



COLLEGE DOCTORAL

École Doctorale
BIOLOGIE SANTÉ



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

Cours d'Automne de Chimiothérapie Anti Infectieuse et de Vaccinologie

Transplantation d'organe solide et vaccinations

Pr. Karine Faure
Unité des Maladies Infectieuses
Service de Gestion du Risque Infectieux Vigilances et Infectiologie

EA 7366 Recherche translationnelle relations hôte-pathogènes

Transplantation d'organe solide: Une activité croissante

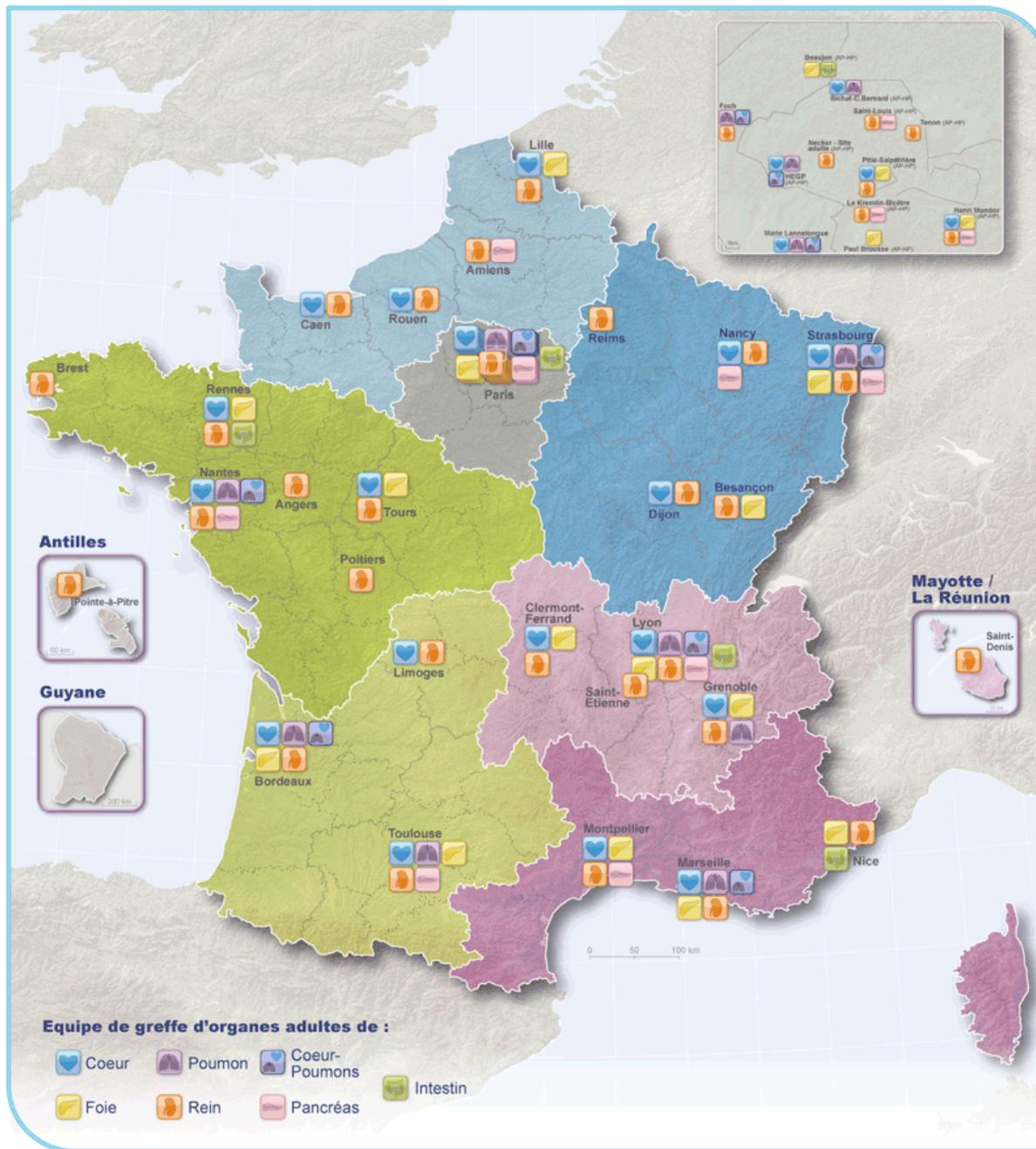
Tableau G6. Evolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2006 à 2015

