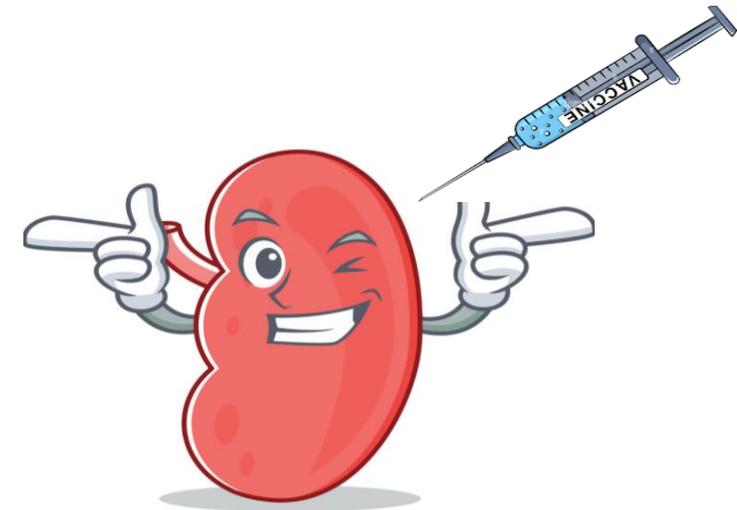


# Les vaccins dans la population des transplantés

## Exemple du néphrologue

Ilies Benotmane  
MCU-PH

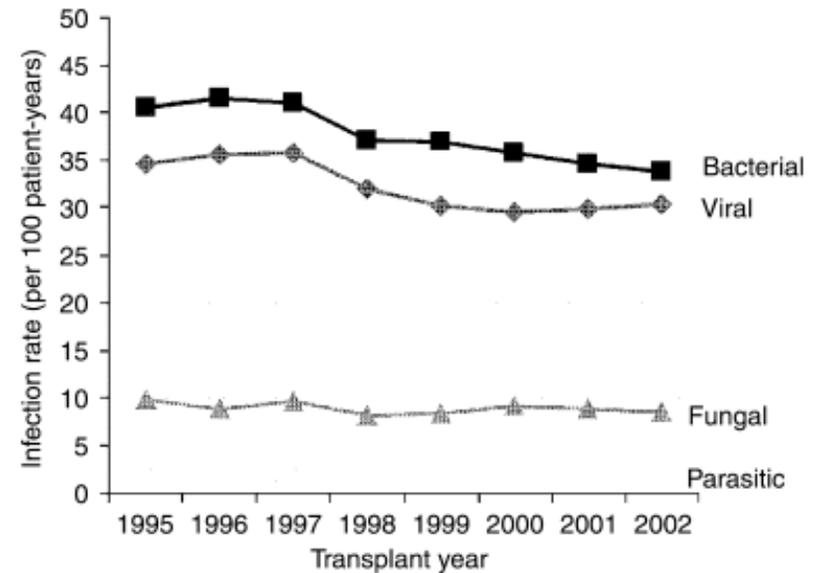
Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation



# Généralités

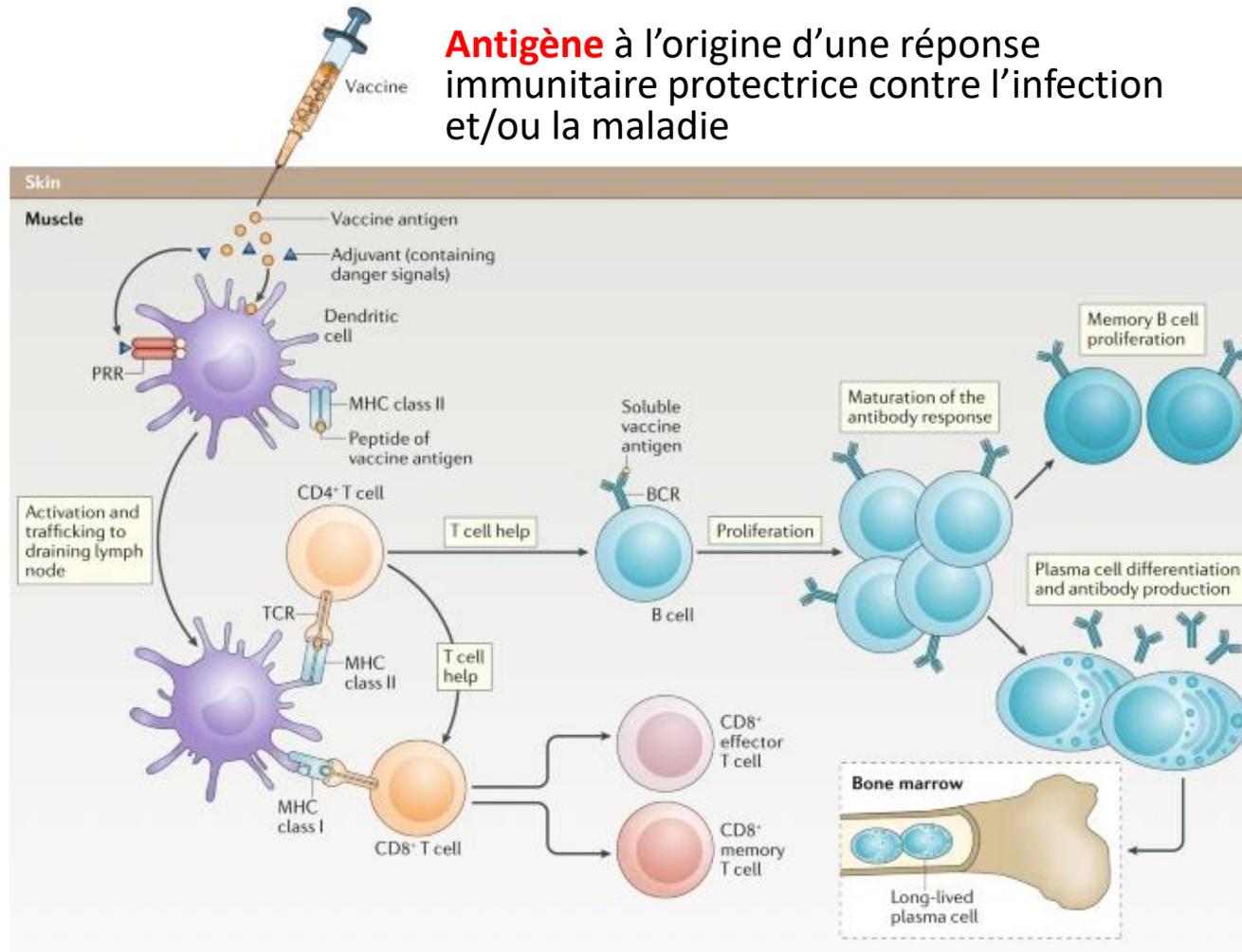
# Infections et transplantation

- Plus **fréquentes** : **20-80%** des transplantés
- Plus **graves** : mortalité hospitalière **5-40%**
- Une des principales causes de mortalité



