



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



PATHOLOGIES

# Transplantation pulmonaire



## Lung transplantation

E. Blanchard<sup>a</sup>, B. Wyplosz<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Service des maladies respiratoires, hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, avenue Magellan, 33604 Pessac, France

<sup>b</sup> Service des maladies infectieuses et tropicales, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, centre hospitalier universitaire Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Disponible sur Internet le 14 octobre 2020

La vaccination des patients en attente de transplantation et des transplantés d'organe a fait l'objet de recommandations récentes émanant du Haut Conseil de la Santé publique (HCSP) au sein de l'avis « Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques » de 2014 (2<sup>e</sup> éd.) [1].

Ces recommandations sont essentiellement basées sur le fait que la réponse vaccinale est moindre et imprévisible sous immunosuppresseurs et que les vaccins vivants sont contre-indiqués après la transplantation. En conséquence, il est indispensable :

- de réaliser les vaccinations préconisées en population générale avant la transplantation ;
- d'envisager précocement la protection contre les maladies nécessitant des vaccins vivants ;
- d'anticiper les vaccinations nécessaires en post-transplantation chez les candidats ;
- de se poser la question des vaccins du voyage le plus tôt possible.

## En prétransplantation pulmonaire

### Quelles vaccinations réaliser ?

Les candidats à une transplantation pulmonaire doivent être à jour des vaccinations obligatoires et recommandées en population générale selon le HCSP [1]. On veillera à ce que les primovaccinations et rappels préconisés par le calendrier vaccinal soient faits selon les schémas en vigueur chez l'immunocompétent ou l'immunodéprimé selon l'état immunitaire du candidat à une transplantation.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : benjamin.wyplosz@aphp.fr (B. Wyplosz).

Toutes les vaccinations devraient être réalisées avant la transplantation : les vaccins vivants (ROR, varicelle, etc.) car ils sont contre-indiqués après la transplantation, et les vaccins inertes pour augmenter la probabilité de déclencher une réponse vaccinale sur le long terme (Tableau 1).

Il est important d'interroger les candidats à une transplantation sur leurs projets de voyage. Certains vaccins du voyage ont une efficacité moindre ou aléatoire (comme les vaccins contre les méningocoques) [2] ou sont contre-indiqués (comme la vaccination contre la fièvre jaune) [3–5], les patients doivent en être avertis.

De façon générale, il est recommandé de mesurer la réponse vaccinale à chaque fois qu'une sérologie fiable est disponible (Tableau 2). Ces sérologies pourront être répétées dans le temps pour juger de la persistance d'une réponse humorale avant et après la transplantation, car certains anticorps protecteurs peuvent persister des années après la transplantation [6].

## Comment évaluer la couverture vaccinale en prétransplantation ?

La consultation du carnet de santé et du carnet de vaccinations permet d'évaluer avec fiabilité les maladies infantiles qui ont été objectivées dans l'enfance et la couverture vaccinale. Il conviendra de se rapporter aux schémas vaccinaux du Tableau 1 pour réaliser des primovaccinations ou compléter des schémas de vaccination inachevés.

Au moindre doute des sérologies peuvent être réalisées, celles figurant dans le Tableau 2 sont remboursées par l'Assurance maladie et sont corrélées à une immunité protectrice. Ces sérologies sont donc particulièrement utiles :

- lorsqu'une immunodépression est déjà présente avant la transplantation ;
- pour évaluer la réponse postvaccinale ;
- pour établir un suivi post-transplantation.

Pour les vaccins vivants, une sérologie positive (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle ou fièvre jaune) signe une immunité naturelle ou induite par la vaccination. En cas d'immunité naturelle, une protection à vie est la règle. Cependant, en cas d'immunité induite par une vaccination, la durée de la protection n'est pas établie pour tous les vaccins chez le transplanté pulmonaire, une surveillance sérologique sera à réaliser au long cours. En cas de sérologies négatives en ELISA, il pourra être utile de compléter ces sérologies par des tests plus spécifiques réalisés dans les centres nationaux de référence. Il n'existe pas, à ce jour, de test d'immunité cellulaire disponible pour évaluer l'immunité vaccinale.

