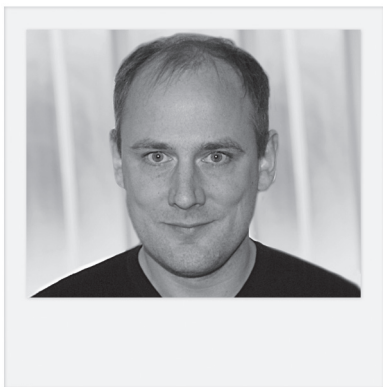


Les vaccinations dans le syndrome néphrotique et sous immunosuppression

RÉSUMÉ : La vaccination, en prévenant les infections, présente un intérêt certain pour les sujets immunodéprimés. L'objectif de cet article est de faire un état des lieux des données concernant l'efficacité (en termes d'immunogénicité) et la tolérance des vaccins viraux disponibles en France, et de synthétiser les recommandations existantes pour des patients transplantés d'organes solides et traités par immunosuppresseurs pour une maladie rénale ou systémique.



→ T. ULINSKI

Néphrologie pédiatrique,
hôpital Armand-Trousseau,
APHP et université
Pierre-et-Marie-Curie, PARIS.

Les données disponibles relatives à l'immunogénicité et la tolérance vaccinale chez les patients immunodéprimés sont peu nombreuses et très parcellaires. Toutefois, elles montrent que – dans le respect des contre-indications et des recommandations du calendrier vaccinal – les vaccins restent le plus souvent bien tolérés et immunogènes, même si le pourcentage de sujets répondeurs demeure inférieur à celui observé dans la population non immunodéprimée. Par ailleurs, des recommandations vaccinales spécifiques à cette population ont été élaborées.

Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'immunogénicité et la tolérance des vaccins chez les patients immunodéprimés. En attendant, une harmonisation des pratiques vaccinales chez les adultes immunodéprimés pourrait être proposée afin d'aider les praticiens à mieux vacciner cette population.

Recommandations et principes généraux

Le type d'immunodéficience et le degré d'immunosuppression déterminent

l'innocuité et l'efficacité des vaccins chez les sujets immunodéprimés. Le degré d'immunodéficience peut varier en fonction de l'affection sous-jacente. L'immunodéficience peut aussi varier au fil du temps chez de nombreux sujets, et la décision de recommander ou de se prononcer contre un vaccin particulier dépendra d'une analyse bénéfices/risques au cas par cas. Il existe un risque de maladie grave et de mortalité si des sujets immunodéprimés sont sous-immunisés, et chaque effort devra être déployé pour assurer une protection adéquate. Cependant, une utilisation inappropriée de vaccins vivants peut causer des événements indésirables graves chez certains sujets immunodéprimés en raison d'une répllication incontrôlée du virus ou de la bactérie du vaccin.

1. Vaccins inactivés

Des vaccins inactivés peuvent être administrés à des sujets immunodéprimés s'ils sont indiqués, car les antigènes contenus dans le vaccin ne peuvent pas se répliquer et le risque d'événements indésirables liés au vaccin n'augmente pas. Toutefois, l'importance et la durée de l'immunité

acquise sont souvent réduites. Pour les cas complexes, il est recommandé de consulter un médecin spécialisé [1].

2. Vaccins vivants

En général, les personnes immunodéprimées ne devraient pas recevoir de vaccins vivants en raison du risque de maladie lié aux souches du vaccin. Les sujets qui sont gravement immunodéprimés ou dont l'état immunitaire est incertain ne devraient pas recevoir de vaccins vivants [1]. Chez des sujets qui ne sont pas gravement immunodéprimés, les avantages de la vaccination avec des vaccins vivants systématiquement recommandés peuvent exceptionnellement être supérieurs aux risques. Si l'on envisage de vacciner un sujet immunodéprimé avec un vaccin vivant, il faut obtenir préalablement l'accord du médecin/pédiatre en charge de la pathologie entraînant l'immunodépression [1].

3. Tests sérologiques et revaccination

La réponse immunitaire aux vaccins peut ne pas être adéquate chez des sujets immunodéprimés. Si des tests sérologiques sont disponibles et s'il existe une corrélation entre la réponse immunitaire et la protection, la mesure des titres d'anticorps après la vaccination en vue de déterminer la réaction immunitaire et d'orienter la revaccination et la prise en charge post-exposition devrait être envisagée [1]. Une simple sérologie peut être utile avant toute vaccination de patient immunodéprimé afin d'éviter des risques liés aux vaccins. La stimulation immunologique par le vaccin peut entraîner une aggravation d'une pathologie dysimmunitaire ou d'un rejet humoral ou cellulaire après greffe d'organe solide [2-5].