# Principe de la vaccination

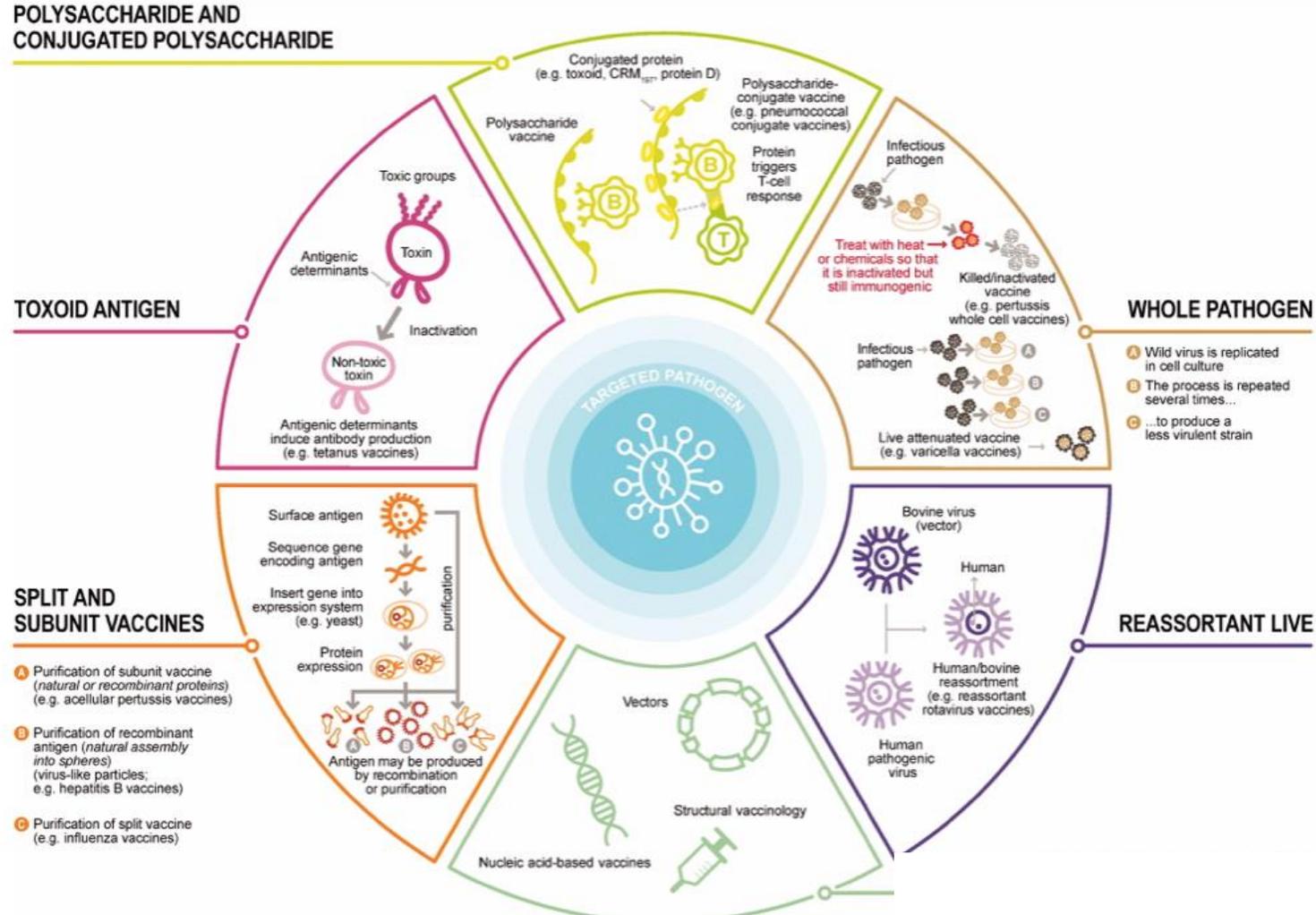
**Antigène** à l'origine d'une réponse immunitaire protectrice contre l'infection et/ou la maladie