En l'absence d'immunité rougeole, rubéole, oreillons ou varicelle, il faudra :

- vacciner le patient en l'absence de contre-indication (exemple immunodépression) ;
- dépister et vacciner les sujets de l'entourage ;
- éduquer le patient pour qu'il connaisse la conduite à tenir en cas de contagion accidentelle avec un sujet ayant contracté une de ces maladies : prophylaxie antivirale (varicelle), injection d'immunoglobulines postexposition (rougeole) [10].

## Y a-t-il un intérêt à vacciner les candidats à une transplantation contre le zona ?

Depuis la rédaction des recommandations du HCSP de 2014, un vaccin vivant atténué contre le zona (Zostavax®) a été commercialisé. Il contient une forte dose de virus varicelle-zona et ne doit être administré qu'à des sujets naturellement immunisés contre la varicelle (preuve d'une infection ancienne dans le carnet de santé ou présence d'anticorps anti-VZV détectable dans le sang). Aucune étude n'a évalué le bénéfice à vacciner les candidats à une transplantation contre le zona. Comme la fréquence et la gravité du zona en post-transplantation est 2 à 5 fois plus que la population générale et augmente avec l'âge du transplanté, la vaccination contre le zona doit être proposée, dans le cadre de l'AMM, aux candidats à une transplantation pulmonaire non immunodéprimés âgés de plus de 50 ans. Une étude récente a évalué l'immunogénicité et la tolérance d'une vaccination zona par le vaccin inactivé, donc réalisable sous immunosuppresseur à la différence du vaccin vivant, qui devrait être prochainement disponible en France [7].

### Vaccination contre le zona

#### Vaccin vivant atténué Zostavax®

Schéma : 1 injection en sous-cutané :

- contre-indiqué chez les patients immunodéprimés (sous corticothérapie, immunosuppresseurs, sous chimiothérapie ou transplantés d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques) ;
- AMM : patient > 50 ans immunisé contre le VZV, remboursement 65–74 ans révolus ;
- respecter un délai minimal d'un mois avant ou après le début de l'immunosuppression.

#### Vaccin sous-unitaire inactivé Shingrix® (pas encore disponible en France)

Schéma : 2 injections à 1 mois d'intervalle :

- possible en cas d'immunodépression.
- AMM : non disponible en France en 2020.

## En post-transplantation pulmonaire

### Quelles vaccinations réaliser en post-transplantation pulmonaire ?

Les vaccinations et les schémas vaccinaux à réaliser en post-transplantation sont décrits dans le Tableau 1.

En l'absence d'immunité contre la fièvre jaune, il faudra déconseiller un voyage en zone d'endémie.

### Y a-t-il un intérêt à contrôler les sérologies en post-transplantation ? Si oui à quelle fréquence ?

La surveillance sérologique est recommandée en post-transplantation pour toutes les vaccinations réalisées en prétransplantation pour lesquelles il existe un corrélat de protection (Tableau 2). En effet, plusieurs études ont mon-

**Tableau 1** Récapitulatif des recommandations vaccinales pour les patients transplantés d'organe solide ou en attente de transplantation.