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Coeur	358	366	360	359	356	398	397	410	423	471
Coeur-poumons	22	20	19	21	19	12	20	11	13	8
Foie	1037 (36)	1061 (18)	1011 (10)	1047 (12)	1092 (17)	1164 (14)	1161 (9)	1241 (13)	1280 (12)	1355 (15)
Intestin	8	6	13	7	9	10	7	3	3	3
Pancréas	90	99	84	89	96	73	72	85	79	78
Poumon	182	203	196	231	244	312	322	299	327	345
Rein	2731 (247)	2912 (236)	2937 (222)	2826 (223)	2893 (283)	2976 (302)	3044 (357)	3074 (401)	3232 (514)	3486 (547)
Total	4428 (283)	4667 (254)	4620 (232)	4580 (235)	4709 (300)	4945 (316)	5023 (366)	5123 (414)	5357 (526)	5746 (562)

() : dont donneurs vivants hors dominos.
Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016

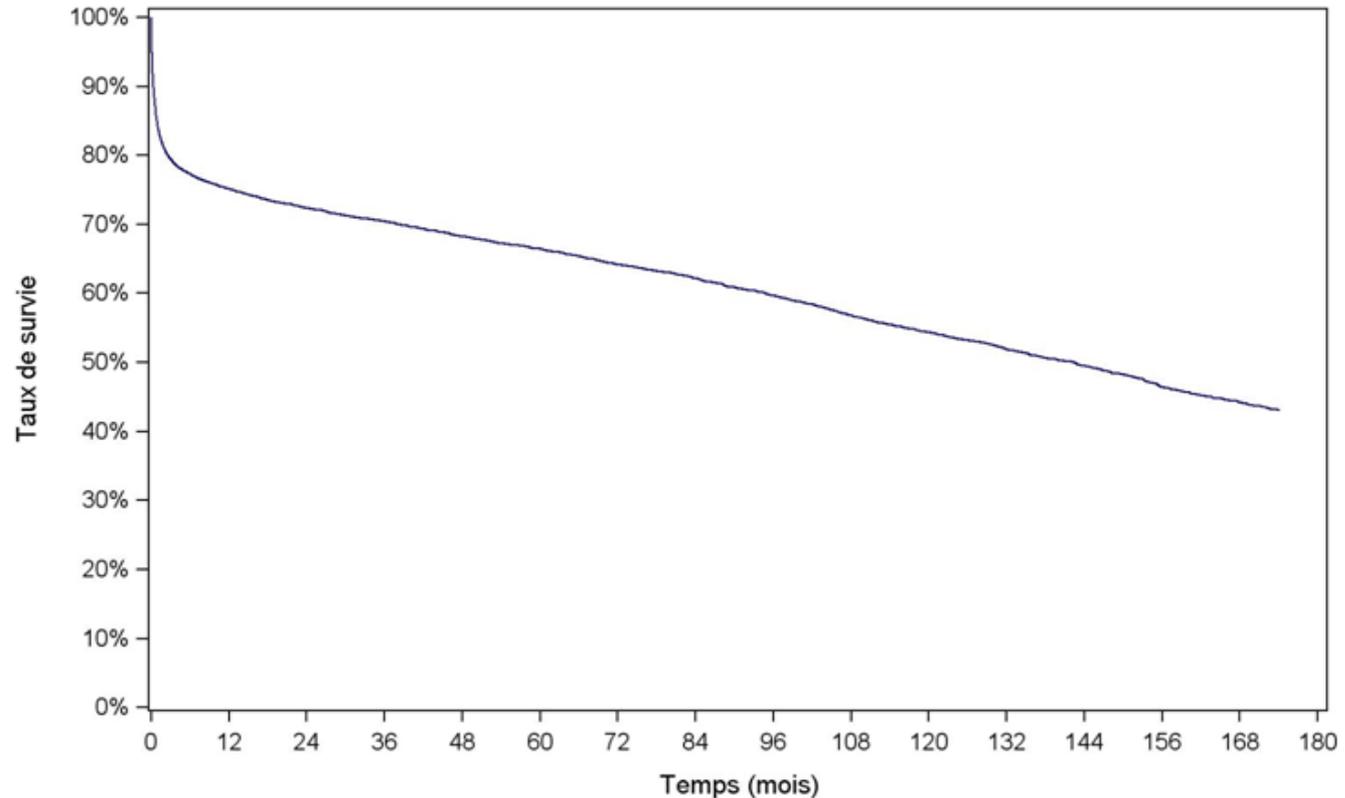
Rein
Foie
Cœur
Pancréas
Cœur-Poumons
Intestin

