



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



PATHOLOGIES

Transplantation pulmonaire

Lung transplant

B. Wyplosz^{a,*}, E. Blanchard^c

^a Département adulte, hospitalisation à domicile, AP–HP, 14, rue Vésale, 75005 Paris, France

^b Centre médical de l'Institut Pasteur, Institut Pasteur de Paris, Paris, France

^c Service de pneumologie, CHU de Bordeaux, 1, avenue Magellan, 33604 Pessac, France

Disponible sur Internet le 9 décembre 2024

La vaccination des candidats à une transplantation et des transplantés d'organe a fait l'objet de recommandations émanant du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) au sein de l'avis « Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques » de 2014 (2^e édition) [1].

Ces recommandations sont essentiellement basées sur le fait que la réponse vaccinale est moindre sous immunosuppresseurs et que les vaccins atténués, dits vivants, sont contre-indiqués chez les personnes vivant avec une immunosuppression, en particulier après une transplantation. En conséquence, il est indispensable :

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

* Auteur correspondant.

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

Quelles vaccinations réaliser en pré-transplantation pulmonaire ?

Toutes les vaccinations recommandées par le calendrier vaccinal doivent être réalisées le plus tôt possible au cours de la prise en charge et avant la transplantation : les vaccins « vivants » atténués (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).

À titre d'exemple, le taux de réponse vaccinale après 3 doses de vaccins COVID chez les personnes transplantées pulmonaires a été estimé à 16 % [2]. Il est donc impératif de vacciner les candidats avant la transplantation.

Il est aussi important de discuter avec les candidats à une transplantation de leurs projets de voyage et de les avertir que certains vaccins du voyage ont une efficacité moindre ou aléatoire (comme les vaccins contre les méningocoques) ou sont contre-indiqués après la transplantation (comme la vaccination contre la fièvre jaune) [3–5].

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 [6,16].

Comment évaluer la couverture vaccinale en pré-transplantation ?

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 primo-vaccinations ou compléter des schémas de vaccination inachevés.

Au moindre doute, les sérologies figurant dans le Tableau 2 peuvent être réalisées : elles 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 post-vaccinale ;
- pour établir un suivi post-transplantation.

Pour les vaccins « vivants » atténués, 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. En cas d'immunité induite par une vaccination, la durée de la protection n'est pas établie chez les receveurs d'une transplantation pulmonaire, une surveillance sérologique sera à réaliser au long cours. En l'absence d'immunité rougeole, rubéole, oreillons ou varicelle, il faudra :

- vacciner en l'absence de contre-indication (exemple immunodépression) ;
- dépister et vacciner les sujets de l'entourage ;
- éduquer les personnes vivant avec une immunodépression pour qu'elles connaissent la conduite à tenir en cas de contact accidentel avec un sujet ayant contracté une de

ces maladies : prophylaxie antivirale (varicelle), injection d'immunoglobulines post-exposition (rougeole).

Quelles vaccinations réaliser en post-transplantation pulmonaire ?

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

Afin d'espérer une réponse vaccinale optimale, les vaccinations devront être réalisées au moins 6 mois après la transplantation à l'exception de la vaccination grippale par le vaccin inactivé qui devra être réalisée dès 1 mois au cours de la campagne de vaccination [7].

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 vacciner contre le zona ?

La fréquence et la gravité du zona sont 2 à 5 fois plus importantes chez les transplantés pulmonaires qu'en population générale. Il est donc recommandé de vacciner contre le zona les candidats à une transplantation pulmonaire. Il existait un vaccin atténué (ZOSTAVAX®) qui a été retiré du marché en 2024 et remplacé par un vaccin inerte sous-unitaire (SHINGRIX®), utilisable chez les personnes vivant avec une immunodépression [8].

En pré-transplantation pulmonaire

Une sérologie VZV est réalisée de façon systématique. En l'absence d'anticorps anti-VZV (sérologie négative), une vaccination contre la varicelle est recommandée avec un des vaccins atténués disponibles (VARILRIX® ou VARIVAX®), contre-indiqués en cas d'immunodépression.

En présence d'anticorps anti-VZV en rapport avec une infection ancienne, une vaccination est recommandée avec le vaccin SHINGRIX® dès 18 ans. En cas de vaccination antérieure par un vaccin ZOSTAVAX® ou de zona récent, il est recommandé d'attendre une année avant de proposer le vaccin SHINGRIX®.

