

Revue Médicale Suisse

# Vaccinations chez l'adulte dialysé et greffé rénal

**Auteur :** K. Hadaya P.-Y. Martin

**Numéro :** 2336  
**Sujet:** Néphrologie

**L'immunodéficience, modérée chez les dialysés et de degré variable chez les greffés rénaux, explique une susceptibilité plus grande aux infections tant bactériennes que virales de ces groupes de patients. Une partie des complications qui en découlent peuvent être efficacement prévenues par une vaccination de routine à réévaluer régulièrement et par une vaccination plus spécifique préventive lors des voyages. Dans cet article, nous résumons notre attitude concernant l'immunisation active de ces groupes à risque.**

## Introduction

Reflétant un état d'immunodéficience chronique acquise d'origine complexe, les patients dialysés et transplantés rénaux présentent une susceptibilité augmentée aux infections entraînant une augmentation de leur morbidité et de leur mortalité.<sup>1,2</sup> La prévalence et la sévérité des infections d'une part, l'apparition de résistance antimicrobienne et le manque de possibilité de traitement de nombreux virus d'autre part, ont conduit à l'essor de la vaccination de routine dans ces groupes à risque.<sup>3</sup>

Contrairement à certaines idées reçues, la plupart des vaccins vivants atténués ne sont pas contre-indiqués chez ces patients immunosupprimés, à l'exception du vaccin contre la polio et du BCG.<sup>4</sup> Les vaccins atténués et les toxoïdes, couramment injectés sans risque, ont toutefois une efficacité limitée à prévenir les infections par ces mêmes déficits immunitaires qui diminuent la réponse immune aux infections. En effet, la réponse humorale induite est plus faible et décroît plus rapidement que chez les sujets sains. Différentes stratégies ont été développées afin d'optimiser la réponse immune aux vaccinations des dialysés et des greffés rénaux (augmentation de la charge antigénique, augmentation du nombre de doses, vaccination plus précoce au cours de l'insuffisance rénale).<sup>5</sup>

Dans cet article, nous faisons le point sur les différences immunitaires de ces groupes de patients et nous exposons notre attitude concernant la vaccination de routine et la vaccination en prévision d'un voyage en région à risque chez les adultes en épuration extrarénale et chez les transplantés rénaux.

## Etat du système immunitaire

### Chez les dialysés

Les dialysés sont considérés comme faiblement immunosupprimés. Tant leurs immunités naturelle qu'acquise sont modifiées par l'urémie. La phagocytose par les polymorphonucléaires (PMN), la production de l'interleukine 1 par les macrophages, la production de l'interleukine 2 par les lymphocytes T4 et la production d'anticorps par les lymphocytes B sont diminuées.<sup>6</sup> A ceci s'ajoutent plusieurs autres causes moins bien

démonstrées, comme la diminution de la clairance rénale de toxines, le déficit nutritionnel et la prise concomitante de corticostéroïdes pour traiter la maladie rénale de base.<sup>7,8</sup> Toutes ces anomalies engendrent des infections bactériennes plus fréquentes au site d'accès de la dialyse, plus particulièrement lorsque des cathéters intraveineux sont utilisés. Une susceptibilité aux infections bactériennes, indépendamment du site d'accès, est également observée et représente une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients dialysés. De plus, on constate des réponses en anticorps sous-optimales (plus faible taux de séroconversion, pic d'anticorps moins haut) et de plus courte durée après une vaccination, rendant ces patients plus exposés à des infections virales ou bactériennes pour lesquelles il existe des vaccins.

### Chez les greffés rénaux

L'immunosuppression induite par les différents traitements varie en fonction du temps écoulé à partir de la greffe et des épisodes de rejet aigu éventuellement survenus. Trois périodes se dégagent :

1. Immunosuppression importante : cette période dure trois mois et consiste habituellement en une quadrithérapie à base d'anticorps monoclonaux antiCD25, ciclosporine A ou tacrolimus à hautes doses, mycophénolate mofétil et prednisone à 20-25 mg/j. Durant cette période, les risques infectieux sont les plus grands. Ils consistent, dans environ 80% des cas, en des risques bactériens en relation avec la chirurgie et la période postopératoire. En plus d'être sensibles à des germes habituellement retrouvés dans les infections postopératoires, ces patients le sont particulièrement aux germes nosocomiaux se trouvant dans l'eau comme les *Pseudomonas* et *Legionella*, illustré par la récente épidémie de légionellose dans l'unité de greffe de l'Hôpital Georges Pompidou à Paris. Les infections urinaires sont les infections les plus fréquentes des transplantés rénaux et certains centres donnent une prophylaxie antibiotique dirigée contre les infections urinaires de routine.

