



Vaccinations des greffés d'organe (hors greffe CSH)

Benjamin Wyplosz

Centre de vaccinations internationales

Service de maladies infectieuses et tropicales

CHU Bicêtre



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : Pfizer
- Intérêts indirects : aucun



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Benjamin Wyplosz

Titre : Vaccination du patient greffé d'organe

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique (Pfizer, board vaccination) OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (Pfizer, guide de vaccinations des transplantés) OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations (Pfizer, ECCMID 2016) OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Objectifs

1. **États des lieux** : couverture vaccinale et obstacles
2. **Présentation des recommandations** : HCSP
3. **Modalités pratiques de la vaccination** : organisation, consultation dédiée, vaccination de l'entourage
4. **Conclusions**

Un paradoxe : plus à risques = moins vaccinés

Médecins : en charge des immunodéprimés habituellement convaincus de l'intérêt des vaccinations

mais

Malades : études de couverture vaccinale immunodéprimés < 30 %*

En transplantation :
pas de données sérologiques
de cohorte

Étude de Welterman *et al* (2016)
Prospective 444 TH
Couverture < 40 %
(vaccin pneumocoque PPV23)

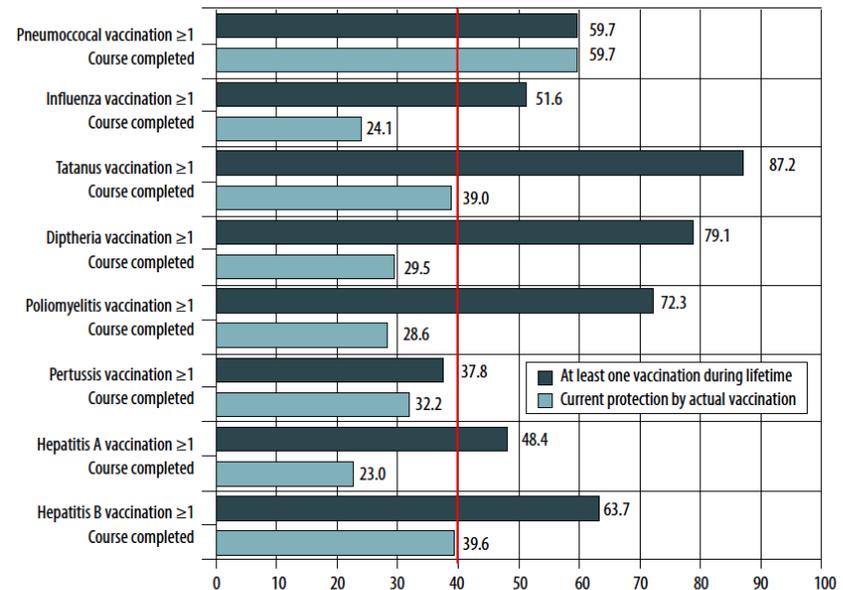


Figure 1. Comparison of the prevalence rates for ≥1 vaccination given in lifetime and the completed vaccination schedules per vaccine-preventable disease (n=444).

*Hanslik 2000, Bridges 2003, Pradeep 2007, Lanternier 2008, Duchet-Niedziolka 2009

Pourquoi une telle couverture vaccinale ?

Malades

Information

Manque d'informations
Messages contradictoires
Minimisation du risque/peu concernés
À qui s'adresser : spécialiste, généraliste ?

Personnel

Manque de temps
Prix et remboursement

Médecins/spécialistes

Formation

Recommandations pas toujours connues
Doute sur l'innocuité/efficacité ?

Professionnel

Pas une priorité
Pas de temps
Pas de dossier vaccinal global
Renvoi au médecin traitant
Pas de vaccin disponible en consultation ?



L'accès à la vaccination en pratique



Infirmier sympathique
et zélé



Réfrigérateur :
plein de vaccins

Objectifs

1. États des lieux : couverture vaccinale et obstacles
2. Présentation des recommandations : HCSP
3. Modalités pratiques de la vaccination : organisation, consultation dédiée, vaccination de l'entourage
4. Conclusions

Difficultés de faire de l'*Evidence based-medicine*

1. Nombreuses situations cliniques : maladies sous-jacentes, organes transplantés, immunosuppresseurs
2. Difficultés des études d'efficacité et d'innocuité : réponse vaccinale
3. Essais contrôlés rares

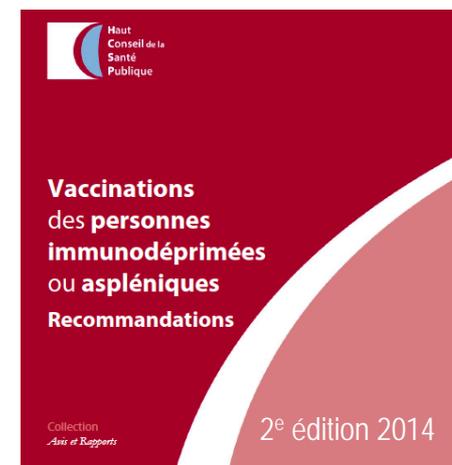
⇒ Tout ne pouvant être étudié :
avis d'experts et recommandations