En post-transplantation pulmonaire

Le vaccin SHINGRIX® est recommandé à distance de la transplantation (minimum 6 mois) selon le schéma habituel.

Y a-t-il un intérêt à vacciner contre le VRS ?

En pré-transplantation pulmonaire

Les candidats à une transplantation pulmonaire sont, du fait de l'insuffisance respiratoire chronique indiquant la transplantation, à risque d'infection grave à VRS. En 2023, 2 vaccins inertes protéiques (AREXVY®, ABRYVVO®) ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européen chez les sujets âgés de 60 ans et plus [9]. La HAS

Tableau 1 Récapitulatif des recommandations vaccinales spécifiques pour les personnes transplantées ou en attente de transplantation. Les recommandations de vaccination *H. influenzae*, méningocoque et papillomavirus sont celles de la population générale (calendrier vaccinal).

Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan pré-transplantation	Recommandations et schémas de vaccination en post-transplantation
Vaccins atténués (vivants)		
BCG	Non indiqué	Contre-indiqué
Rougeole-oreillons-rubéole	Pour les candidats non immuns dans un délai minimal de 4 semaines avant la transplantation. Toutes les personnes nées après 1980 doivent avoir reçu 2 doses de vaccins	Contre-indiqué
Varicelle	Pour tous les candidats n'ayant pas eu la varicelle et ayant une sérologie négative dans un délai minimal de 4 semaines avant la transplantation : – sérologie varicelle systématique et vaccination des patients non immuns ; – 2 doses espacées de 4–8 semaines	Contre-indiqué Immunoglobulines spécifiques en cas d'exposition si vaccination non faite avant la greffe et sérologie négative
Fièvre jaune	Uniquement pour les candidats à une transplantation sans immunodépression, en particulier ceux qui sont originaires de zone d'endémie qui pourraient être amenés à voyager dans leur pays d'origine après la transplantation Schéma : 1 injection	Contre-indiqué
Vaccins inertes		
Diphtérie-tétanos-polio-coqueluche acellulaire (dTcaP)	Même recommandations qu'en population générale	Rappel dTcaP tous les 10 ans
Hépatite B	Pour tous les candidats n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB positif Dosage des anticorps anti-HBs après vaccination Chez l'adulte, 3 injections à 20 µg espacées d'un mois et une 4 ^e dose à 6 mois Une double dose (2 doses de 20 µg) doit être utilisée en cas d'insuffisance rénale, de cirrhose ou d'immunodépression	Pour tous les transplantés n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB positif à partir du 6 ^e mois post-transplantation Dosage des anticorps anti-HBs après vaccination par un schéma intensifié et une fois par an : injection de rappel si anticorps anti-Hbs < 10 mUI/mL Chez les transplantés adultes, primo-vaccination par 3 injections double dose (soit 40 µg par dose) espacées d'un mois et une 4 ^e double dose (40 µg) à 6 mois
Pneumocoque	Pour tous les candidats avec le schéma vaccinal : 1 dose de vaccin conjugué 20-valent si primo-vaccination, ou si : – dernier VPC13 ou VPP23 > 1 an ; – schéma combiné VPC13 + VPP23 datant de plus de 5 ans	Pour tous les transplantés avec le schéma vaccinal, 1 dose de vaccin conjugué 20-valent si primo-vaccination, ou si : – dernier VPC13 ou VPP23 > 1 an ; – schéma combiné VPC13 + VPP23 datant de plus de 5 ans
Grippe saisonnière (vaccin inactivé)	Pour tous les candidats par 1 injection annuelle : – vaccin dose standard ; – vaccin haute dose pour les sujets de 65 ans et plus	Pour tous les transplantés par 1 injection annuelle. – vaccin dose standard ; – vaccin haute dose pour les sujets de 65 ans et plus Les auteurs proposent l'utilisation hors AMM du vaccin haute dose pour les transplantés pulmonaires de moins de 65 ans