2. Immunosuppression intermédiaire : du quatrième au douzième mois, l'immunosuppression est diminuée (baisse des taux sanguins de ciclosporine A ou de tacrolimus, et baisse de la dose journalière de prednisone à 5 mg/j). Le risque infectieux bactérien, notamment des infections nosocomiales, baisse également ; il reste cependant supérieur aux personnes non immunosupprimées et dépend particulièrement du sevrage stéroïdien.

	Dose	Administration	Nb doses	Rappel
Influenza A et B	0,5 ml	i.m.	2	non
Pneumocoques	0,5 ml	i.m. ou s.c.	1	non, revaccination à 3 ans
Hépatite B*	40 µg	i.m.	4	oui, si anti HBS < 10 mU/ml
Tétanos et diphtérie	0,5 ml	i.m.	3	oui, tous les 10 ans
Hépatite A	1 ml	i.m.	2	non
Varicella zoster	0,5 ml	s.c.	2	non

Tableau 1. Immunisations de routine recommandées chez les adultes dialysés et greffés rénaux.

\* Uniquement chez les dialysés.

D'après Clin Microbiol Rev 1998; 11: 1-26; Transplantation 1997; 63: 839-45; JID 1999; 180: 2014-7; Semin Dial 2000; 13: 101-7.

Durant la première année post-greffe, en dehors du risque augmenté d'infections bactériennes, il existe un risque infectieux lié à l'exposition préalable à différents agents infectieux dont le changement de l'état immunitaire favorise une réactivation. C'est le cas des virus de l'hépatite B et C, VIH, varicella zoster, CMV et Epstein-Barr. Cela peut être également le cas pour la tuberculose, différentes mycoses, la toxoplasmose, des parasitoses intestinales et le *Pneumocystis carinii* (PCP). Pour cette raison, un screening

infectieux prétransplantation est primordial afin de programmer soit une immunisation précédant la greffe lorsque c'est possible (par exemple, hépatite B), soit un traitement préalable à la greffe (tuberculose, hépatite C), soit une chimioprophylaxie post-greffe comme c'est le cas pour le PCP ou le CMV.

A noter qu'en plus d'un risque lié à l'exposition infectieuse préalable à la greffe, il existe un risque de transmission par le rein greffé dépendant de l'histoire infectieuse du donneur (hépatites, CMV, VEB, VIH, etc.).

3. Immunosuppression modérée : à la fin de la première année, les patients sont habituellement sous une bithérapie immunosuppressive. Cette immunosuppression ne nécessite plus la même surveillance et les mêmes précautions qu'auparavant. Une chimioprophylaxie n'est plus nécessaire hormis de rares cas d'infections urinaires récidivantes. Ces patients restent cependant un groupe à risque et doivent profiter de toutes les mesures préventives appliquées à la population générale. Parmi celles-ci, un programme de vaccination est très important.

	Groupe	Taux de réponse
Influenza A et B	Dialysés	25-100%
	Greffés rénaux	88-93%
Pneumocoques	Dialysés	90%
	Greffés rénaux	80%
Varicella zoster	Dialysés	100%
	Greffés rénaux	100%
Hépatite A	Dialysés	100%
	Greffés rénaux	72-85%
Hépatite B	Dialysés	50-88%
Tétanos	Greffés rénaux	64,8%
Diptérie	Greffés rénaux	41,5%

Tableau 2. Taux de réponse des immunosupprimés à différentes vaccinations.  
Clin Microbiol Rev 1998; 11: 1-26; Transplantation 1997; 63: 839-45; JID 1999; 180: 2014-7.

## Tolérance à la vaccination

Aucun des vaccins utilisés de routine (influenza A et B, hépatites A et B, pneumocoques, varicella zoster, tétanos et diphtérie) n'induit d'effets qui se différencient d'une population non immunodéficiente. Bien qu'en théorie l'inoculation d'antigènes spécifiques puisse, en modulant l'immunité, mener à des lésions glomérulaires, aggraver des lésions préexistantes et provoquer des rejets aigus, aucun vaccin n'a été démontré faire varier le cours de la greffe et en particulier induire de rejet aigu.