Figure G1. Répartition territoriale des équipes de greffe d'organes adultes



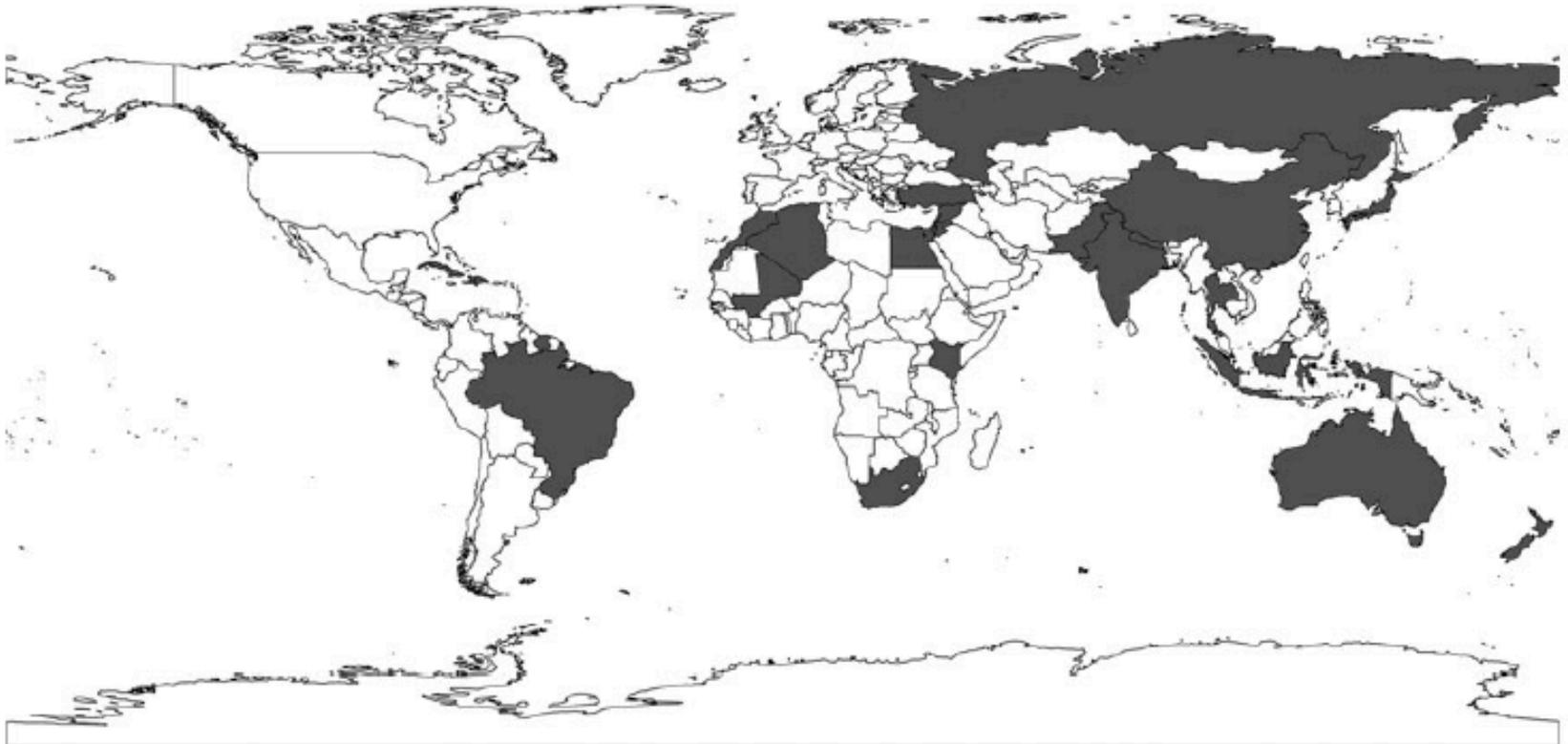
Taux de survie

EXEMPLE DE LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE



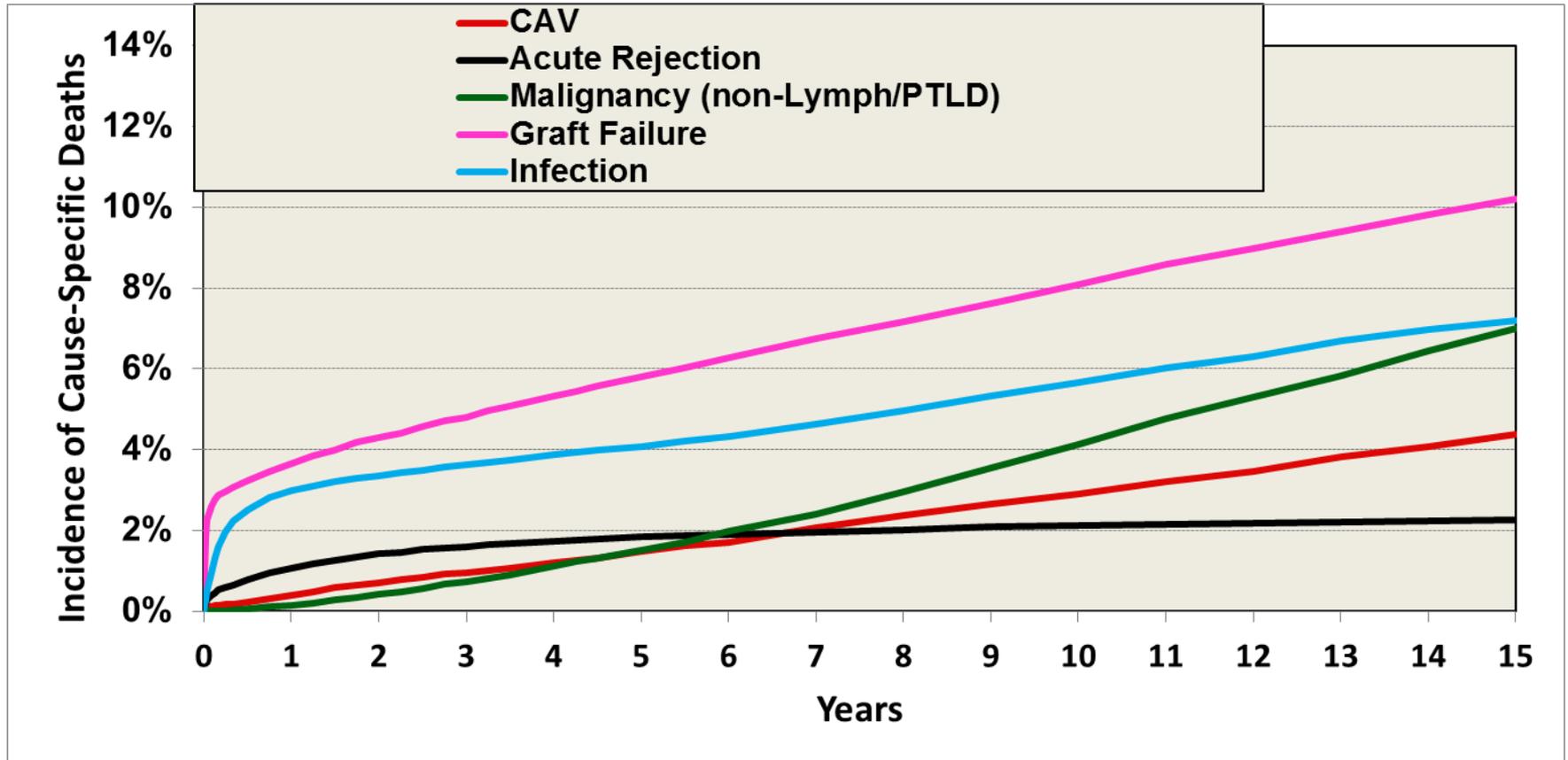
Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993- juin 2014	7934	84,5% [83,7% - 85,3%]	75,1% [74,1% - 76,1%]	66,5% [65,4% - 67,5%]	54,4% [53,1% - 55,6%]	NO	142,4 [135,2 - 147,6]
nombre de sujets à risque*		6650	5801	3999	2323	1084	
□ : Intervalle de confiance NO : non observable * : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016							