Tableau 1 (suite)		
Vaccins	Recommandations et schémas de vaccination au plus tard au moment du bilan pré-transplantation	Recommandations et schémas de vaccination en post-transplantation
Hépatite A	Pour les candidats non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique ou en cas de co-infection par le VHC ou le VHB ou chez les patients à risque d'exposition : homosexuels masculins et usagers de drogues par voie intraveineuse, et en cas de voyages en zone d'endémie Schéma : 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 ^e injection)	Pour les transplantés non immuns (IgG anti-VHA négatifs) ayant une hépatopathie chronique ou en cas de voyages en zone d'endémie Schéma : 1 dose suivie d'un contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (IgG) après vaccination
VRS	Candidats âgés de 60 ans et plus : 1 injection Arexvy® ou Abrysvo®. L'utilisation des vaccins Arexvy® ou Abrysvo® est possible dans le cadre de l'AMM à partir de 60 ans et recommandée à partir de 65 ans (recommandations HAS). Leur utilisation peut être discutée hors AMM chez les sujets de moins de 60 ans candidats à une greffe pulmonaire	L'utilisation des vaccins Arexvy® ou Abrysvo® est possible dans le cadre de l'AMM à partir de 60 ans et recommandée à partir de 65 ans (recommandations HAS) Leur utilisation peut être discutée hors AMM chez les sujets de moins de 60 ans
Zona	Tous les candidats âgés de 18 ans et plus ayant une sérologie positive pour le VZV (attendre un an après un zona ou une vaccination préalable par le vaccin Zostavax®) 2 doses vaccin Shingrix® espacées de 2 mois Intervalle pouvant être raccourci à 1 mois	Vaccination des transplantés âgés de ≥ 18 ans Attendre un an après un zona ou une vaccination Zostavax® 2 doses vaccin Shingrix® espacées de 2 mois
SARS-CoV2	1 injection à 6 mois de la précédente injection ou infection avec le vaccin le mieux adapté à l'épidémiologie (suivre les recommandations en vigueur)	1 injection à ≥ 3 mois de la précédente injection ou infection, avec le vaccin le mieux adapté à l'épidémiologie

s'est positionnée en faveur de leur utilisation à partir de 65 ans en cas de maladie respiratoire chronique. Les essais cliniques chez les sujets de moins de 60 ans ou immunodéprimés sont en cours. Cependant, par analogie à la tolérance d'autres vaccins inertes et compte tenu de leur intérêt dans cette population, nous proposons leur utilisation chez les candidats à une transplantation pulmonaire y compris ceux âgés de moins de 60 ans (utilisation hors AMM).

En post-transplantation pulmonaire

Les transplantés étaient exclus des études publiées. Par conséquent, aucun des vaccins disponibles contre le VRS n'a pour le moment été évalué chez les transplantés

pulmonaires. Par analogie à d'autres vaccins inertes étudiés dans cette population, la réponse vaccinale pourrait être moindre avec toutefois une tolérance le plus souvent identique à celle de la population générale. Il faut noter que dans les 2 études de phase 3 ayant permis l'autorisation européenne, de rares cas de syndrome de Guillain-Barré ont été décrits appelant à la prudence. Néanmoins, cette vaccination peut se discuter dans la population des transplantés pulmonaires dans le cadre de l'AMM (âge ≥ 60 ans) ou hors AMM (âge < 60 ans). L'utilisation des vaccins AREXVY® ou ABRYSVO® est possible dans le cadre de l'AMM à partir de 60 ans et recommandée à partir de 65 ans (recommandations HAS). Leur utilisation peut être discutée hors AMM chez les sujets de moins de 60 ans.

Tableau 2 Sérologies à réaliser en pré-transplantation et à 1 an en post-transplantation.

Sérologies	Pré-transplantation	Post-transplantation	Dosages
Tétanos	Tout candidat	Suivi régulier ^a	IgG
Rougeole-oreillons-rubéole	Tout candidat	Pas de suivi	IgG
Varicelle	Tout candidat	Pas de suivi	IgG
Hépatite B	Tout candidat	Suivi régulier ^b sauf immunité induite naturellement ^c	AgHBs, AchBc, AchBs
Hépatite A	Hépatopathie, mucoviscidose, voyage en zone d'endémie	Suivi régulier ^b sauf immunité induite naturellement ^d	IgG
Fièvre jaune	Voyage possible en zone d'endémie	Suivi régulier si voyages en zone d'endémie ^a	Anticorps neutralisants

^a Le suivi sérologique devrait être réalisé à 1 an puis selon les résultats de sérologies obtenus.