Protection via l'action des **anticorps**

**2 à 3 millions** de vie sauvés par an selon l'OMS

# Types de vaccins

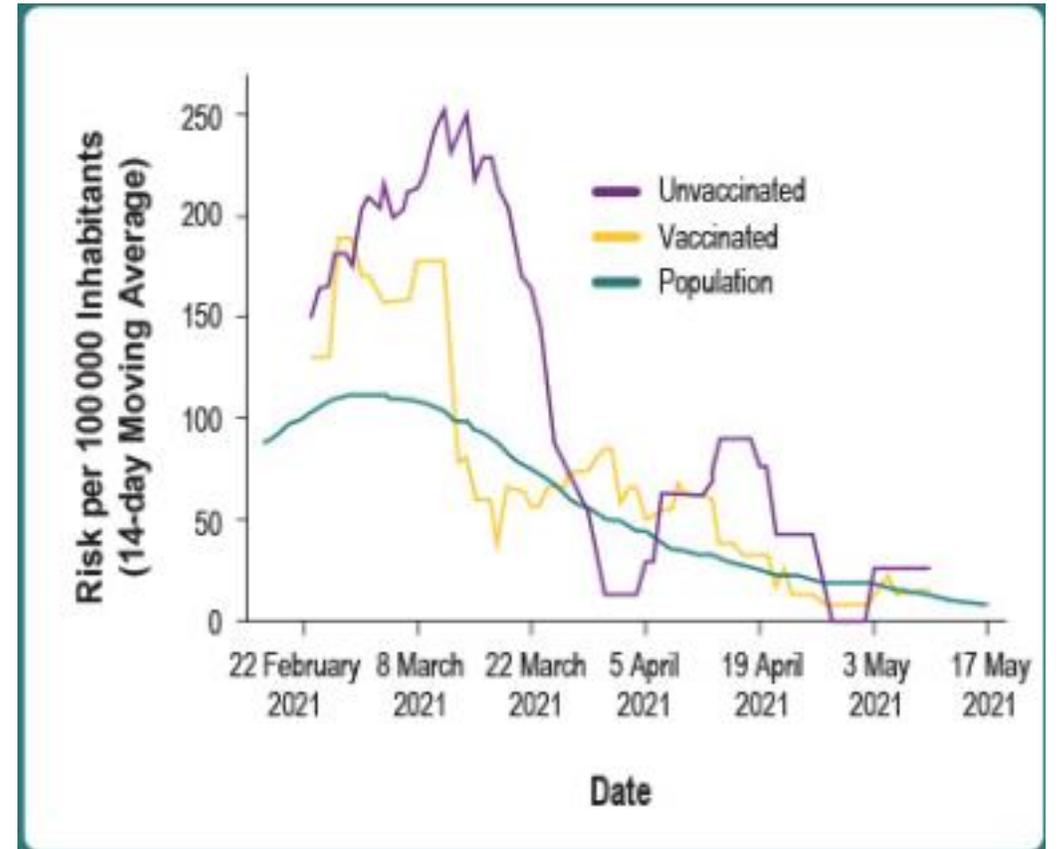


# Transplantation rénale et efficacité vaccinale

# Bénéfice clinique...

Etude monocentrique tchèque sur transplantés rénaux

		
	1509	346
	33	79
	4	12
	8	11



Baisse du risque d'infection de **46%**

# Bénéfice clinique...

## Effect of influenza vaccination in solid organ transplant recipients: A nationwide population-based cohort study

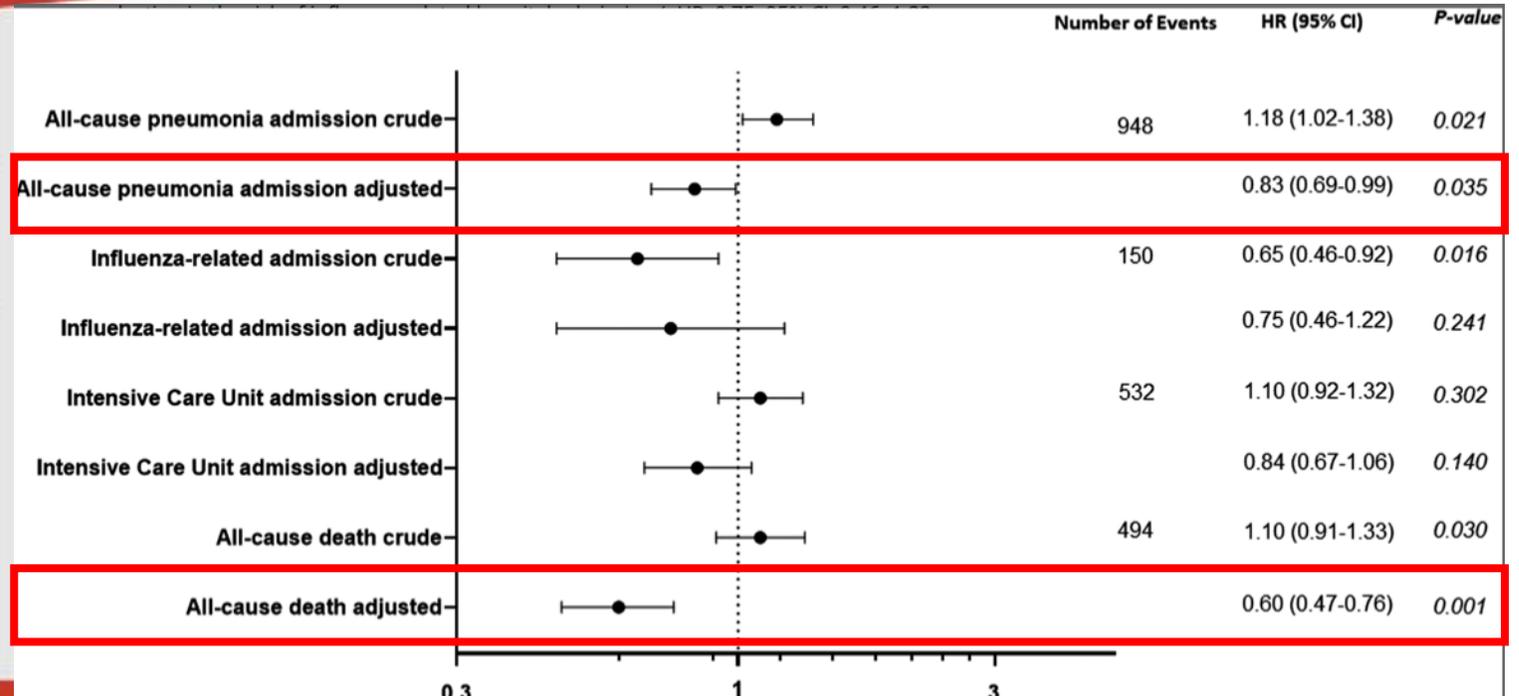
How does influenza vaccination impact outcomes among SOT recipients?

Nationwide cohort study Denmark, 2007-2016

5745 adult SOT recipients  
image

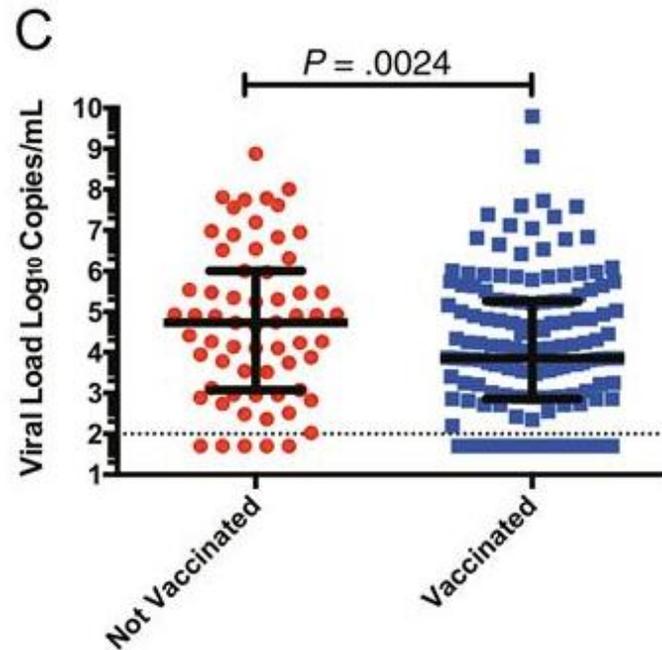
Outcomes assessed:

- All-cause pneumonia admission
- Influenza-related admission
- ICU admission
- All-cause mortality



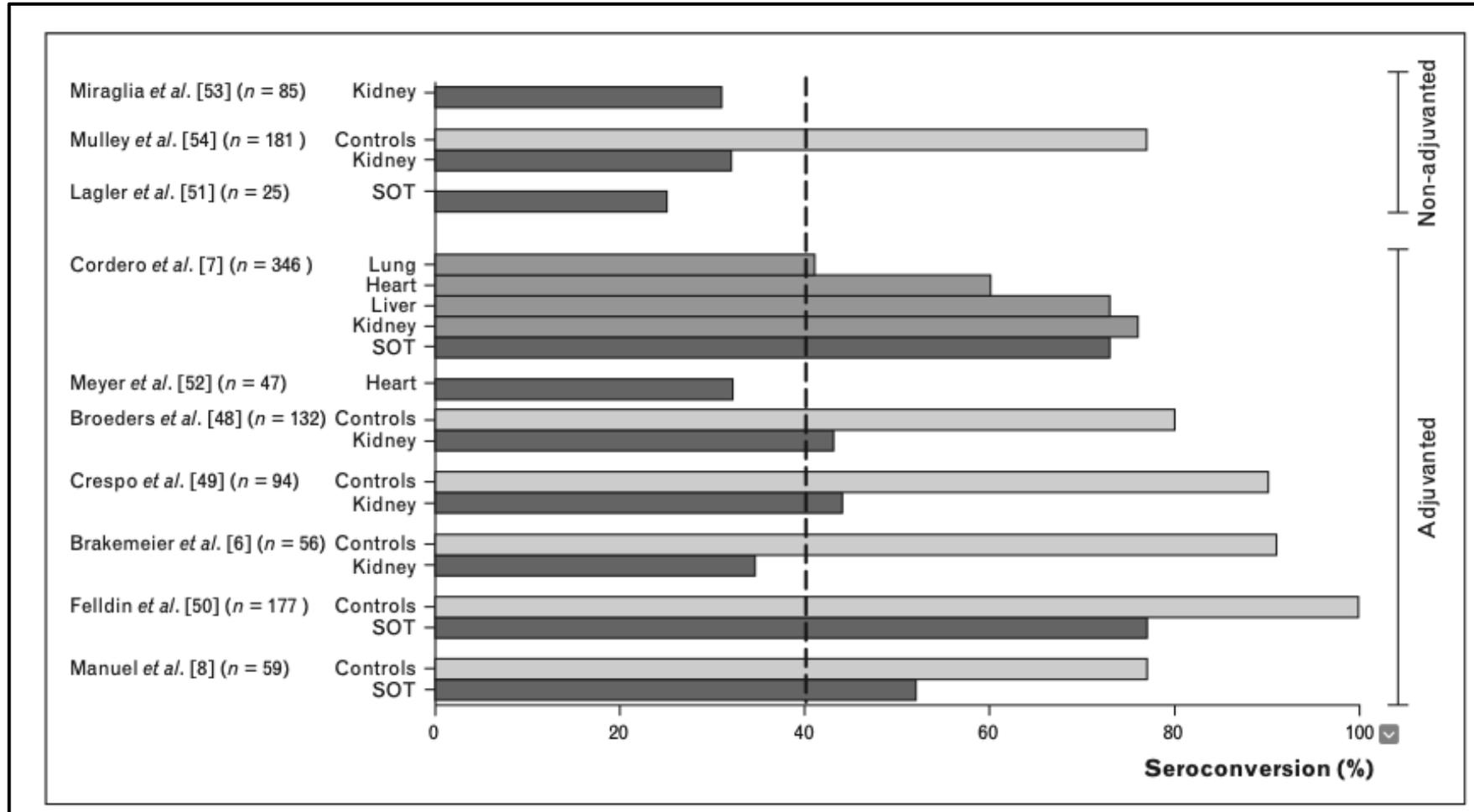
## Bénéfice clinique...