Destinations voyages

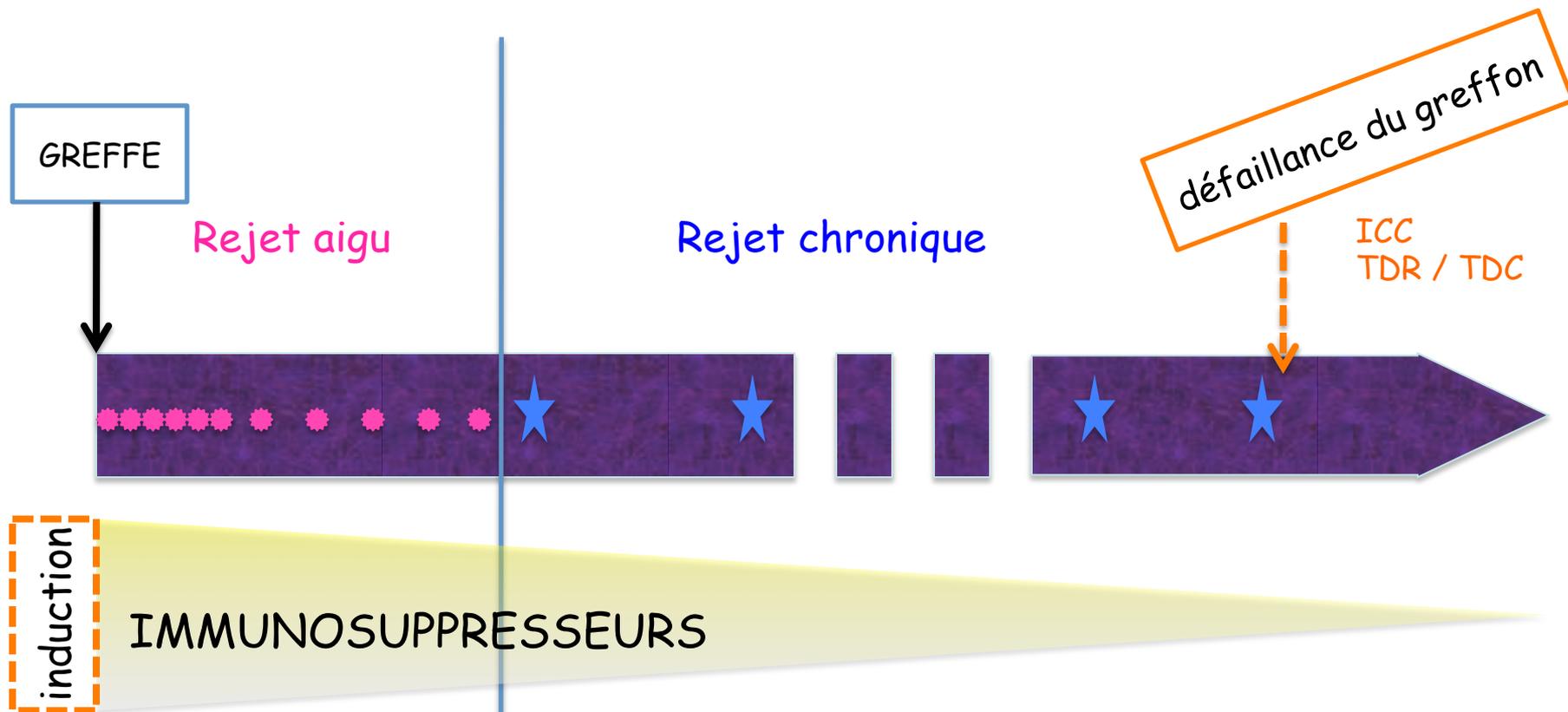


Destination de 85 transplantés rénaux (Amsterdam, 21% des patients de l'étude) ont voyagé à l'étranger hors Europe occidentale et Amérique du nord