Clinical Infectious Diseases Advance Access published December 4, 2013

IDSA GUIDELINES

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for
Vaccination of the Immunocompromised Host

Lerry G. Rubin,¹ Myra J. Levin,² Per Ljungman,^{3,4} E. Graham Davies,⁵ Robin Avery,⁶ Marcie Tomblin,⁷ Athos Boussvaros,⁸ Shireesha Dhanireddy,⁹ Lillian Sung,¹⁰ Harry Keyserling,¹¹ and Insoo Kang¹²



Diminution de la réponse vaccinale

- Réponse vaccinale diminuée :
 - Selon l'organe transplanté
 - Selon la profondeur de l'immunodépression
 - Selon le vaccin administré
 - < 6 mois post-greffe, si rejet ou infection concomitante
- Individuellement imprévisible : pas de marqueur pour une médecine personnalisée

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host

99. Standard age-appropriate **inactivated vaccine** series should be **administered 2 to 6 months after SOT** based on the CDC annual schedule (strong, low to moderate), including IIV (strong, moderate; Table 5).



Effets indésirables et contre-indications

- **Risque de rejet après vaccination**
 - Théorique mais jamais démontré
- **Effets indésirables locaux et généraux**
 - Globalement comparables aux sujets non transplantés
- **Vaccins vivants contre-indiqués**
 - Risque de maladie liée à une réplication prolongée et incontrôlée de l'agent vaccinal

Quels vaccins et quand ?

Candidat à la greffe (différent degré d'immunosuppression)

Après la greffe

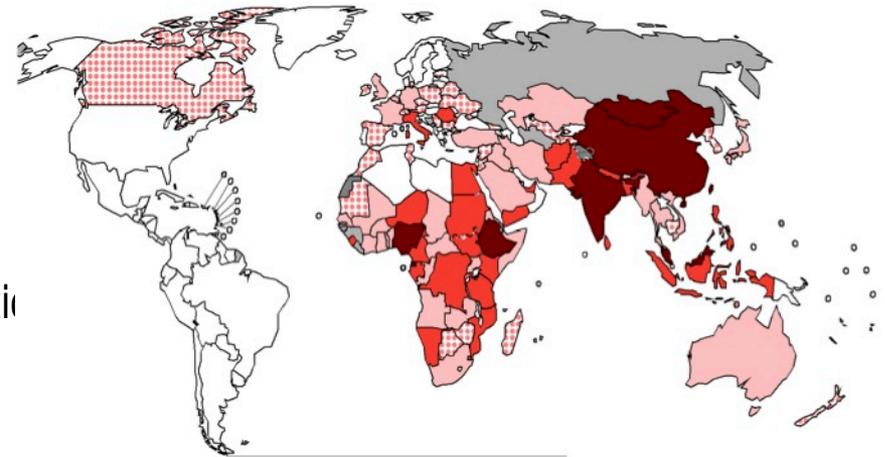
Vaccins vivants	<ul style="list-style-type: none">• BCG et rotavirus non/contre-indiqué• Grippe vivant (-> vaccin inerte)• Rougeole-oreillons-rubéole• Varicelle• Fièvre jaune (CVI)	Contre indiqués
Vaccins Inertes	<ul style="list-style-type: none">• DTP injectable (tous les 10 ans)• Coqueluche (une fois âge adulte)• Haemophilus (idem population)• Pneumocoques (PCV13 + PPV23)• Grippe injectable (tous les ans)• Hépatite A (risque, hépatopathie)• Hépatite B (tous)• Papillomavirus (âge < 19 ans)• Méningocoques (âge < 24 ans, à risque)	Idem prégreffe : comment faire ?

Vaccins vivants

Rougeole, oreillons et varicelle ?

- Risque cosmopolite
- Primovaccination
 - 2 doses au moins 4 semaines avant l'immunosuppression
- Et sinon ?
 - Sérologies de contrôle (corrélat de protection)
 - Vaccination de l'entourage
 - Immunoglobulines pré- ou post-exposition (à discuter en cas de voyage)

Incidence de la rougeole dans le monde
(OMS oct 2015-mars 2016)