- 616 patients infecté par la grippe
  - 477 transplantés et 139 greffés de cellules souches



- Vaccinés contre la grippe vs non vaccinés
  - ↘ la charge virale
  - Pneumonie **moins sévère** : OR 0,34,  $p < 0,001$
  - ↘ admission en soins critique: OR 0,49,  $p = 0,023$

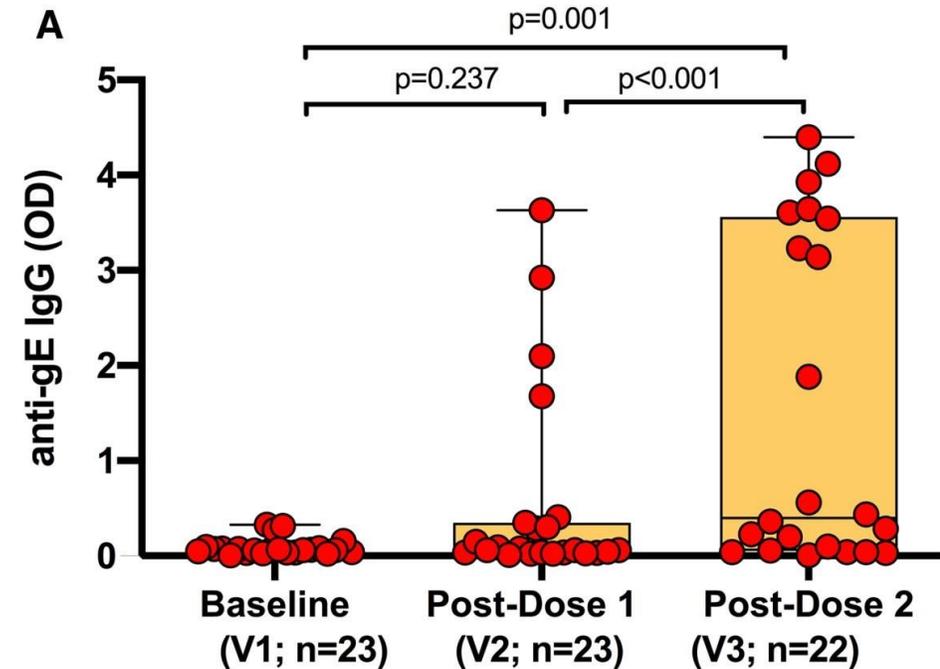
## ...mais moindre comparé à l'immunocompétent



↘ **taux séroconversion** : exemple de la vaccination anti-grippe

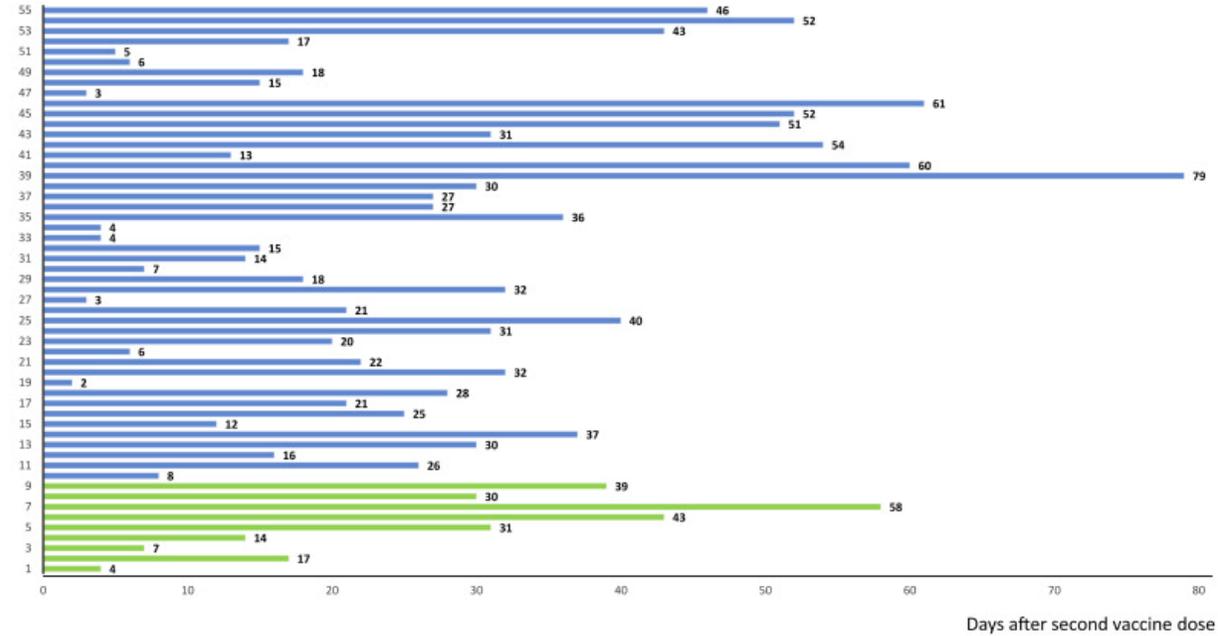
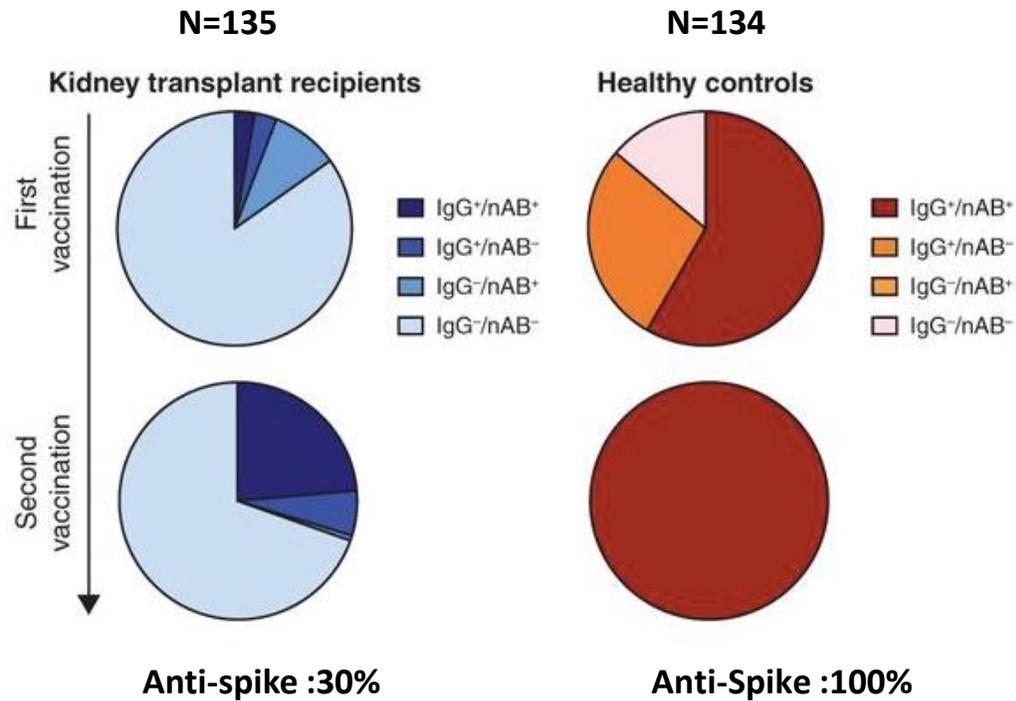
## ...mais moindre comparé à l'immunocompétent

- 31 TOS
- Séronégative VZV
- Shingrix (GSK Vaccines) : recombinant
- 2 doses : J0 et M2 à M6



**Majoration des titres d'anticorps**  
**Mais seulement 55% de réponse positives**

# ...mais moindre comparé à l'immunocompétent



↳ **taux séroconversion et cas sévère COVID-19 après 2 doses de vaccin**

## Déclin rapide des anticorps

- Vaccin anti-pneumocoque
  - 1 dose de vaccin anti-pneumocoque (conjugué ou polysaccharide)
  - 47 transplantés
  - **↘ titre d'anticorps à M36 vs M2**
  - M36 : **20,6%** perdent les anticorps pour l'ensemble des sérotypes