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan prégreffe	Recommandations et schémas de vaccination en postgreffe <sup>a</sup>
<b>Vaccins vivants atténués</b>		
BCG	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole	Pour les patients non immuns dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe. Schéma identique à celui de la population générale	Contre-indiqué
Varicelle	Pour tous les patients n'ayant pas eu la varicelle et dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe : (a) Sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns ; (b) 2 doses espacées de 4–8 semaines Chez la femme en âge de procréer : test de grossesse et contraception efficace de 3 mois après chaque dose de vaccin	Contre-indiqué
Zona	Pour les patients âgés de 50 ans et plus déjà immunisés VZV dans un délai minimal de 4 semaines avant la greffe	Contre-indiqué
Rotavirus	Non recommandé	Contre-indiqué
Fièvre jaune	Uniquement pour les patients sans immunosuppresseur La vaccination peut être effectuée avant la transplantation (délai d'1 mois à respecter avant inscription sur liste), en particulier chez les sujets originaires de zone d'endémie qui pourraient être amenés à voyager dans leur pays d'origine après la greffe. Schéma : 1 injection avec contrôle de la réponse anticorps	Contre-indiqué
<b>Vaccins inertes</b>		
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTPaC)	Mêmes recommandations qu'en population générale (voir calendrier vaccinal)	Rappel dTP tous les 10 ans. En cas de voyage dans des pays à risque de diphtérie ou poliomyélite, des rappels plus rapprochés peuvent être proposés après dosage des titres d'anticorps résiduels
Haemophilus influenzae de type b	Mêmes recommandations qu'en population générale	Mêmes recommandations qu'en population générale
Hépatite B	Pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB, le plus précocement possible au cours de la maladie rénale ou hépatique Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination En cas de cirrhose ou d'insuffisance rénale	Pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB à partir du 6 <sup>e</sup> mois postgreffe Contrôle du taux d'anticorps anti-HBs après vaccination et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs < 10 mUI/ml
	3 injections à 40 µg espacées d'un mois et 4e double dose à 6 mois	3 injections à 40 µg espacées d'un mois et 4e double dose à 6 mois
Méningocoque conjugué		
Méningocoque C	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose	Vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus : 1 dose

Tableau 1 (Suite)

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan prégreffe	Recommandations et schémas de vaccination en postgreffe <sup>a</sup>
Méningocoque B	Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur	Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur
Méningocoques A, C, Y, W	Dès l'âge autorisé par les AMM (1 an pour le Nimenrix® et 2 ans pour le Menvéo®), si : (a) asplénie ; (b) déficit en complément et en properdine Schéma à 2 doses espacées de 6 mois	En cas : (a) d'asplénie ; (b) de déficit en complément et en properdine Schéma à 2 doses espacées de 6 mois
Pneumocoque	Pour tous les candidats avec les schémas vaccinaux : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent	Pour tous les patients avec les schémas vaccinaux : 1 dose de vaccin conjugué 13-valent, suivie d'1 dose de vaccin polysidique 23-valent au moins 2 mois après la dose de vaccin 13-valent
Papillomavirus humains	Recommandé chez les filles dès l'âge de 9 ans et jusqu'à 19 ans avec un schéma à 3 doses Chez le garçon à partir de l'âge de 9 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans, avec le vaccin quadrivalent et un schéma à 3 doses	Recommandé chez les filles dès l'âge de 9 ans et jusqu'à 19 ans avec un schéma à 3 doses Chez le garçon à partir de l'âge de 9 ans avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans, avec le vaccin quadrivalent et un schéma à 3 doses
Grippe saisonnière (vaccin inactivé injectable)	Pour tous les patients par 1 injection annuelle	Pour tous les patients par 1 injection annuelle
Hépatite A	Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique : (a) en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ; (b) chez les patients à risque d'exposition : HSH et toxicomanes intraveineux et en cas de voyages en zone d'endémie 1 dose suivie d'un rappel à 6 mois. Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination (1 à 2 mois après la 2 <sup>e</sup> injection)	Pour les patients non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique ou en cas de voyages en zone d'endémie 1 dose suivie d'un contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination

<sup>a</sup> Les vaccins seront réalisés dans un délai minimal de 6 mois après la transplantation.

**Tableau 2** Sérologies à réaliser en prétransplantation et à 1 an en post-transplantation, puis à 3 ans (avis d'experts).

Sérologies	Prétransplantation	Post-transplantation	Dosages
Tétanos	Tout candidat	Suivi régulier <sup>a</sup>	IgG
Rougeole-oreillons-rubéole	Tout candidat	Pas de suivi	IgG
Varicelle	Tout candidat	Pas de suivi	IgG
Hépatite B	Tout candidat	Suivi régulier <sup>b</sup> Sauf immunité induite naturellement <sup>c</sup>	AgHBs, AchBc, AchBs
Hépatite A	Hépatopathie, mucoviscidose, voyage en zone d'endémie	Suivi régulier <sup>b</sup> Sauf immunité induite naturellement <sup>d</sup>	IgG totales
Fièvre jaune	Voyageur en zone d'endémie	Suivi régulier si voyage en zone d'endémie <sup>a</sup>	IgG (sérologie en neutralisation en plaque)

<sup>a</sup> Le suivi sérologique devrait être réalisé à 1 an puis selon les résultats de sérologies obtenus.

