* conjugués

### Vaccin polysaccharidique simple

- Activent les cellules B, mais n'induisent pas de cellules T auxiliaires ni de mémoire immunologique durable
- Pas de maturation de l'affinité des IgG
- Impact limité sur la charge rhino-pharyngée

### Vaccin polysaccharidique conjugué

- Génère une réponse immunitaire dépendante des cellules T et induit une mémoire immunologique
- Induit une réponse immunitaire secondaire plus forte et plus durable, avec effet de rappel chez le nourrisson
- Production d'IgG de plus haute affinité
- Réduit la charge rhino-pharyngée

**La conjugaison d'un polysaccharide simple à une protéine de transport transforme la réponse immunitaire en une réponse dépendante des cellules T, ce qui a l'avantage de générer des anticorps de plus haute affinité, une mémoire immunologique et une réactivité aux doses de rappel du vaccin.**

# Vaccins pneumocoque et couverture sérotypique chez l'adulte

Couverture sérotypique (%)	Vaccin*	Enfants			Adultes	
		0-23 mois	24-59 mois	5-15 ans	16-49 ans	≥ 50 ans
2001	PCV7	66,1	62,9	33,3	41,8	50,8
	PCV13	89,1	88,6	83,3	74,8	75,3
	Pn-23v	93,0	89,5	90,5	82,8	86,6
2003	PCV7	64,3	56,1	33,6	40,2	51,7
	PCV13	89,6	93,5	85,8	71,5	77,0
	Pn-23v	92,6	96,3	92,0	84,4	88,7
2005	PCV7	44,3	47,7	28,6	39,4	41,0
	PCV13	83,3	88,3	82,7	71,4	70,2
	Pn-23v	90,5	94,5	94,0	83,1	82,3
2007	PCV7	16,4	16,4	18,9	24,3	28,6
	PCV13	73,3	73,3	79,3	67,2	65,3
	Pn-23v	82,8	84,3	85,6	79,5	83,6
2009	PCV7	5,8	1,3	5,6	11,1	14,5
	PCV13	71,2	78,4	76,5	61,0	57,7
	Pn-23v	82,7	85,6	86,4	77,3	75,4
2010	PCV7	3,7	3,8	6,5	6,7	12,1
	PCV13	63,3	65,1	73,9	55,9	49,2
	Pn-23v	78,2	76,4	90,2	75,4	74,3

\*Sérotypes contenus dans chacun des vaccins conjugués :

PCV7 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

PCV13 : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F + 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A

Sérotypes contenus dans le vaccin polysaccharidique :

Pn-23v : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23E et 33F

# En pratique

- Les avantages de la stratégie prime-boost n'existent **que** si :
  - On débute par le vaccin conjugué (sinon phénomène d'hyporéactivité)
  - On laisse un temps suffisant entre les deux vaccins (au moins 8 semaines)

# Hépatite B et transplantation hépatique

- Risque accru de CHC chez patients VHB/VHC +
- Risque de décompensation hépatique si infection VHB pendant cirrhose
- Mauvaise réponse au schéma classique (3 injections à 20 µg)
  - 46% si hépatopathie chronique sans cirrhose
  - 16-20% si cirrhose

# Hépatite B et transplantation hépatique

- Schéma renforcé : 3 ou 4 injections à 40 µg  
M0-M1-(M2)-M6
- Hépatopathies chroniques non cirrhotiques
  - Taux de séroconversion 75% (4 injections)
- Cirrhose
  - Taux de séroconversion entre 44% et 68% (3 inj  
M0-M1-M6)
  - 42%-55% avec un schéma accéléré (M0-M1-M2)

Leise and Talwalker, Curr Gastroenterol 2013  
Bonazzi et al, Brazil J Infect 2008

Dominguez et al, AASLD 2000  
Rosman et al, Am J Med 1997  
Arslan et al, Liver Transplant 2001



# Hépatite B et rein

- Meilleure efficacité du schéma renforcé à 4 x 40 µg
  - 80% vs 35% chez hémodialysés
  - Augmentation de 10-15% du nombre de séroconversions, d'autant moins que l'insuffisance rénale est sévère

# Autres vaccins

- HPV : risque x 17 chez transplantés
  - Vaccination des filles et des garçons dès 9 ans
  - Rattrapage jusqu'à 19 ans
  - Vaccin quadrivalent 3 doses (M0-M2-M6)
- VHA : sévérité plus importante si hépatopathie/cirrhose
  - Immunogénicité normale si Child A
  - 66% si Child B, 37% si Child C

# Recommandations

- Si possible, vacciner avant de débuter tout immunosuppresseur (discuter les vaccins vivants atténués)
- Pas de vaccination dans les 6 mois post-transplantation
- La vaccination est un acte médical
  - Vérifier les ATCD (mauvaise tolérance d'une vaccination antérieure ?)
  - Informer le patient
  - Surveiller après vaccination
  - Déclarer un événement indésirable grave ou inattendu
- Vacciner l'entourage (et les soignants +++)

# Recommandations

- Grippe : une injection annuelle
- Pneumocoque :
  - Une dose de vaccin conjugué (Prevenar13<sup>®</sup>)
  - Puis une dose de vaccin polysidique (Pneumo23<sup>®</sup>) au moins 2 mois après
- Hépatite B : 4 x 40 µg (M0-M1-M2-M6)
- Hépatite A : 2 doses M0-M6
- HPV : 3 doses
- Méningocoque C si < 25 ans : une dose
- DTP tous les 10 ans