Causes de décès

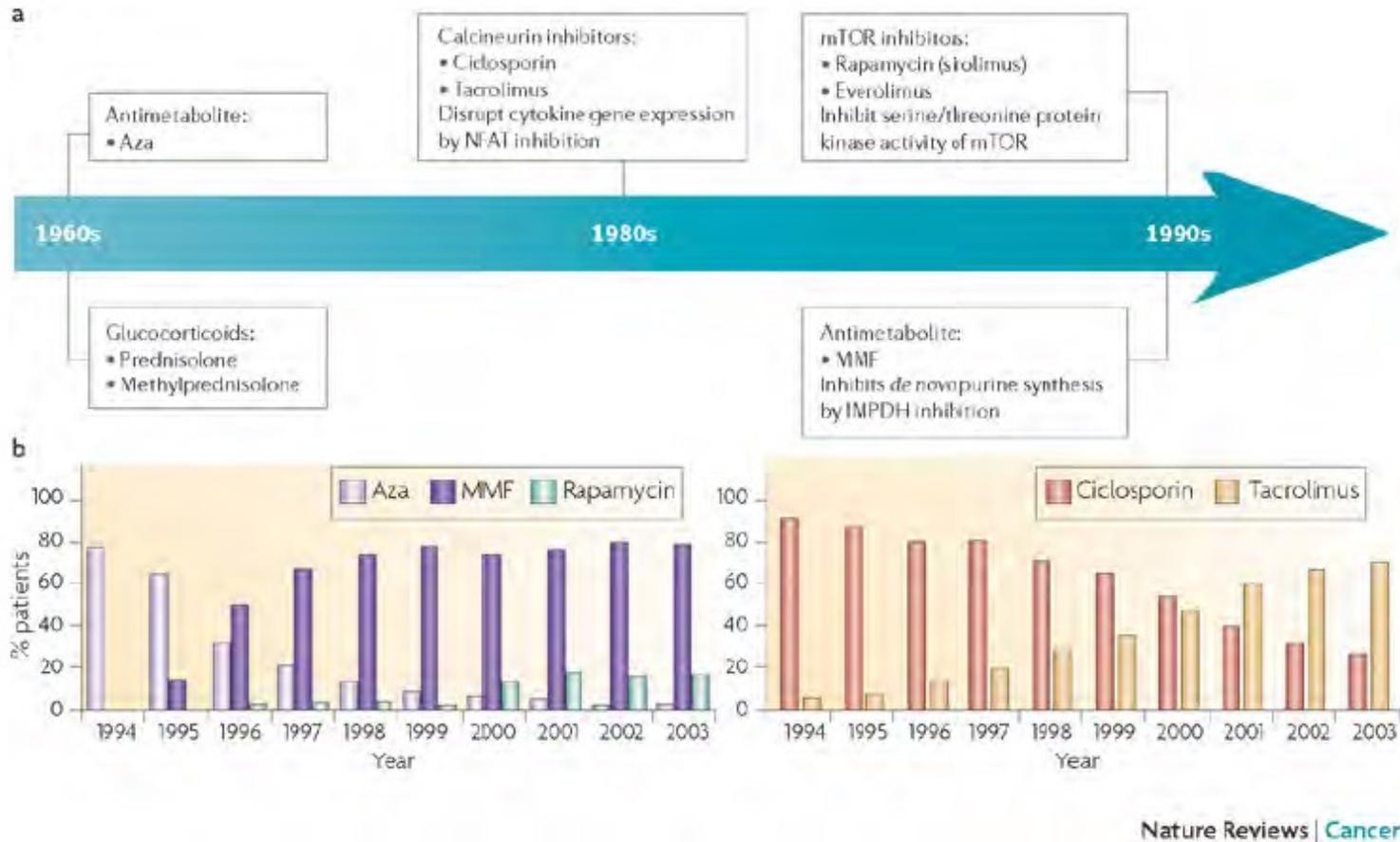


Traitements immunosuppresseurs à vie



- ✓ efficacité « à double tranchant »
- ✓ toxicité / effets secondaires
- ✓ interactions médicamenteuses

Evolution des traitements immunosuppresseurs



Les immunosuppresseurs

ANTICALCINEURINES

Tacrolimus (PROGRAF, ADVAGRAF)

tremblements, diabète,
encéphalopathie, HTA, ins. rénale

T0: < 1 an: 10-13
> 1 an: 7-10

Ciclosporine (NEORAL,
SANDIMMUN)

moins de diabète, plus d'hirsutisme

< 1 an: T0: 200-250
T2: >1000
> 1 an: T0: 100-200
T2: 400-800

ANTIPROLIFERATIFS

Mycophénolate mofétil

(CELLCEPT, MYFORTIC)

surveillance NFS (Lc), diarrhées
pas de dosage en routine: AUC

Everolimus (CERTICAN)