4. Examiner l'environnement d'immunisation de façon globale

– Vacciner les personnes en contact étroit s'il y a lieu.

– Encourager fortement la vaccination à jour, notamment la vaccination antigripale annuelle, pour tous les travailleurs de la santé qui prodiguent des soins à des sujets immunodéprimés.

– Éviter les vaccins vivants sauf si :

- l'immunosuppression est légère et les données sont disponibles pour appuyer leur utilisation ;
- le risque d'infection naturelle est plus grand que le risque d'immunisation.

– Surveiller de près les sujets vaccinés et administrer une dose de rappel forte et de façon proactive.

– La portée et la durée de l'immunité acquise par une vaccination sont souvent réduites chez les sujets immunodéprimés.

– Vacciner tôt avant que l'immunodéficience ne commence, dans la mesure du possible.

– Retarder l'immunisation si l'immunodéficience est transitoire.

– Arrêter ou réduire l'immunosuppression dans la mesure du possible pour permettre une meilleure réponse immunitaire au vaccin.

– Examiner l'environnement d'immunisation de façon globale.

– Vacciner les personnes en contact étroit s'il y a lieu.

– Encourager fortement la vaccination à jour, notamment la vaccination antigripale annuelle, pour tous les travailleurs de la santé qui prodiguent des soins à des sujets immunodéprimés.

– Éviter les vaccins vivants sauf si :

- l'immunosuppression est légère et les données sont disponibles pour appuyer leur utilisation ;
- la portée et la durée de l'immunité acquise par une vaccination sont souvent réduites chez les sujets immunodéprimés.

Immunodéficience acquise

Les immunodéficiences congénitales proviennent de maladies ou d'infections qui causent directement ou indirectement une immunosuppression (p. ex. trouble

hématologique malin ou tumeur solide, greffe de cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organe solide, infection au VIH) ou traitement immunosuppresseur à long terme (p. ex. injection de stéroïdes à long terme, chimiothérapie, radiothérapie) utilisé pour la greffe d'organe et une série de maladies infectieuses et inflammatoires chroniques (p. ex. maladies inflammatoires de l'intestin, psoriasis, lupus érythémateux disséminé).

1. Déficit acquis en complément

Les patients recevant de l'éculizumab (Soliris, Alexion Pharmaceuticals Inc.) – un inhibiteur de la voie terminale (anti-C5) du complément, utilisé contre le syndrome hémolytique et urémique atypique et l'hémoglobininurie nocturne paroxystique – doivent recevoir deux doses du vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque. Ils doivent être vaccinés, dans la mesure du possible, au moins 2 semaines avant la première dose d'éculizumab, puis tous les 5 ans s'ils continuent d'utiliser ce médicament.

2. Transplantation d'organes solides

● Avant une transplantation d'organe solide [2-5]

Avant une transplantation, un test sérologique est systématiquement effectué dans la plupart des centres de transplantation. L'idéal est d'immuniser tous les candidats pour la transplantation d'organe solide non immunisés avant la transplantation et aux premiers stades de la maladie, dans la mesure du possible, car la réponse immunitaire au vaccin peut être réduite chez les personnes souffrant d'une insuffisance d'un organe avant une greffe. De plus, les vaccins sont généralement plus immunogènes s'ils sont administrés avant la transplantation, car les médicaments immunosuppresseurs administrés après la transplantation pour empêcher et traiter le rejet de l'organe greffé peuvent faire diminuer la réponse immunitaire au vaccin.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Les vaccins inactivés devraient être administrés au moins 2 semaines avant la transplantation, et les vaccins vivants atténués devraient être administrés au moins 4 semaines avant la transplantation.

● **Après une transplantation d'organe solide** [2-5]

En général, les receveurs d'un organe solide reçoivent un traitement immunosuppresseur à vie. Celui-ci varie considérablement en fonction de l'organe greffé. Habituellement, le degré d'immunosuppression est plus élevé au cours des 3 à 6 premiers mois post-greffe. Cependant, un degré élevé d'immunosuppression demeure indéfiniment. En général, il faut attendre 3 à 6 mois après la transplantation avant de procéder à la revaccination lorsque les niveaux d'immunosuppression de référence sont atteints. Si des tests sérologiques sont disponibles et qu'il existe une corrélation claire entre la réponse immunitaire et la protection, la mesure des titres d'anticorps après la vaccination, afin de déterminer la réaction immunitaire et d'orienter la revaccination et la prise en charge post-exposition, devrait être envisagée.