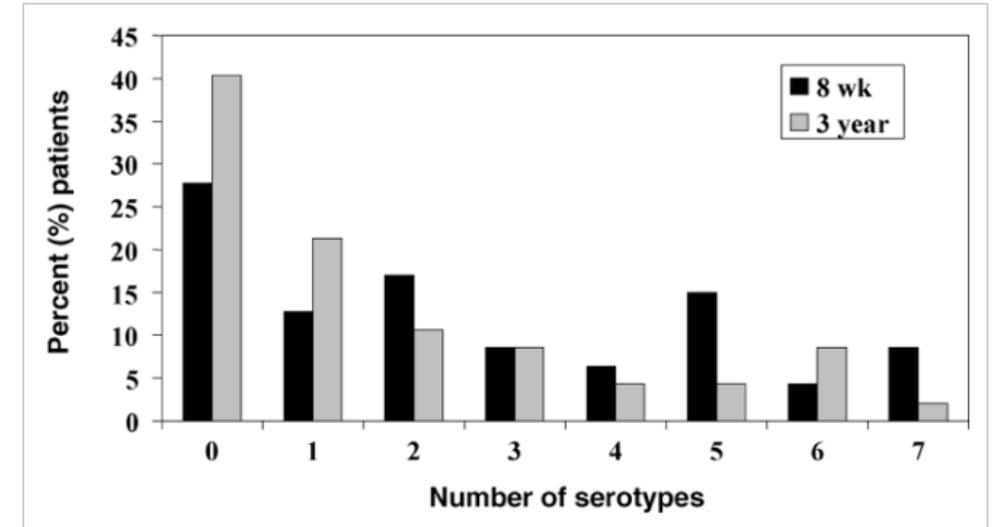
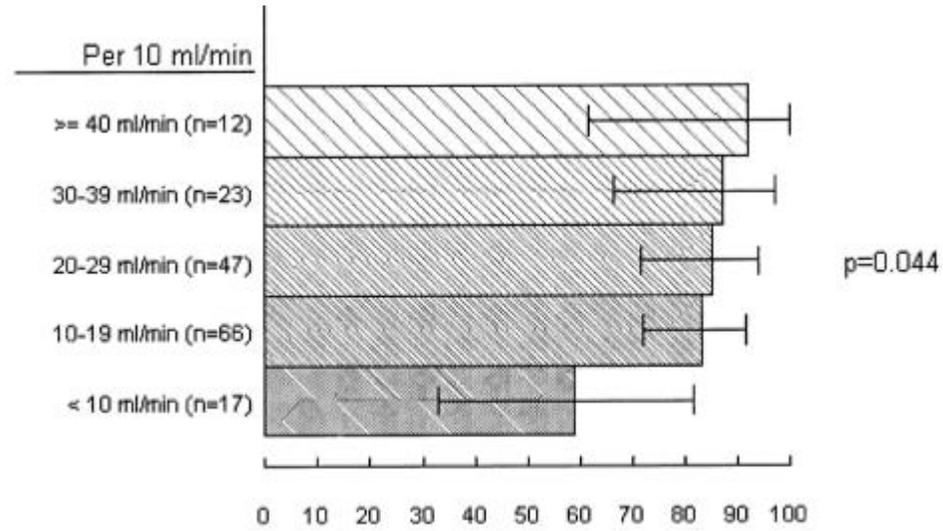


Figure 2

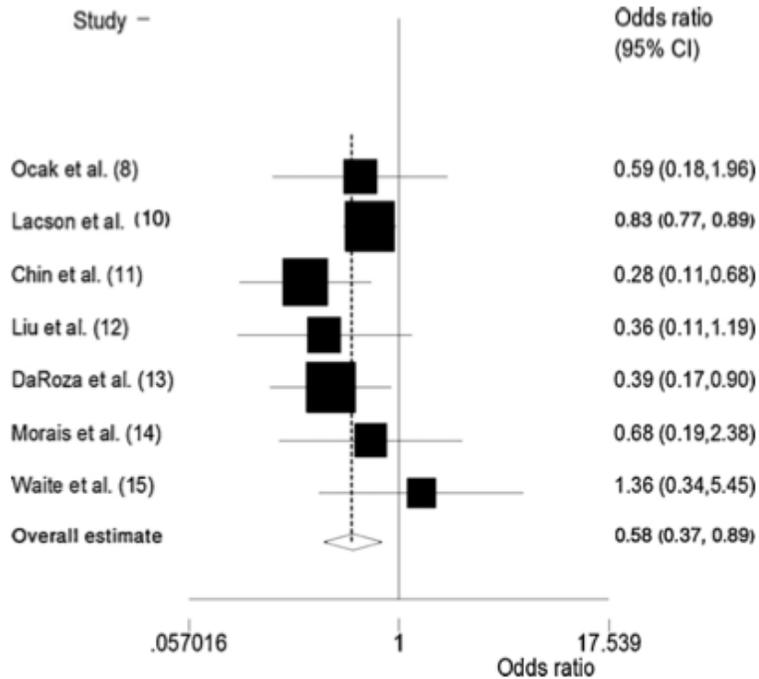
- 2 doses vaccin anti-hépatite A
- Taux de séroconversion à 2 ans:
  - TR (n=39) : **↘ de 72% à 26%**
  - Contrôles (n=27) : 100%

# Facteurs liés à la faible réponse vaccinale

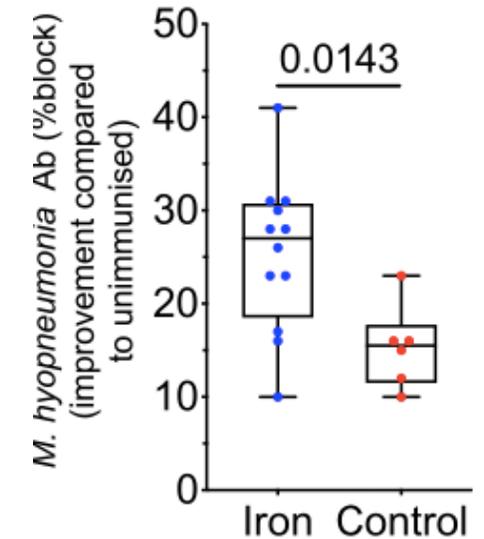
# Comorbidités



Séroconversion après vaccination hépatite B selon DFG



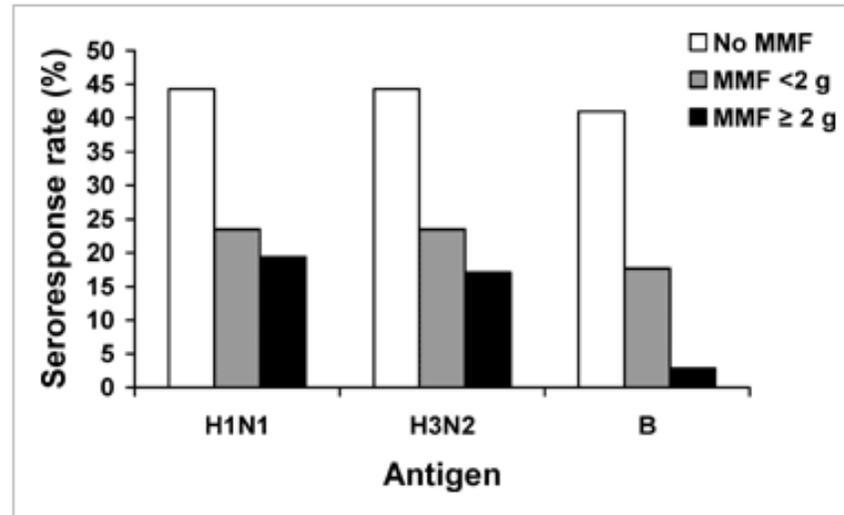
Diabète et vaccin anti-VHB



Modèle porcin: déficit en fer

DaRoza et al, 2003, AJKD,  
Seyed-Moayed Alavian et al., vaccine, 2010  
Frost et al., Med, 2021