## Vaccinations de routine (tableaux 1 et 2)

### Influenza A et B

Tant chez les dialysés (hémodialysés et dialysés péritonéaux) que chez les greffés rénaux, cette vaccination est recommandée tous les ans, de manière optimale entre octobre et mi-novembre, afin d'éviter les complications telles qu'une pneumonie, une hospitalisation ou un décès. Il s'agit d'un vaccin inactivé, sûr, qui induit une réponse humorale maximale deux à trois semaines après son injection et qui dure pendant six à douze mois.<sup>3,9</sup> Différentes préparations sont disponibles en Suisse : Fluarix® (SmithKline

Beecham), Inflexal<sup>®</sup> (Berna), Influvac<sup>®</sup> (Solvay Pharma), Mutagrip<sup>®</sup> (ProVaccine). Une double dose est préconisée à 15 jours d'intervalle afin de favoriser une séroconversion. Le taux des anticorps anti-hémagglutinines, bien qu'inférieur à celui d'un sujet immunocompétent, est protecteur chez 55 à 85% des dialysés en ce qui concerne l'influenza A et chez 25 à 55% des dialysés en ce qui concerne l'influenza B. Chez les patients greffés, il est de 88-93%.<sup>6,9</sup>

Lorsque l'immunosuppression était constituée de corticostéroïdes et d'azathioprine, le taux de séroconversion était identique à celui de personnes immunocompétentes.<sup>10</sup> Depuis l'ère de la ciclosporine A, le taux d'anticorps protecteur induit par la vaccination a diminué. De même, l'introduction de mycophénolate mofétil (MMF) dans les protocoles d'immunosuppression a permis de constater une diminution des taux anticorps protecteurs à trois mois de la vaccination par rapport à l'azathioprine.<sup>11</sup> Ces résultats encore préliminaires doivent être confirmés, mais il est à noter que des études sur des cellules humaines in vitro et sur des animaux d'expérience ont permis de démontrer la suppression de la réponse humorale par le MMF.

L'administration d'un traitement antiviral pendant la période d'épidémie chez les patients n'ayant pas développé d'anticorps protecteurs est conseillée. L'amantadine ou la rimantadine n'étant efficace que contre l'influenza A, notre choix se porterait plutôt vers un des deux inhibiteurs de la neuraminidase, zanamivir ou oseltamivir, qui ont l'avantage d'être actifs contre les virus A et B, de ne pas engendrer de résistance et qui semblent avoir peu d'effets indésirables. Il faut cependant relever que les données actuelles ne suffisent pas à prouver l'absence d'interactions métaboliques avec les immunosuppresseurs, notamment pour l'oseltamivir.

Il est toutefois trop tôt pour juger de leur efficacité chez les dialysés et les greffés rénaux : ils doivent être prescrits au maximum dans les deux premiers jours après le début des symptômes afin d'éviter l'apparition de la maladie.<sup>12,13</sup> En cas d'une infection des proches, la prophylaxie doit être envisagée chez les sujets à risque car elle diminue de façon significative le taux d'infection même chez les patients vaccinés.<sup>13</sup>

A noter qu'il est essentiel que le personnel soignant hospitalier qui s'occupe des dialysés et des greffés rénaux soit également vacciné contre la grippe afin d'éviter la transmission aux patients à risque.

### Streptococcus pneumoniae

La vaccination contre le Streptococcus pneumoniae est recommandée tant pour les dialysés que pour les greffés rénaux car ce pathogène des voies aériennes supérieures peut rapidement, dans ces populations à risque, atteindre les voies aériennes inférieures et induire une pneumonie, cause importante de morbidité et de mortalité. 53% des pneumonies chez les dialysés sont dus aux pneumocoques. Le vaccin est inactivé, sûr, constitué depuis 1983 de polysaccharides des 23 types prédominants et les plus invasifs.<sup>3</sup> En Suisse, il est disponible sous le nom de Pneumovax<sup>®</sup>-23 (ProVaccine). Il induit une réponse en anticorps chez 80% des greffés et chez 90% des dialysés.<sup>4</sup> La perte des anticorps protecteurs pouvant débuter dès six mois après la vaccination (beaucoup plus tôt que chez un sujet immunocompétent) un contrôle annuel est nécessaire afin de prévoir une nouvelle vaccination, si nécessaire. En général, la vaccination prévue tous les cinq ans chez les patients immunocompétents est ramenée à tous les trois ans chez les dialysés ou les greffés.