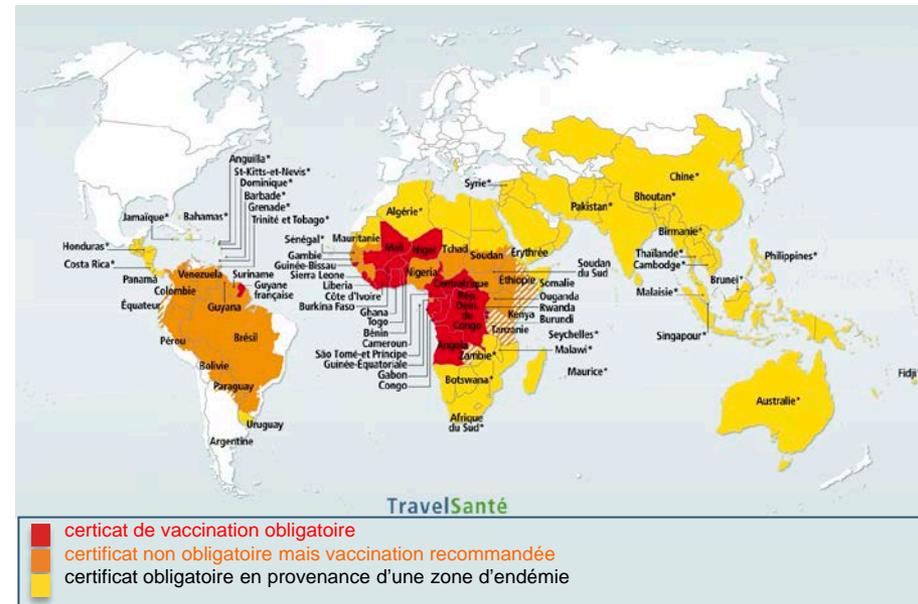


Rougeole éliminée des Amériques

La vaccination anti-amarile dans le monde

Obligations vaccinales (OMS, 2016)

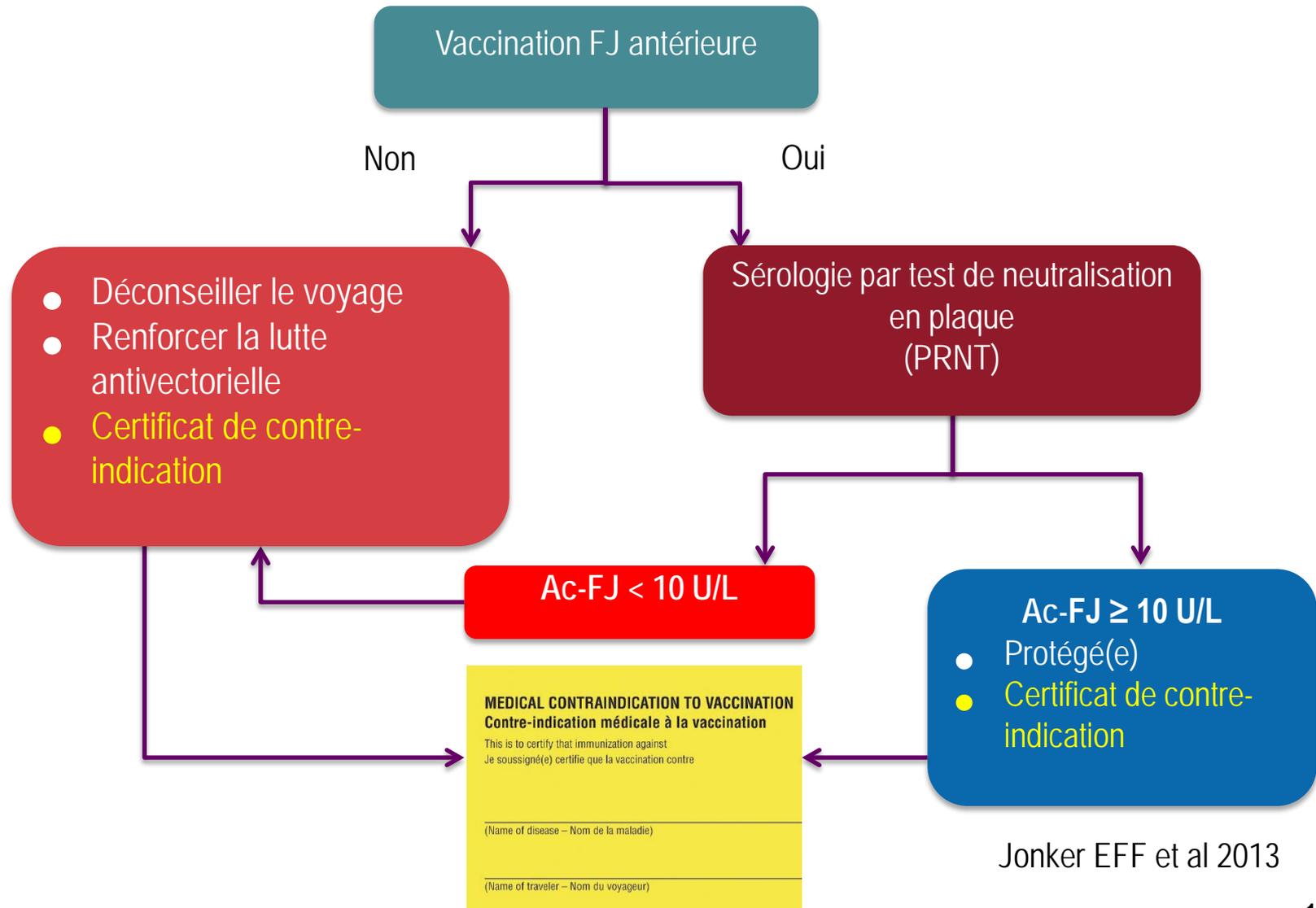
1. **Vaccin vivant atténué :**
 - Contre-indiqués chez les ID
 - Risque de maladie vaccinale mortelle (viscératoire ou neurotrope)
 - Corrélat de protection si $Ac \geq 10$ UI/L
2. **Certificat de vaccination obligatoire dans 124 pays**
3. **Rappel encore obligatoire tous les 10 ans, mais :**
 - Une dose protège à vie l'immunocompétent
 - 50 de pays n'exigent plus de rappels (juin 2016) => juillet 2016 !!