Les receveurs de transplantation d'organe solide sont exposés à un risque de maladie grave ou de décès attribuables à la grippe. Une fois infectés, les receveurs de transplantation développent des charges virales accrues et une élimination prolongée du virus qui augmentent le potentiel de propagation de la maladie. Les receveurs de transplantation d'un organe solide sont également exposés à un risque accru de pneumococcie invasive, *Haemophilus influenzae* de type B, ainsi qu'à des complications d'infection varicelleuse [6].

Les receveurs de transplantation d'un organe solide les plus récents reçoivent une vaccination conformément aux lignes directrices sur l'immunisation

propres à chaque centre de transplantation, dans le cadre de soins de routine après la transplantation.

3. Maladies rénales

● **Syndrome néphrotique idiopathique (SNI) ou néphrose**

Le syndrome néphrotique se caractérise par une protéinurie massive qui entraîne une hypoalbuminémie et (également par fuite glomérulaire) une hypogammaglobulinémie.

Les taux de tous les IgG baissent quand la protéinurie est massive lors des poussées de la maladie par fuite glomérulaire. Néanmoins, les anticorps vaccinaux remontent une fois la rémission obtenue grâce à la mémoire immunologique.

Les vaccinations inactivées ne sont pas contre-indiquées mais augmentent le risque de rechutes.

Les patients atteints de SNI ont un risque plus important d'infection invasive à pneumocoque (pleuro/pneumopathie, péritonite, méningite).

Une vaccination par Pneumo 23 au cours de la première manifestation (sous corticoïdes à haute dose et en phase de protéinurie) a montré une bonne immunogénicité équivalente à une vaccination en rémission sans corticoïdes [7, 8]. Cette stratégie permet de faciliter l'organisation de la vaccination anti-pneumococcique, peut servir comme "booster" d'une vaccination antérieure et aide à faire monter le taux des anticorps anti-pneumococciques pendant la décroissance des corticoïdes, une phase à risque de rechute [7, 8].

En cas de nécessité de vaccination d'un patient en rémission d'un SNI, sans ou sous faible corticothérapie, une vaccination inactivée peut être encadrée par une corticothérapie de 0,2 à 0,5 mg/kg/j entre J-2 et J7.

4. Traitement immunosuppresseur oral

Ce traitement provoque surtout une incidence sur l'immunité à médiation cellulaire, bien que la production d'anticorps liée aux lymphocytes T puisse également subir des effets négatifs. Certains traitements contre des maladies inflammatoires (comme l'hydroxychloroquine, la sulfasalazine et l'auranofine) ne sont pas considérés comme des traitements immunosuppresseurs. La nature de la maladie sous-jacente de la personne devrait être prise en considération [9].

Voici la liste des médicaments immunosuppresseurs pour lesquels le vaccin ROR est contre-indiqué [9].

Médicament immunosuppresseur : 6-mercaptopurine, abatacept, adalimumab, alemtuzumab, globuline antithymocyte – thymoglobulin, azathioprine, basiliximab, radiothérapie actuelle ou récente, cyclophosphamide, cyclosporine, étanercept, fortes doses de corticostéroïdes systémiques (2 mg/kg/j pour un enfant, ou 20 mg/j ou plus de prednisone ou d'un médicament équivalent pour un adulte) pendant 14 jours ou plus, infliximab, léflunomide, méthotrexate, mitoxantrone. La plupart des chimiothérapies anticancer, mycophénolate mofétil, rituximab, sirolimus, tacrolimus.

● **Avant un traitement immunosuppresseur**

Pour les personnes immunocompétentes qui sont susceptibles d'être soumises à un traitement immunosuppresseur ou dont la maladie pourrait mener à une immunodéficience, les antécédents vaccinaux devraient être vérifiés. Idéalement, tous les vaccins ou toutes les doses de rappel approprié devraient être administrés avant le début du traitement immunosuppresseur de manière à obtenir une immunogénicité optimale. Même si les vaccins inactivés peuvent être administrés sans danger à tout moment avant,

pendant ou après un traitement immunosuppresseur, les vaccins inactivés doivent être administrés au moins 14 jours avant le début du traitement immunosuppresseur afin d'optimiser l'immunogénicité. Un vaccin vivant devrait être administré au moins 4 semaines avant le début du traitement immunosuppresseur afin de réduire le risque de maladie causée par la souche du vaccin.