Oedèmes, aphtose buccale, MAT,
protéinurie, dyslipidémie

T0: 3-8

Mécanismes d' action		Molécules	
Déplétants	Pan-déplétants (déplétants T et B)		- Alemtuzumab (Campath-1H)
	Déplétants T		-Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaire -OKT3* : <i>déplétion de 20% du pool lymphocytaire T</i>
	Déplétant B		Rituximab
Inhibition migration lymphocytaire		FTY 720	
Inhibiteurs de l'activation lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 1	Anti-calcineurine	CICLOSPORINE, TACROLIMUS ISATX 247
		Autre	-OKT3* et autres anticorps antiCD3
	Inhibiteurs du signal 2		Belatacept
	Inhibiteurs du signal 1 et du signal 2		AEB 071
Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire	Inhibiteurs du signal 3 (G1→S)		-anti-CD25 INHIBITEUR DE mTOR Inhibiteurs de JAK3
	Inhibiteurs de la synthèse des Acides nucléiques	Bases puriques	AZATHIOPRINE, MMF
		Bases pyrimidiques	-Leflunomide. FK778 -Brequinar
	Alkylant		-Cyclophosphamide

Stratégies d'immunosuppression

EXEMPLE DE LA TRANSPLANTATION CARDIQUE

INDUCTION

- 3 stratégies
 - thymoglobuline (SALL)
 - basiliximab (Simulect)
 - pas d'induction

en fonction

- du risque de rejet
- du risque infectieux

ENTRETIEN

- Trithérapie

CNI + antiprolifératif + CS

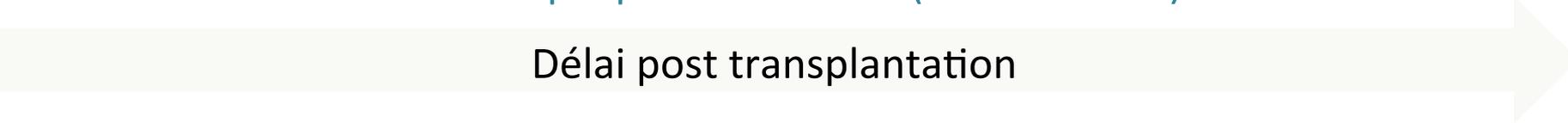
adaptation en fonction:

- délai post-greffe
- risque de rejet
- complications sous IS (infection, toxicité)

Chronologie du risque infectieux

Risque majeur dans les 6-12 mois suivant la transplantation
Risque persistant à vie (traitement IS)

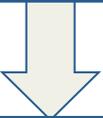
Délai post transplantation



< 1 mois: Nosocomial

1-6 mois: Infections opportunistes, réactivations

Au-delà de M6: Communautaire

- 
- **Bactérien: Infections nosocomiales:**
Infections KT, pneumopathie, Infection site opératoire
 - **Viral**
HSV (réactivation > primo-infection)
 - **Fongique**
Candida
 - **Infections provenant du donneur:**
VHC, VHB, VIH

Chronologie du risque infectieux

Risque majeur dans les 6-12 mois suivant la transplantation
Risque persistant à vie (traitement IS)

Délai post transplantation

< 1 mois: Nosocomial

1-6 mois: Infections opportunistes, réactivations

Au-delà de M6: Communautaire

Pneumocystis
HSV, VZV, CMV, EBV,
Nocardia
Listeria
Toxoplasmose
BK virus
Adénovirus/VRS/Influenza
M.tuberculosis
C.difficile

Chronologie du risque infectieux

Risque majeur dans les 6-12 mois suivant la transplantation

Risque persistant à vie (traitement IS)