On n'a pas noté de différence dans le taux de séroconversion induit par ce vaccin depuis l'utilisation de la ciclosporine A. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la production d'anticorps contre les antigènes polysaccharides du pneumocoque sont T-indépendants, contrairement aux anticorps induits par les hémagglutinines de l'influenza.<sup>14</sup>

## Hépatite B

Tous les patients hémodialysés nécessitent une vaccination contre l'hépatite B. L'hépatite B aiguë chez le dialysé est le plus fréquemment peu ou asymptomatique, mais l'incidence d'infection chronique est augmentée par rapport à l'hôte immunocompétent. Les mesures de prévention de l'infection et une vaccination des patients et du personnel soignant ont permis de diminuer l'incidence annuelle entre 1976 et 1997 de 6,2 à 0,08% parmi les dialysés et de 5,2 à 0,05% parmi le personnel soignant.<sup>15</sup>

La vaccination recommandée est sûre, contient 40 µg d'antigène HBs à administrer à 0, 1, 2 et 6 mois le plus tôt au cours de l'insuffisance rénale. Cinquante à 80% des adultes dialysés développent des anticorps protecteurs ( $\geq 10$  mU/ml) contre l'antigène HBs par rapport à 90% des adultes immunocompétents.<sup>3</sup> Le GM-CSF, adjuvant efficace de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients immunocompétents et dans de nombreux modèles animaux n'a pas permis d'augmenter la séroconversion des dialysés.

Un contrôle annuel des taux sanguins d'anticorps est à prévoir et un rappel à administrer en cas de diminution des taux. Les préparations disponibles en Suisse sont Engerix<sup>®</sup> (Smith- Kline Beecham), Gen<sup>®</sup>-H-B-Vax<sup>®</sup>, Recombinant (ProVaccine) et Heprecomb<sup>®</sup> (Berna).

Le vaccin pour l'hépatite B est considéré très peu immunogénique chez les patients immunosupprimés et n'est pas recommandé après une greffe.<sup>16</sup> Ceci souligne l'importance d'un programme de vaccination prétransplantation bien mené. Cependant, en cas de non-vaccination et pertes des Ac HB post-transplantation, il faut administrer le vaccin en suivant les taux d'Ac. Différents groupes ont bien démontré qu'il était possible d'obtenir une immunisation efficace de cette manière.<sup>17</sup>

## Tétanos et diphtérie

Cette vaccination, bien tolérée et sûre, nécessite trois injections si elle n'a pas été effectuée au cours de l'enfance. Le plus fréquemment, les dialysés et les greffés rénaux nécessitent simplement des doses de rappel. Une préparation est disponible en Suisse : Anatoxal Di Te<sup>®</sup> adultes (Berna). Chez les greffés rénaux, la toxoïde tétanique induit un taux efficace d'anticorps persistants à cinq ans alors que la toxoïde diphtérique, moins immunogène, induit 82% de séroconversion, mais les anticorps diminuent rapidement au cours de la première année n'étant plus protecteurs que dans 38% des cas. Une dose de rappel est alors à prévoir.<sup>18</sup>

## Hépatite A

Le vaccin bien toléré et sûr est administré de routine chez les patients toxicomanes, chez les patients connus pour une maladie d'hépatite chronique (HBS, VHC ou alcoolisme), ou chez les hémophiles qu'ils soient en dialyse ou greffés rénaux.<sup>3</sup> Deux injections à six mois d'intervalle sont nécessaires pour obtenir un taux suffisant d'anticorps chez 72% des greffés rénaux.<sup>19</sup> On ne sait à quel rythme l'immunité se perd (chez les patients immunocompétents, les anticorps persistent 20 à 30 ans) et un contrôle annuel est préconisé. On recommande donc de l'administrer d'office aux patients qui voyagent énormément. Plusieurs préparations sont disponibles en Suisse : Epaxal<sup>®</sup> (Berna), Havrix<sup>®</sup> (SmithKline Beecham), Vaqta<sup>®</sup> (Pro Vaccine).