Certificat de vaccination obligatoire mais valable à vie

- Angola
- Burundi
- Cameroun
- Congo
- Guyane française
- RDC
- Sao Tome et principe

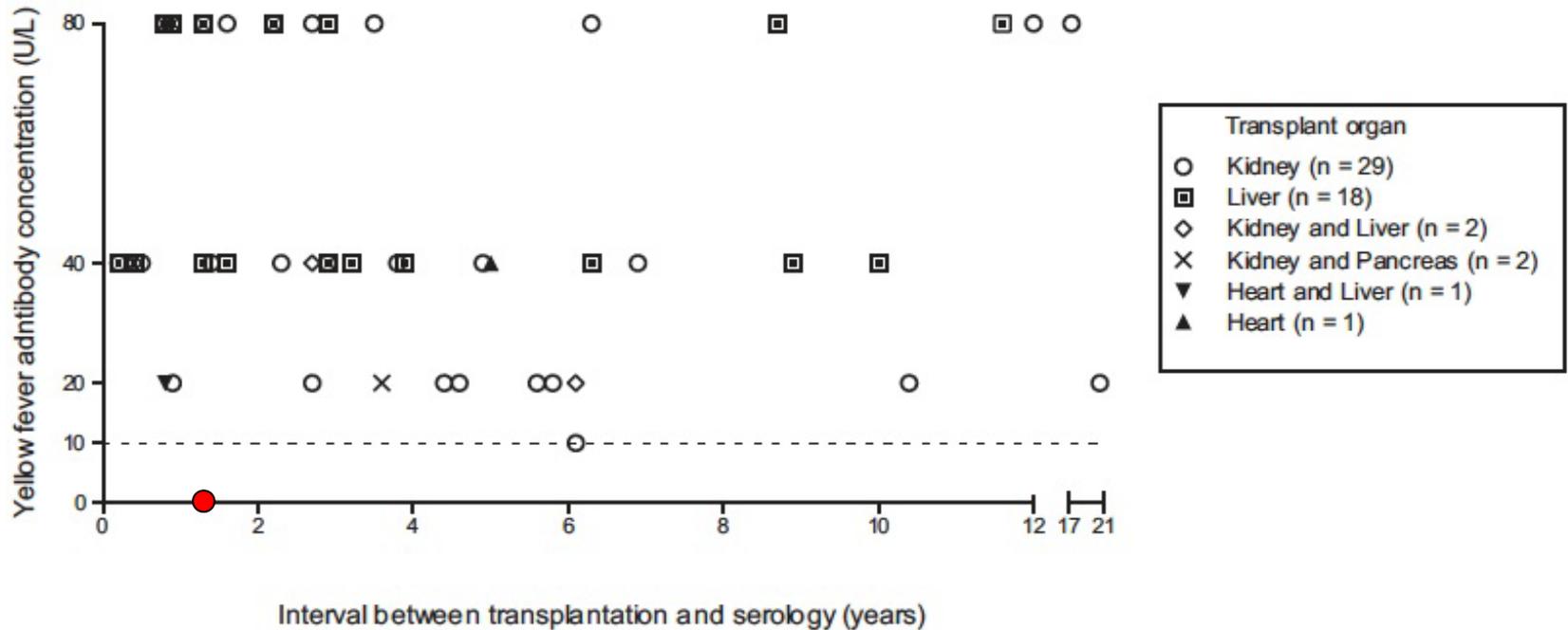
Évaluer l'immunité amarile pré-greffe



Primovaccination chez l'immunodéprimé

Auteurs	Pays	Type de patients	N	Effet indésirable	Réponse immunitaire
Da Mota 2009		Rétrospectif: Maladies rhumatismales sous traitement	70	Aucun grave	ND Revaccination ?
Scheinberg 2010		Revaccination de maladies rhumatismales sous infliximab/methotrexate	17	Aucun lié au vaccin	16/17 protégés
Azevedo 2011		Rétrospectif: Transplantés d'organes	19	Aucun grave	ND Revaccination ?
Nash, 2015		Par inadvertance sous adalimumab	1	Aucun	Séroconversion à J18
Slifka, 2013		Par inadvertance d'un transplanté de rein	1	Aucun	IVIG à J20 Séroconversion
Bicêtre (données non publiées)		Transplantés pédiatriques (4-17 ans post-TR) Transplantés rein adulte (1,5-6 ans post-TR)	3 3	Aucun	5 séroconversions (1 perdu de vue) 1 séroréversion