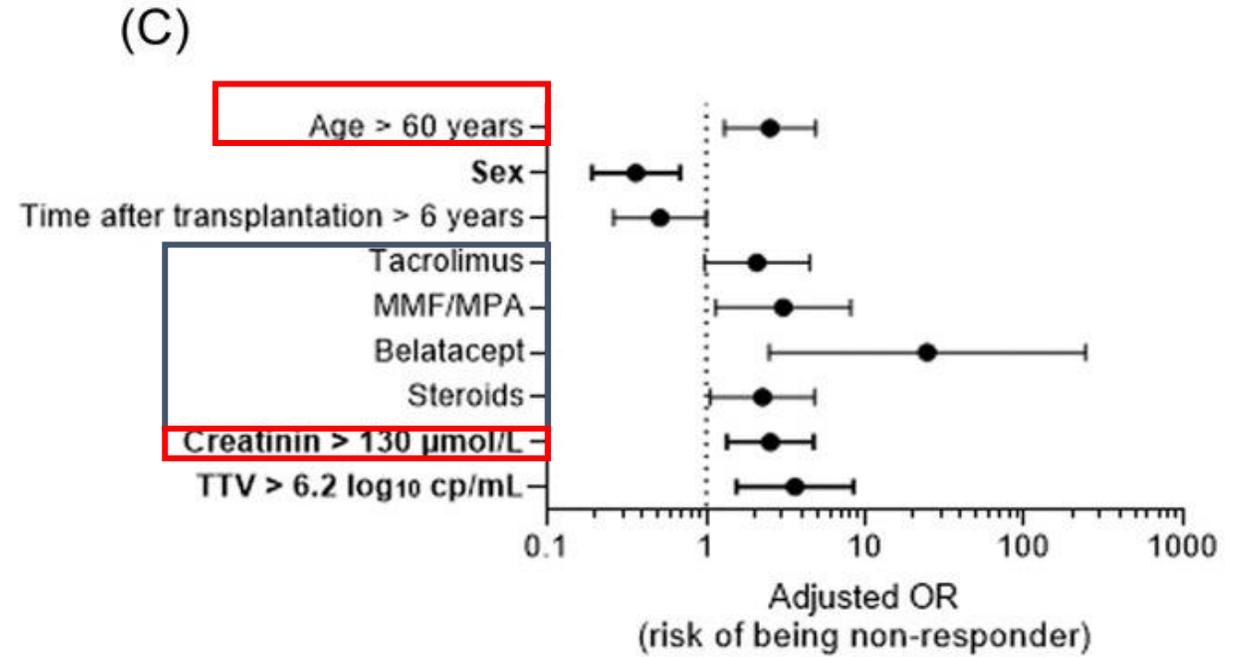
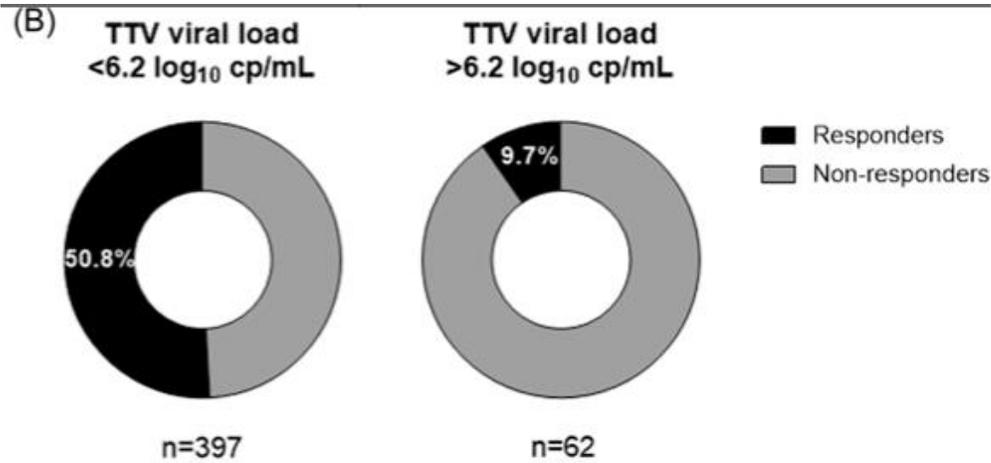
# Immunosuppression



Vaccin anti-grippal et dose de **MMF** chez 165 TR

# Facteurs de risque de non-réponse

Réponse vaccinale post 3 doses chez 241 transplantés rénaux

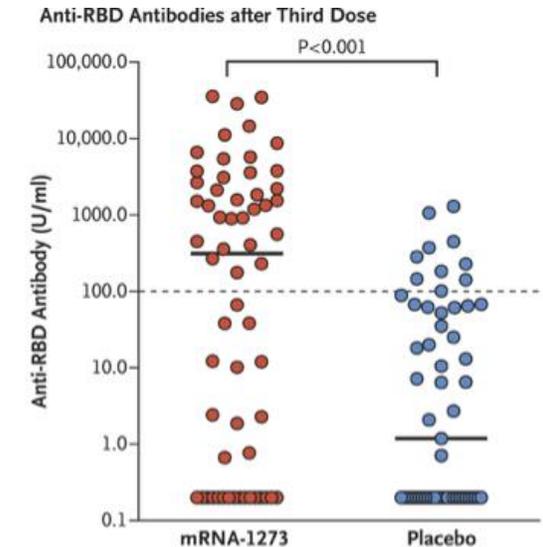


Comment améliorer la réponse  
vaccinale chez le TR?

## Dose(s) supplémentaire(s)

- **Vaccin anti-grippal trivalent**
- 499 transplantés randomisés
- Séroprotection :
  - **54% post-boost vs 43,2% pour A(H1N1) ( $P < 0,05$ ).**
- Nombre de sujet à traiter pour une séroprotection  $< 10$
- Absence de différence sur les effets indésirables

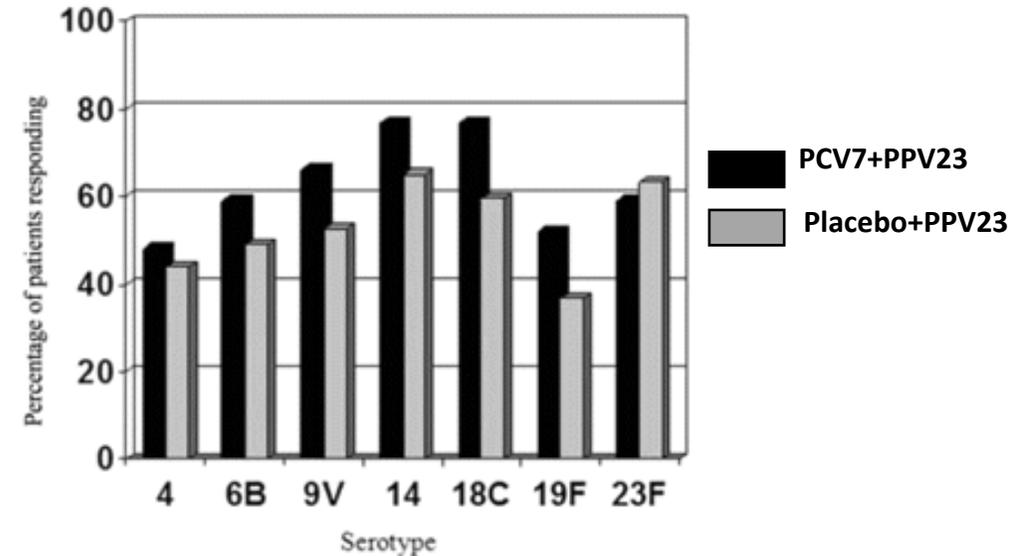
### Transplanté d'organe 3<sup>ème</sup> dose vaccin ARNm anti-SARS-CoV-2 Vs placebo