## Varicella zoster

Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, sûr et efficace chez les enfants dialysés qui répondent dans 100% des cas de façon prolongée (au moins pendant dix ans) de manière identique aux enfants immunocompétents.<sup>11</sup> Compte tenu du haut risque de complications (pneumonie et décès), la vaccination est préconisée bien qu'il n'y ait que

peu de données chez l'adulte dialysé. Quant une greffe rénale est prévue, la vaccination est à faire de manière préalable. Une préparation est disponible en Suisse : Varilrix® (SmithKline Beecham), elle est à injecter deux fois à six semaines d'intervalle.

## Vaccins à évaluer de cas en cas

### Polio inactivé

Cette vaccination n'est pas nécessaire aux Etats-Unis et en Europe car les adultes sont peu exposés. Mais elle devient nécessaire chez l'adulte dialysé ou greffé rénal voyageant en zone endémique.<sup>4</sup>

### Haemophilus influenza type B

Seule une étude effectuée chez des greffés rénaux a permis de démontrer la sûreté et l'efficacité de ce vaccin à induire des anticorps à taux protecteur ;<sup>20</sup> mais l'indication à une telle vaccination demeure réservée aux patients greffés ou dialysés qui ont eu une splénectomie.

## Vaccins en prévision d'un voyage en zone endémique

Les patients immunosupprimés, dialysés et greffés rénaux ont de plus en plus la possibilité de voyager dans des régions du monde à risque par certaines infections. Des mesures préventives de vaccinations contre l'hépatite A (à prévoir suffisamment tôt car les deux injections se font à six mois d'intervalle), et la polio, de même qu'une chimioprophylaxie antimalarique sont alors nécessaires. La chimioprophylaxie antimalarique ne diffère pas des sujets immunocompétents.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'efficacité d'une vaccination contre la fièvre typhoïde et la fièvre jaune chez les patients immunosupprimés.<sup>4</sup>

## Conclusions

Les dialysés et les greffés rénaux, de par leur état d'immunosuppression acquise, chronique et plus ou moins profonde, présentent des complications sévères et prolongées liées aux infections. Malgré une immunogénicité plus faible de la plupart des vaccins, une immunisation active appropriée de routine est indispensable et permet de réduire de manière significative le taux de morbidité et de mortalité. Les voyages dans des régions endémiques pour certaines infections nécessitent quant à eux une vaccination spécifique et une chimioprophylaxie. W

**Bibliographie** : 1 Khan IH, Catto GR. Long-term complication of dialysis : Infection. *Kidney Int* 1993 ; 43 (Suppl. 41) : S143-8.2  
Mailloux LU, Belluci AG, Wilkes BM, et al. Mortality in dialysis patients : An analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 14 : 326-35.3  
Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. *Semin Dial* 2000 ; 13 : 101-7.4  
Pirofski L-A, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998 ; 11 : 1-26.5  
Rosman AS, Lieber CS. Improving the response to hepatitis B vaccine. *Infect Med* 1999 ; 16 : 205-10.6  
Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992 ; 22 : 434-46.7  
Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Chatenoud L. Immune system dysregulation in uremia. *Semin Nephrol* 1994 ; 14 : 253-60.8  
Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1996 ; 16 : 183-91.9  
Grekas D, Alivannis P, Kiriazopoulou V, et al. Influenza vaccination on renal transplants patients is safe and serologically effective. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993 ; 31 : 553.10  
Versluis DJ, Beyer WEP, Masurel N, Wenting, GJ, Weimar W. Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine but not azathioprine. *Transplantation* 1986 ; 42 : 376-9.11  
Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, et al. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols. *Transplantation* 2000 ; 69 : 436-9.12  
Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1282-9.13  
Couch RB. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1778-87.14  
Griffioen AW, Sanders L, Rijkers GT, Zegers BJ. Cell biology of B lymphocytes activation by polysaccharides. *J Infect Dis* 1992 ; 165 : 57.15  
Charest AF, McDougall J, Goldstein MB, et al. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 976-82.16  
Lefebvre AF, Verpooten GA, Couetten MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine* 1993 ; 11 : 397-9.17  
Sanchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination : A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000 ; 31 : 496-501.18  
Huzly D, Neifer S, Reinke P, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997 ; 63 : 839-45.19  
Stark K, Gunther M, Neuhaus R, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999 ; 180 : 2014-7.20  
Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, et al. Immune response to haemophilus influenzae type b vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999 ; 81 : 55-9.

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse  
[revue.medhyg.ch](http://revue.medhyg.ch)

L'adresse de cet article est :  
[revue.medhyg.ch/article.php3?sid=21175](http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=21175)