Persistance des anticorps après la greffe



Délai médian vaccination-transplantation (IQR) [range] : 10 ans (5–13,5) [0–31]

Délai médian vaccination-sérologie (IQR) [range] : 13 ans (9–18) [2–32]

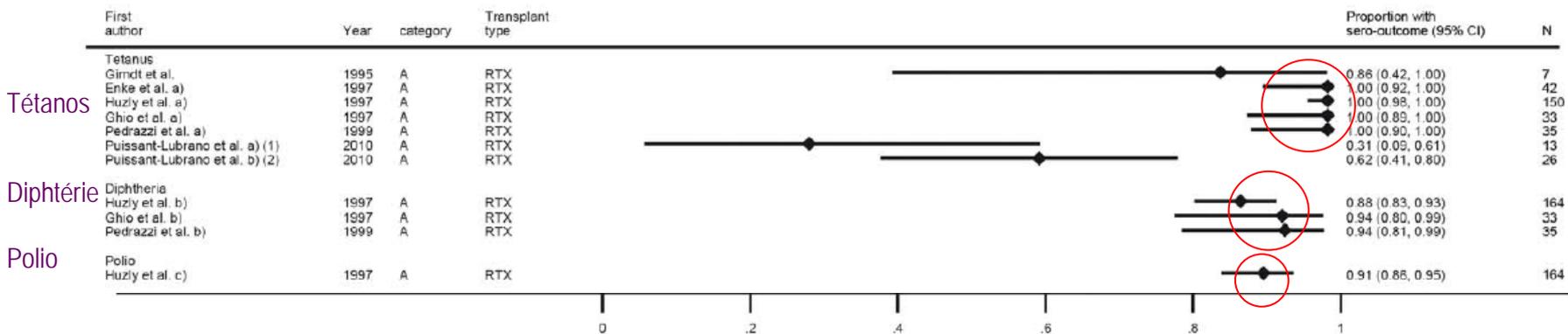
Prévention : vaccination avant immunosuppresseurs

Vaccins bactériens inertes

Vaccinations diphtérie, tétanos (poliomyélite)

En population générale et avant la greffe
(sauf immunosuppression)

	25 ans	45 ans	65 ans	≥ 65 ans
Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (Polio)	Tous les 10 ans après la greffe (Repevax)			
Coqueluche acellulaire (ca)				



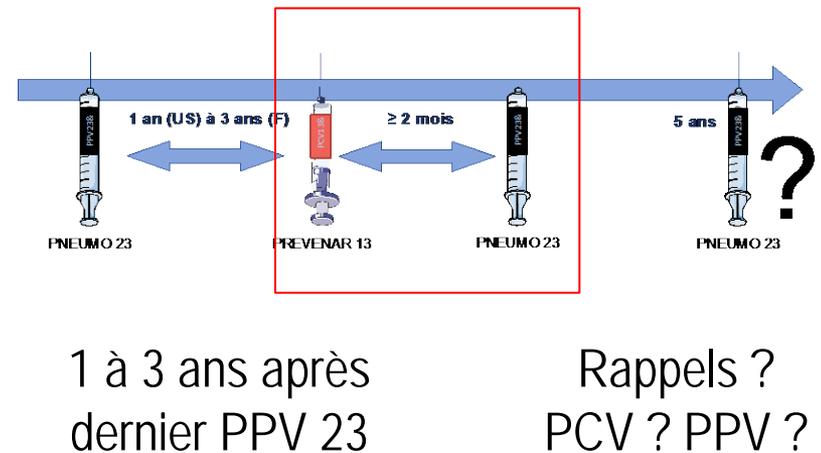
6 études réponses tétanos : 85 %-100 %, pas de données durée protection

Pneumocoques : une vaccination à mettre en place

- Recommandation forte
- Très peu d'études de réponse vaccinale
- Souvent PCV7 et PPV23
- Pas tous les sérotypes étudiés
- 2 essais contrôlés chez transplantés cœur : réponse contradictoire
- *Lindeman et al* (2012): persistance à 15 mois post-PPV23 chez 49 TR