● *Pendant ou après un traitement immunosuppresseur*

S'il n'est pas possible d'administrer un vaccin avant le début du traitement immunosuppresseur, une période d'au moins 3 mois devrait s'écouler entre l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs (à l'exception des corticostéroïdes généraux à fortes doses) avant l'administration de vaccins inactivés (si possible pour assurer l'immunogénicité) et l'administration de vaccins vivants (pour réduire le risque de maladie causée par la souche du vaccin). Dans le cas de fortes doses de stéroïdes systémiques, le délai entre l'arrêt des traitements et l'administration de vaccins est d'au moins 4 semaines. L'intervalle entre l'arrêt des médicaments immunosuppresseurs et l'administration de vaccins peut varier selon l'intensité du traitement immunosuppresseur, la maladie sous-jacente et d'autres facteurs (p. ex. des vaccins inactivés peuvent être administrés au besoin pour la prise en charge post-exposition ou d'une éclosion).

Les vaccins vivants sont en général contre-indiqués si le traitement immunosuppresseur ne peut pas être arrêté, bien que le rapport risques/avantages puisse être en faveur de l'immunisation uniquement si de petites doses de médicaments immunosuppresseurs sont requises et s'il existe un risque élevé de maladie. L'innocuité et l'efficacité des vaccins vivants atténués administrés pendant un traitement intermittent, à faibles doses ou d'entretien ayant recours à des médicaments immunosuppres-

seurs (autres que les corticostéroïdes), ne sont pas connues. On a signalé que les médicaments immunosuppresseurs entraînent la réactivation d'une infection tuberculeuse latente et créent une prédisposition pour d'autres infections opportunistes. **Par conséquent, jusqu'à ce que de nouvelles données soient produites à ce sujet, il est préférable d'éviter d'administrer des vaccins vivants à des personnes soumises à des traitements de chimiothérapie intermittents ou à faibles doses, ou à toute autre thérapie immunosuppressive.**

Le traitement par corticostéroïdes n'est pas une contre-indication de l'administration d'un vaccin :

- lorsque les corticoïdes sont donnés pendant une courte période (< 14 jours) ;
- lorsque la dose est faible à modérée (moins de 2 mg/kg/j chez un enfant ou moins de 20 mg/j de prednisone ou d'un médicament équivalent chez un adulte/adolescent) ;
- lorsqu'il s'agit d'un traitement à long terme par un agent à action brève donné tous les 2 jours ;
- lorsqu'il s'agit d'un traitement d'entretien visant un remplacement physiologique ;
- ou lorsqu'il est administré par voie topique, par inhalation ou par injection locale (p. ex. dans une articulation).

5. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (rituximab, infliximab, adalimumab, etc.) ont de nombreuses applications dont le traitement du cancer, la prévention du rejet du greffon ainsi que le traitement de maladies auto et dysimmunes notamment rénales.

Les anticorps monoclonaux pris pendant la grossesse sont transmis au fœtus et leurs effets peuvent persister après la naissance. Par exemple, la prise du rituximab pendant la grossesse est associée à une déplétion des lymphocytes B à la fois chez la mère et le fœtus. Les nourrissons ayant été exposés au rituximab, soit

pendant la grossesse, soit pendant l'allaitement, devraient subir une numération des lymphocytes B avant la vaccination. Une consultation avec un immunologiste est conseillée [1, 9].

Le rituximab a été introduit dans le traitement des formes graves de syndrome néphrotique pour lesquelles les immunosuppresseurs oraux sont insuffisants ou toxiques. Il est aussi fréquemment utilisé contre le rejet humoral après greffe rénale. La déplétion B provoquée par le rituximab semble entraîner une perte d'efficacité du vaccin.

En général, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués pendant un traitement aux anticorps monoclonaux (ou chez les nourrissons exposés à des anticorps monoclonaux). Certaines données montrent que l'utilisation d'anticorps monoclonaux thérapeutiques peut réactiver une infection tuberculeuse latente ainsi qu'une tuberculose active, et faire en sorte que la personne soit davantage susceptible à des infections opportunistes.