**Réponse sérologique vaccinale améliorée après boost**

## Dose(s) supplémentaire(s)

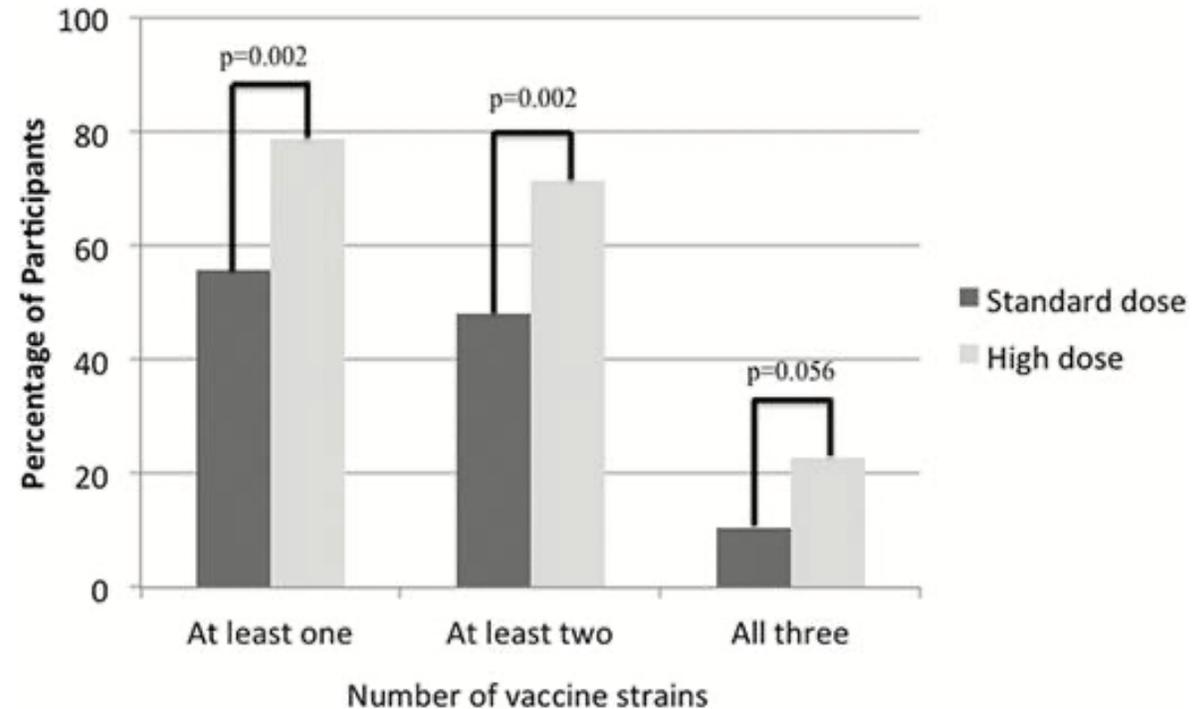
- **Vaccin anti-pneumocoque**
- Stratégie séquentielle
  - 56 et 57 transplants hépatiques par groupe
  - Randomisation double aveugle :
    - PCV7 (7 valents, conjugué) puis PPV 23 (23 valents non conjugués)
    - Placebo puis PPV 23



**Pas d'amélioration de l'immunogénéicité**

## Majoration de la dose de vaccin

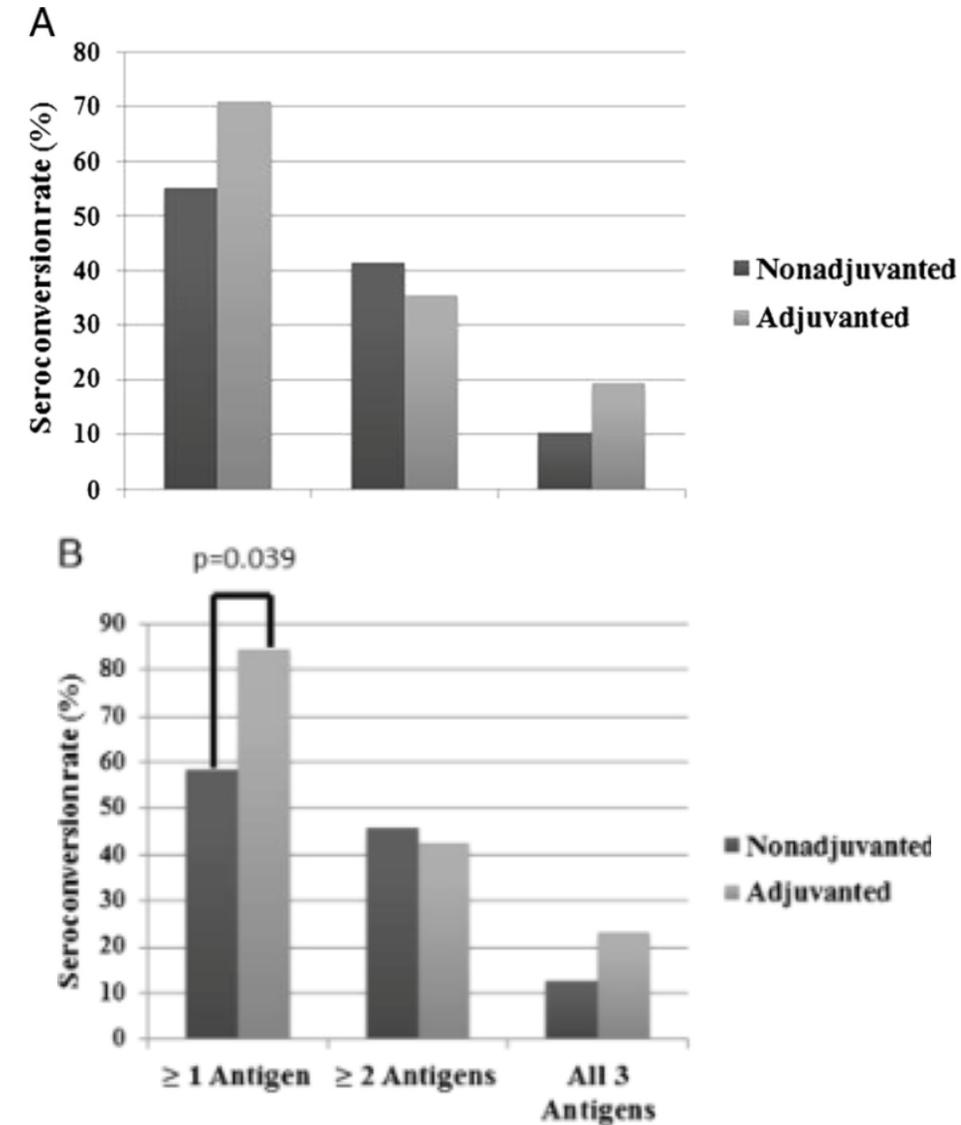
- **Vaccin anti-grippal trivalent**
- Etude randomisé
  - 172 transplantés
  - Haute dose (60 µg) versus dose standard (15 µg)
- Séroconversion à au moins un sérotype
  - HD vs SD :OR, **3,23; 95% CI, 1,56–6,67; p = 0,002**
- Effets indésirables similaires



**Amélioration de la réponse vaccinale**

## Adjuvant

- Etude randomisée avec 60 KTR
- Vaccin trivalent antigrippe avec ou sans adjuvant (MF 59)
- MF 59 : émulsion attire cellules inflammatoires au site d'injection
- Séroconversion à au moins une souche
  - 71% vs 55%,  $p = 0,21$
  - 18-64 ans: **84.6% vs 58.3%;  $p = 0,039$**



# Etude randomisé : forte dose vs adjuvant vs dose standard

## Immunogenicity of High-Dose vs. MF59-adjuvanted vs. Standard Influenza Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: The STOP-FLU trial

Mombelli et al., 2023 | *Clinical Infectious Diseases*



BACKGROUND: Which is the best strategy for vaccinating solid-organ transplant recipients against influenza?