Schéma vaccination

2 doses :
PCV 13 puis PPV 23



Malgré le manque de données de réponse : il faut vacciner

Méningocoques

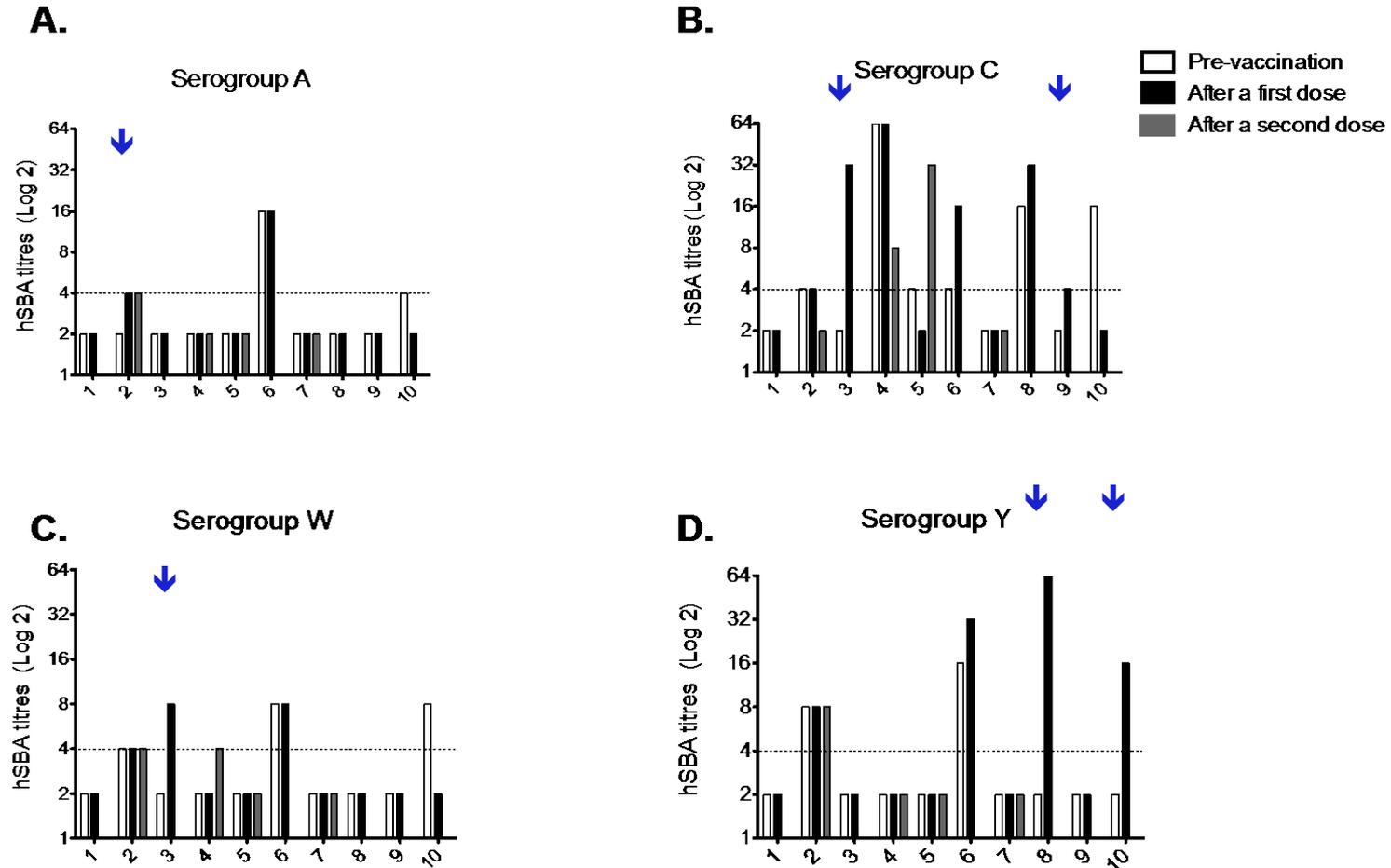
- **Déficits primitifs**
 - Déficit du complément
 - Drépanocytose
- **Déficits acquis**
 - Asplénie
 - Eculizumab (inhibiteur du complément)
 - SHU atypique chez le transplanté
 - Certains rejets humoraux