<sup>b</sup> Les anticorps postvaccinaux peuvent se négativer avec le temps sous immunosuppresseur.

<sup>c</sup> Présence d'Ac anti-HBc positive signe la guérison d'une hépatite B ancienne ; un Ac anti-HBs isolé est nécessaire le résultat d'une vaccination et risque de se négativer avec le temps.

<sup>d</sup> Il n'y a pas de moyen de différencier une cicatrice sérologique d'une immunité naturelle de celle d'une immunité induite par la vaccination.

tré que les titres d'anticorps induits par la vaccination en prétransplantation pouvaient diminuer avec le temps après la transplantation [6,8,9].

Nous suggérons de contrôler l'immunité postvaccinale entre 6 mois et 1 an après la transplantation et de considérer la cinétique de décroissance des anticorps en comparant les titres sérologiques avec ceux détectés en prétransplantation. En cas de diminution de l'immunité, des revaccinations seront proposées au cas par cas selon le [Tableau 1](#).

### Le schéma de vaccination grippale doit-il être semblable à celui de la population générale à savoir 1 injection de vaccin dose standard ?

Plusieurs études ont évalué l'immunogénicité de plusieurs stratégies vaccinales chez des patients transplantés d'organe solide mais les transplantés pulmonaires étaient peu représentés. Ces études ont montré que l'utilisation d'un vaccin dit « high dose » (60 µg) versus un vaccin « dose standard » (15 µg) ou d'une stratégie associant un vaccin « dose standard » répété à 5 semaines permettaient d'augmenter la séroprotection [11–15]. À ce jour, il n'existe pas de données suffisamment robustes pour recommander l'utilisation d'un vaccin « high dose », actuellement non disponible en France, *versus* un vaccin dose standard. De même, il n'y a pas de données suggérant un intérêt à une revaccination grippale en période épidémique, comme cela a été recommandé chez les patients atteints de cancer sous chimiothérapie pendant la période épidémique.

### Déclaration de liens d'intérêts

E. Blanchard : cours, formations (Pfizer, MSD, Gilead, Novartis), participation à des congrès (Pfizer, Gilead) et groupes d'experts (Pfizer).

B. Wyplosz : invitation congrès (Pfizer), participation à des groupes d'experts (Pfizer, MSD).

### Références

- [1] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques, HSCP 2014 : recommandations (rapport). Haut conseil de la santé publique; 2014 <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
- [2] Wyplosz B, Derradji O, Hong E, et al. Low immunogenicity of quadrivalent meningococcal vaccines in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2015;17:322–7.
- [3] Croce E, Hatz C, Jonker EF, et al. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017;35:1216–26.
- [4] Wyplosz B, Van der Vliet D, Consigny PH, et al. Vaccinations for the traveling adult solid organ transplant recipient (excluding hematopoietic stem cell transplant recipients). *Med Mal Infect* 2009;39:225–33.
- [5] Kotton CN, Freedman DO. Immunocompromised Travelers. *CDC Health Information for International Travel*; 2016.
- [6] Wyplosz B, Burdet C, Francois H, et al. Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2458–61.
- [7] Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020;70:181–90.
- [8] Gunther M, Stark K, Neuhaus R, et al. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:477–9.
- [9] Warmington L, Lee BE, Robinson JL. Loss of antibodies to measles and varicella following solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2005;9:311–4.

- [10] Instruction N° DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole; 2018 [http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/10/cir\\_44038.pdf](http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/10/cir_44038.pdf).
- [11] Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 2017;64:829–38, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw855>.
- [12] Baluch A, Humar A, Eurich D, et al. Randomized controlled trial of high-dose intradermal versus standard-dose intramuscular influenza vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:1026–33, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.12149>.
- [13] Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, et al. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2018;66:1698–704, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1082>.
- [14] Kumar D, Campbell P, Hoshler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2016;100:662–9, <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000861>.
- [15] Manuel O, Humar A, Chen MH, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2567–72, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01982.x>.