Les sujets qui suivent un traitement immunosuppresseur sont exposés à des risques plus élevés de pneumocoques invasives et de complications liées à la grippe. Par conséquent, ils devraient recevoir un vaccin contre le pneumocoque ainsi qu'une immunisation annuelle avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé.

Contacts étroits

Une immunisation systématique à jour est recommandée pour les membres d'un ménage et d'autres personnes en contact étroit avec des sujets immunodéprimés, notamment les travailleurs de la santé. Les personnes non immunisées en contact étroit avec des sujets immunodéprimés doivent être vaccinées contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, la coqueluche et la grippe selon ce qui convient à leur âge.

EPU DE L'HÔPITAL ARMAND-TROUSSEAU

Les contacts familiaux ou les contacts étroits non immuns de personnes immunodéprimées devraient recevoir le vaccin contre l'hépatite B. De plus, les proches de candidats à la transplantation d'un organe solide et les receveurs de ce type de transplantation devraient recevoir un vaccin contre l'hépatite A si d'autres risques existent.

Les virus du vaccin ROR ne sont pas transmis aux contacts. Les personnes réceptives en contact étroit avec des personnes immunodéprimées devraient recevoir un vaccin contenant le virus de la varicelle qui convient pour leur âge et leurs facteurs de risque [6]. Si la personne recevant le vaccin développe une éruption ressemblant à celle qui survient en cas de varicelle, l'éruption devrait être traitée et le sujet vacciné devrait éviter tout contact direct avec la personne immunodéprimée pendant la durée de l'éruption. La transmission secondaire provenant de personnes présentant une éruption ressemblant à celle qui survient en cas de varicelle après une vaccination contre la varicelle est rare.

Les nourrissons qui se trouvent dans un foyer où des personnes présentent un état immunosuppresseur ou sont susceptibles de présenter un tel état, ou reçoivent des médicaments immunosuppresseurs, peuvent recevoir le vaccin contre le rota-

virus. Après l'administration du vaccin antirotavirus, une élimination des antigènes viraux dans les selles peut être décelée chez certains sujets vaccinés. Les données sur les possibilités de transmission du virus du vaccin des sujets vaccinés aux contacts familiaux n'ont pas été publiées. Toutefois, de nombreux experts pensent que la protection des contacts familiaux immunodéprimés contre le rotavirus d'origine naturelle en vaccinant les nourrissons l'emporte sur le risque théorique de transmission du virus du vaccin.

L'immunisation annuelle contre la grippe avec un vaccin antigrippal trivalent inactivé est recommandée pour les personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. En raison du risque théorique de transmission, les receveurs du vaccin antigrippal vivant atténué (intranasale) devraient éviter tout contact étroit avec des personnes gravement immunodéprimées (p. ex. les receveurs de greffe de moelle osseuse qui doivent être maintenus en isolement) pendant au moins 2 semaines suivant la vaccination.

Le vaccin antipoliomyélitique par voie orale ne devrait pas être administré aux contacts familiaux d'une personne immunodéprimée.

Bibliographie

1. McFARLAND E. Immunizations for the immunocompromised child. *Pediatr Ann*, 1999;28:487-496.
2. AVERY RK, MICHAELS M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant*, 2008;8:9-14.
3. BALLOUT A, GOFFIN E, YOMBI JC *et al.* Vaccinations for adult solid organ transplant recipient: current recommendations. *Transplant Proc*, 2005;37:2826-2827.
4. CAMPBELL AL, HEROLD BC. Immunization of pediatric solid-organ transplantation candidates: immunizations in transplant candidates. *Pediatr Transplant*, 2005;9:652-661.
5. DANZINGER-ISAKOV L, KUMAR D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*, 2009;9:S258-S262.
6. SARTORI AM. A review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *Int J Infect Dis*, 2004;8:259-270.
7. AOUN B, WANNOUS H, AZEMA C *et al.* Polysaccharide pneumococcal vaccination of nephrotic children at disease onset-long-term data. *Pediatr Nephrol*, 2011;25:1773-1774.
8. ULINSKI T, LEROY S, DUBREL M *et al.* High serological response to pneumococcal vaccine in nephrotic children at disease onset on high-dose prednisone. *Pediatr Nephrol*, 2008;23:1107-1113.
9. WEBER DJ, RUTALA WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2003;23:605-634, v-vi.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.