- **Voyage en pays d'endémie**



Ceinture de la méningite de
décembre à juin

Méningocoques : mauvaise réponse post-greffe

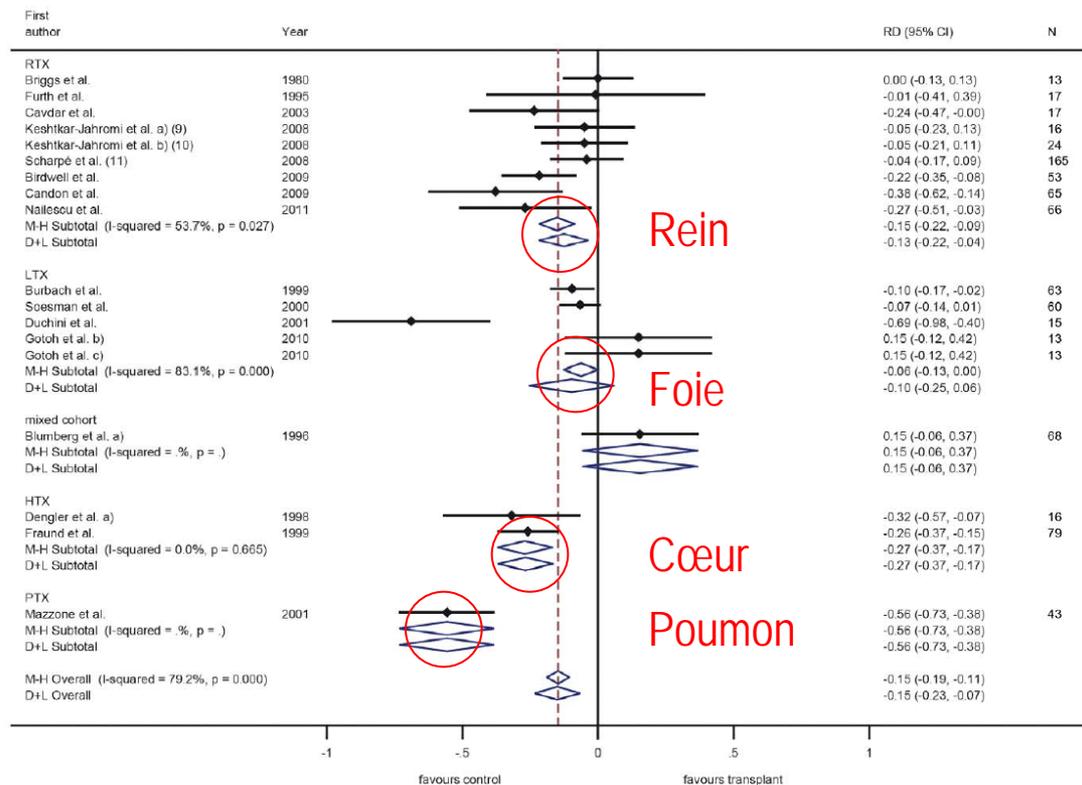


Réponse aléatoire, modifier les schémas ? Prophylaxie ?
 Vaccination avant la greffe : stratégie prime-boost ?

Vaccins viraux inactivés

Vaccin grippal : recommandé chaque hiver

- 36 essais entre 1980 et 2011
- 25 avec groupe contrôle
- 6 en pédiatrie
- En majorité : une seule dose
- Aucun suivi long terme
- Diminution de la réponse de 10 % à 16 % vs témoins
- Foie > rein > cœur > poumon



Diminution modeste restant en faveur de la vaccination

Eckerle et al. PLOS one 2013

Hépatite A : très peu de données publiées

Hépatopathie chronique (tous les TH) et à risque d'exposition (voyageurs)

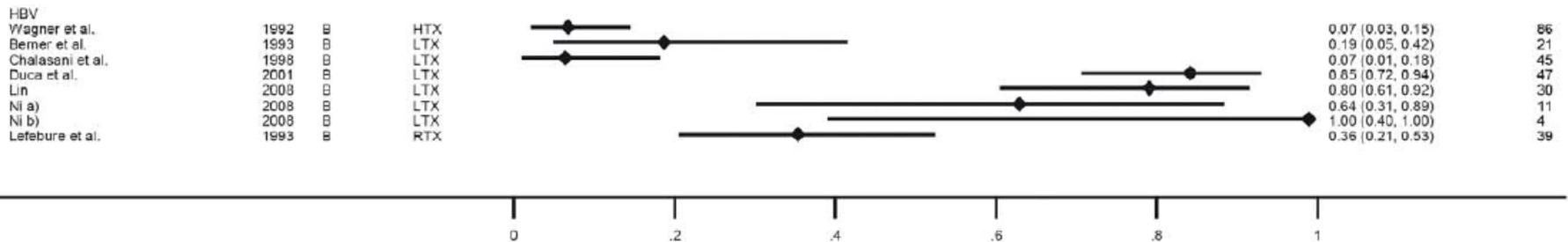
Études Réponse (%) à	Transplantation hépatique	Transplantation rénale	Témoins
Dumot, 1999 • <u>M2</u> (1 dose) • <u>M4</u> (2 doses)	N = 8 0/8 (0) 0/8 (0)		
Stark, 1999 • <u>M1</u> (1 dose) • <u>M7</u> (2 doses) • M 48	N = 39 16/39 (41,0)* 37/38 (97,4) 16/27 (59, 3)	N = 39 9/38 (23,7)* 28/39 (71,8)* 6/23 (26,1)	N = 29 26/29 (89,7) 27/27 (100) 20/20 (100)
Arslan, 2001 • <u>M1</u> (1 dose) • M6 (1 dose) • M7 (2 doses)	N = 37 3/37 (8) 5/26 (19) 6/23 (26)		

* p < 0,05 par rapport aux témoins

Une seule dose insuffisante : pourquoi attendre 6 mois ?
Dosage et revaccination à M1 ?