Délai post transplantation

< 1 mois: Nosocomial

1-6 mois: Infections opportunistes, réactivations

Au-delà de M6: Communautaire

- Infections communautaires

Pneumonies

Infections urinaires

M. Tuberculosis

Colite *C.difficile*

Nocardia

- Infections opportunistes

Hépatites (HBV, HCV), Infection CMV

Encéphalite HSV,

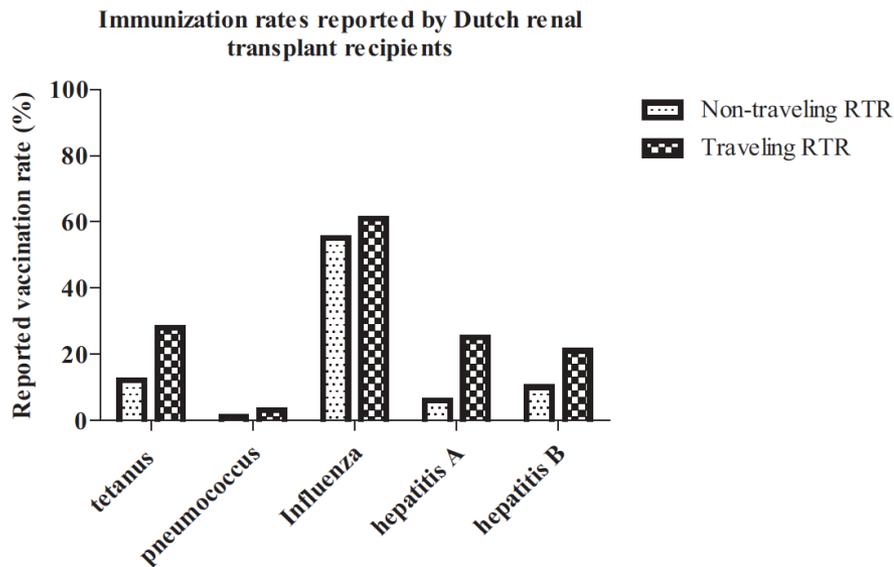
BK virus

Listeria

Toxoplasmose

Fishman, NEJM 2007

Prévention vaccinale chez le transplanté en pratique



Freins identifiés chez les néphrologues:

- Manque de familiarité avec les recommandations
- Manque de clarté des recommandations
- Vaccination inefficace après transplantation
- Nécessité d'une meilleure éducation des transplantés

Cas n°1

- Patient de 64 ans, cardiomyopathie dilatée à coronaires saines et fibrillation atriale diagnostiqué en 2015, porteur d'une défibrillateur automatique implantable en prévention primaire
- Inscription sur liste de transplantation cardiaque le 3 mars 2017
- Vient en consultation « risque infectieux et prévention » le 8 mars 2017

Cas n°1

- Dentiste, arrêt récent d'activité
- Marié, 1 fils
- Loisirs: pêche en eau douce et en mer, Voyages Sénégal et Cap Vert
- Bilan pré-transplantation:
 - ❑ Ac anti-HBs négatif
 - ❑ Vacciné contre la fièvre jaune en 2011
 - ❑ Varicelle et rougeole dans l'enfance
 - ❑ Dernier rappel DTP en 1995

Quelles vaccinations proposer à ce patient?

Cas n°2

- Patiente de 31 ans, cardiomyopathie hypertrophique diagnostiquée sur un BAV complet, Implantation d'un Pace-maker puis défibrillateur automatique double chambre
- En cours de bilan pré-transplantation,
 - infection de loge du boîtier avec extériorisation
 - retrait du matériel
 - mise en place d'un Pace-maker épicardique et d'une Life-Vest 24/24
- Inscription en super-U2

Cas n°2

- Consultation « risque infectieux et prévention » programmée dans le cadre du bilan pré-transplantation
- Carnet de santé:
 - ❑ Varicelle dans l'enfance
 - ❑ Dernier DTP en 2002
 - ❑ VHB avec un schéma conventionnel
 - ❑ ROR 1 injection

Quelles sérologies, quels vaccins effectuer?

Cas n° 3

- Patiente de 30 ans transplantée cardiaque depuis 10 mois
- 2 pneumonies à pneumocoque à M4 et M6 de la transplantation
- Ré-hospitalisée pour 3^{ème} pneumonie

Que faire?

Cas n°4

- Patient 36 ans, transplanté rénal il y a 3 ans, 1^{ère} consultation en Maladies Infectieuses pour suivi d'une bartonellose cérébrale
- Instituteur, plusieurs voyages en Europe
- N'a pas entendu parlé de vaccins depuis l'adolescence ...

Quels vaccins proposer?

Quelles recommandations spécifiques?

Cas n°5

- Patient de 60 ans, cardiomyopathie dilatée en attente de greffe cardiaque
- Donneur potentiel: sérologie hépatite B +
- Patient : sérologie hépatite B –

Transplantation?