^b Les anticorps post-vaccinaux peuvent se négativer avec le temps sous immunosuppresseur.

^c 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.

^d 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.

Vaccination zona [8].

Vaccin inerte sous-unitaire avec adjuvant SHINGRIX®.

Deux injections à 2 mois d'intervalle pouvant être réduites à 1 mois si besoin d'une vaccination rapide.

Recommandé en cas d'immunodépression ou avant la mise sous immunosuppresseur.

Recommandations :

- sujet de 18 ans et plus, immunodéprimé ;
- vaccination généralisée des personnes âgées de 65 ans et plus.

En cas d'antécédent de vaccination par le vaccin ZOSTAVAX® ou de zona, respecter un délai de 1 an avant d'administrer un vaccin SHINGRIX®.

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 montré que les titres d'anticorps induits par la vaccination en pré-transplantation pouvaient diminuer avec le temps après la transplantation [10,16].

Nous suggérons de contrôler l'immunité post-vaccinale 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 pré-transplantation. En cas de perte 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 ?

Plusieurs études ont évalué l'immunogénicité de plusieurs stratégies vaccinales chez des receveurs d'organe mais les transplantés pulmonaires étaient peu représentés. Ces études ont montré que l'utilisation d'un vaccin dit « haute 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 [11–14]. De même, une étude récente a montré une meilleure réponse vaccinale quand était utilisé un vaccin haute dose ou avec adjuvant [15]. Ainsi, le vaccin haute dose doit être proposé, aux receveurs d'une transplantation pulmonaire dans le cadre de l'AMM (âge ≥ 65 ans) ou hors AMM (âge < 65 ans).

L'entourage des patients transplantés pulmonaires, comme le personnel soignant, doit être vaccinés contre la grippe et le COVID.

Déclaration de liens d'intérêts

BW a reçu des honoraires pour participation à boards d'experts, formation ou participation à des congrès de Pfizer, GSK, SANOFI et MSD.

EB a reçu des honoraires pour participation à boards d'experts, formation ou participation à des congrès de Pfizer, GSK, SANOFI, AstraZeneca, Janssen, MSD.

Références

- [1] Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques, HSCP 2014 : recommandations (rapport). Paris: Haut

- Conseil de la santé publique; 2014. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504>.
- [2] Dauriat G, Beaumont L, Luong Nguyen LB, et al. Efficacy of three COVID-19 vaccine doses in lung transplant recipients: a multicentre cohort study. *Eur Respir J* 2023;61:2200502.
- [3] 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.
- [4] Wyplosz B, Van der Vliet D, Consigny PH, et al. Vaccinations du voyageur adulte transplanté d'organes (à l'exclusion des receveurs de cellules souches hématopoïétiques) [Vaccinations for the traveling adult solid organ transplant recipient (excluding hematopoietic stem cell transplant recipients)]. *Med Mal Infect* 2009;39:225–33 [French].
- [5] Kotton CN, Freedman DO. Immunocompromised travelers CDC Yellow Book 2024 Travelers with Additional Considerations. Atlanta, Georgia, USA: CDC Health Information for International Travel; 2016 [<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/additional-considerations/immunocompromised-travelers>].
- [6] Stadtländer CTK. CDC Health Information for International Travel 2016. *Am J Trop Med Hyg* 2016;95:1219–2206.
- [7] Viganò M, Beretta M, Lepore M, et al. Vaccination recommendations in solid organ transplant adult candidates and recipients. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1611.
- [8] HAS. Recommandations vaccinales contre le zona; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3498915/fr/recommandations-vaccinales-contre-le-zona-place-du-vaccin-shingrix.
- [9] HAS. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus.
- [10] Günther 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.
- [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.
- [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.
- [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.
- [14] Kumar D, Campbell P, Hoschler K, et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2016;100:662–9.
- [15] Mombelli M, Neofytos D, Huynh-Do U, et al. Immunogenicity of high-dose versus MF59-adjuvanted versus standard influenza vaccine in solid organ transplant recipients: the Swiss/Spanish trial in solid organ transplantation on prevention of influenza (STOP-FLU Trial). *Clin Infect Dis* 2024;78:48–56.
- [16] Wyplosz B, Burdet C, François H, et al. Persistence of yellow fever vaccine-induced antibodies after solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2458–61.