Hépatite B

- **Double bénéfique : protection individuelle et foie AcHBc+ voire AgHBs+**
 - 7 essais dont 6 prospectifs
 - 5 essais chez TH dont 3 pédiatriques, 1 TR et 1 TC
 - Chez l'adulte : 6 % à 36 %
 - Chez l'enfant : 64 % à 100 %



Il faut immuniser avant la greffe

Objectifs

1. États des lieux : couverture vaccinale et obstacles
2. Présentation des recommandations : HCSP
3. **Modalités pratiques de la vaccination** : organisation, consultation dédiée, vaccination de l'entourage
4. Conclusions

Comment s'organiser en pratique ?

- 1. Vous travaillez dans un centre de transplantation**
 - Organisation locale : stock de vaccins
 - Carnet de vaccination (au mieux électronique)
 - Voir les malades en prégreffe
- 2. Vous travaillez dans un SMIT/centre de vaccinations**
 - Convaincre les collègues de vous envoyer les malades
 - S'appuyer sur les coordinateurs de greffe
 - Ouvrez votre consultation à une vaccination sans rendez-vous
- 3. Vous déplacez dans le centre de transplantation**

Vacciner les candidats à la TH : préliminaire

- Une matinée par semaine au Centre Hépato-biliaire (Paul Brousse)
Collaborateurs : T Antonini, JC Duclos-Vallée, D Samuel
- De mai 2015-mai 2016
- Implantation mini-centre
- Couverture vaccinale et rattrapage + évaluation de la réponse en prégreffe
- Total 51 malades, 19 greffés
- Aucun refus de vaccination

Stratégie efficace !!

Effectifs	51 malades
Femmes/Hommes	20/31
Maladies sous-jacentes	
Cirrhose OH	33 %
Hépatocarcinome	19 %
Cirrhose VHC/VHB	16 %
Cirrhose auto-immune	3 %
Autre	29 %
DTP	
Pas à jour (> 10 ans)	82 %
Vaccinés	100 %
Pneumo 2 doses	
Pas à jour	98 %
Vaccinés PCV 13	88 %
VHA	
Pas immunisés	36 %
Vaccinés	100 %
VHB	
Pas immunisés	45 %

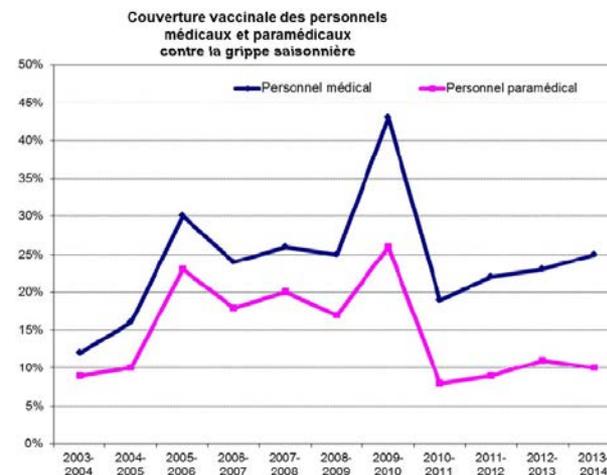
Vacciner l'entourage : un défi

Les proches

- Familles (en consultation) et amis : varicelle, ROR, grippe, méningo (éculizumab)
 - Jeunes enfants dans l'entourage : varicelle, ROR, rotavirus
- ⇒ **Pensez aussi à les vacciner !**

Les soignants

- Y compris à domicile (gardes malades, infirmiers, etc)
 - Vaccins obligatoires : DTP, hépatite B
 - Recommandés : ROR, varicelle, coqueluche, grippe
- ⇒ **Essayer de les convaincre !**



Place des cohortes : proposition nationale

- Proposition de base commune de données
- Logiciel Voozanoo (Epiconcept)
- Hébergé par Médecins sans frontières
- Validé par la CNIL

- Couverture vaccinale
- Surveillance sérologique
- Réponse vaccinale
- Efficacité
- Voyages

ODYSSÉE-1 IDENTITÉ

Accueil | Déconnexion

1. Identité | 2. Immunosuppression | 3. Vaccinations | 4. Voyages

IDENTITÉ

Investigateur

Nom du médecin : Wyplosz ▾ Hôpital : CHU Bicêtre ▾

Identité du patient

Nom : A_essai candidat Prénom : greffe rein
Date de naissance : 27 11 1972 (jj/mm/aaaa) âge (années) : 42.2669
Sexe : Femme ▾
Pays de naissance : Algérie ▾
Profession : Cadres administratifs et commerciaux d'entreprise ▾

Annuler Suivant Enregistrer

VOYAGE Ajouter

DATE DE CRÉATION	
27/02/2015	Editer Supprimer

main:test © voozanoo / epiconcept 2013

Conclusions

- Recommandations claires
- Contrôles sérologiques à chaque fois que possible
- Amélioration des schémas actuels
- Études prospectives contrôlées, type avant/après la transplantation, persistance à long terme
- Excellente acceptabilité des malades
- Organisation à mettre en place : dès le diagnostic d'insuffisance d'organe

Merci de votre attention