PARTICIPANTS: Solid-organ transplant recipients > 3 months after transplantation

### METHODS

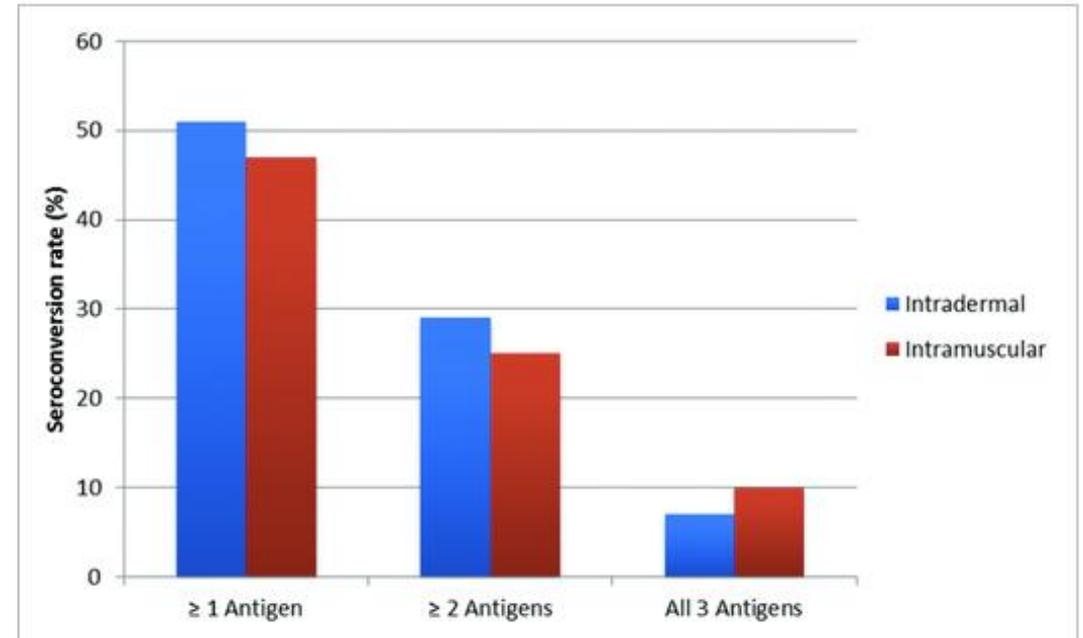
- 9 transplant clinics in Switzerland and Spain.
- Patients were randomized (1:1:1) to a MF59-adjuvanted or a high-dose influenza vaccine (intervention), or a standard influenza vaccine (control).

	High-dose vaccine n=203		MF59-adjuvanted vaccine n=209		Standard vaccine n=203
Antibody response	66%	RR = 0.24 95% CI [0.16 - 1.0]	60%	RR = 0.17 95% CI [0.08 - 1.0]	42%
Influenza	7%		5%		6%
Reactogenicity	86%		84%		59%

CONCLUSION: In solid-organ transplant recipients, use of an MF59-adjuvanted or a high-dose influenza vaccine was safe and resulted in a higher vaccine response rate.

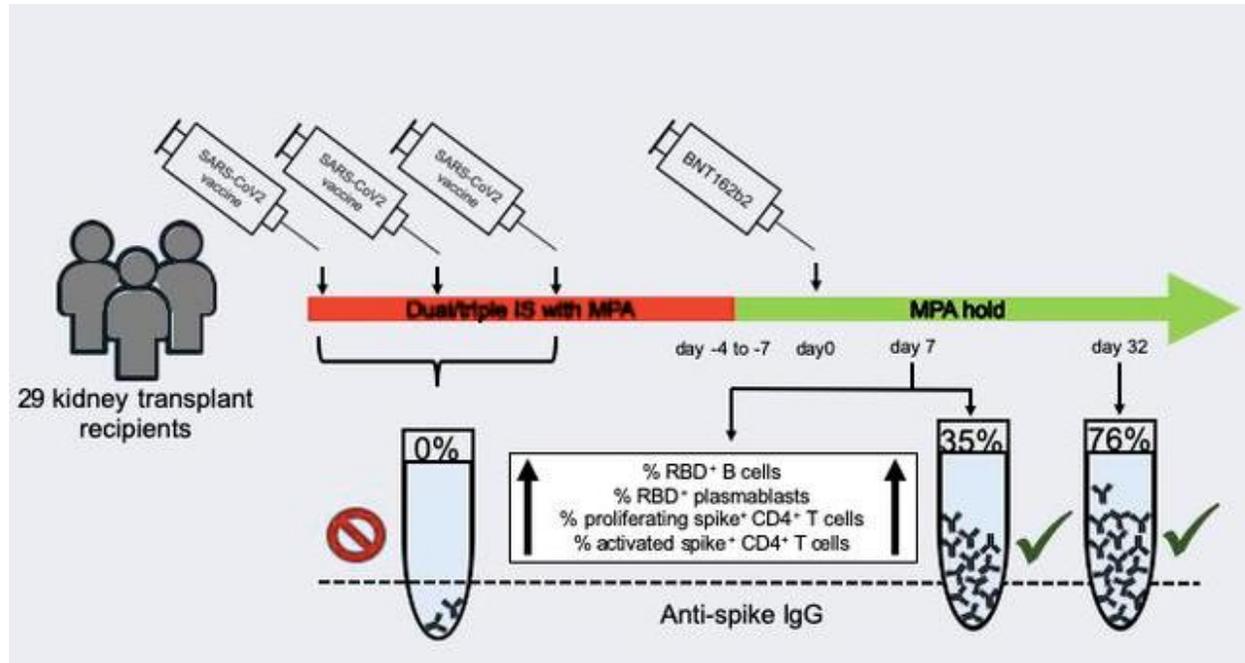
## Mode d'administration

- **Vaccin anti-grippal trivalent**
- Injection intradermique:
  - Meilleure immunogénéicité théorique
  - Activation des cellules dendritiques cutanée (CPA)



**3 études ayant comparés IM versus ID**  
**Pas d'amélioration de la séroconversion**

# Moduler l'immunosuppression



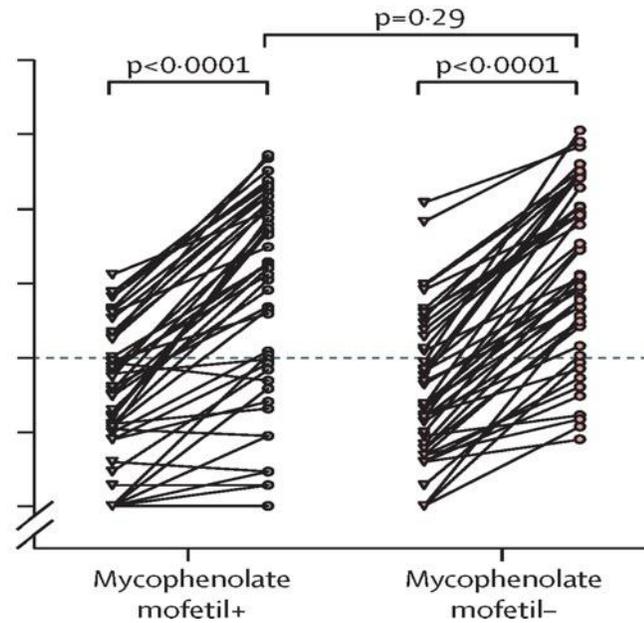
Réponse vaccinale : 22/29

Pas de DSA, CfDNA stable

**Mais faible effectif, sans groupe contrôle**

# Baisse de l'IS

**Boost vaccin ARNm  
Randomisation  
MMF+ (n=46) vs MMF – (n=46)**



**Taux séropositif à J0 : 30%**  
**Autre IS ? Belatacept?**

# Vaccination hétérologue?

## INTERVENTION

197 Participants randomized and analyzed



### 99 Homologous vaccine strategy

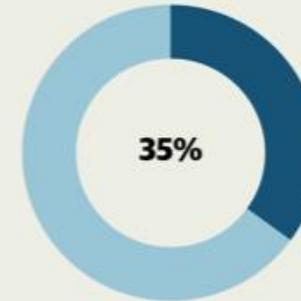
Administration of a third mRNA SARS-CoV-2 vaccine dose (mRNA-1273 or BNT162b2)

### 98 Heterologous vaccine strategy

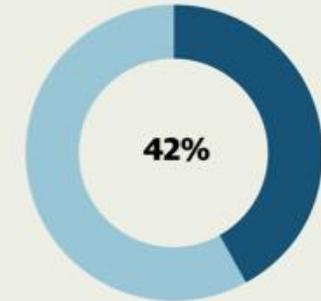
Administration of a vector vaccine (Ad26COVS1) as the third SARS-CoV-2 vaccine dose

## Seroconversion rate after third dose

Homologous strategy:  
mRNA vaccine

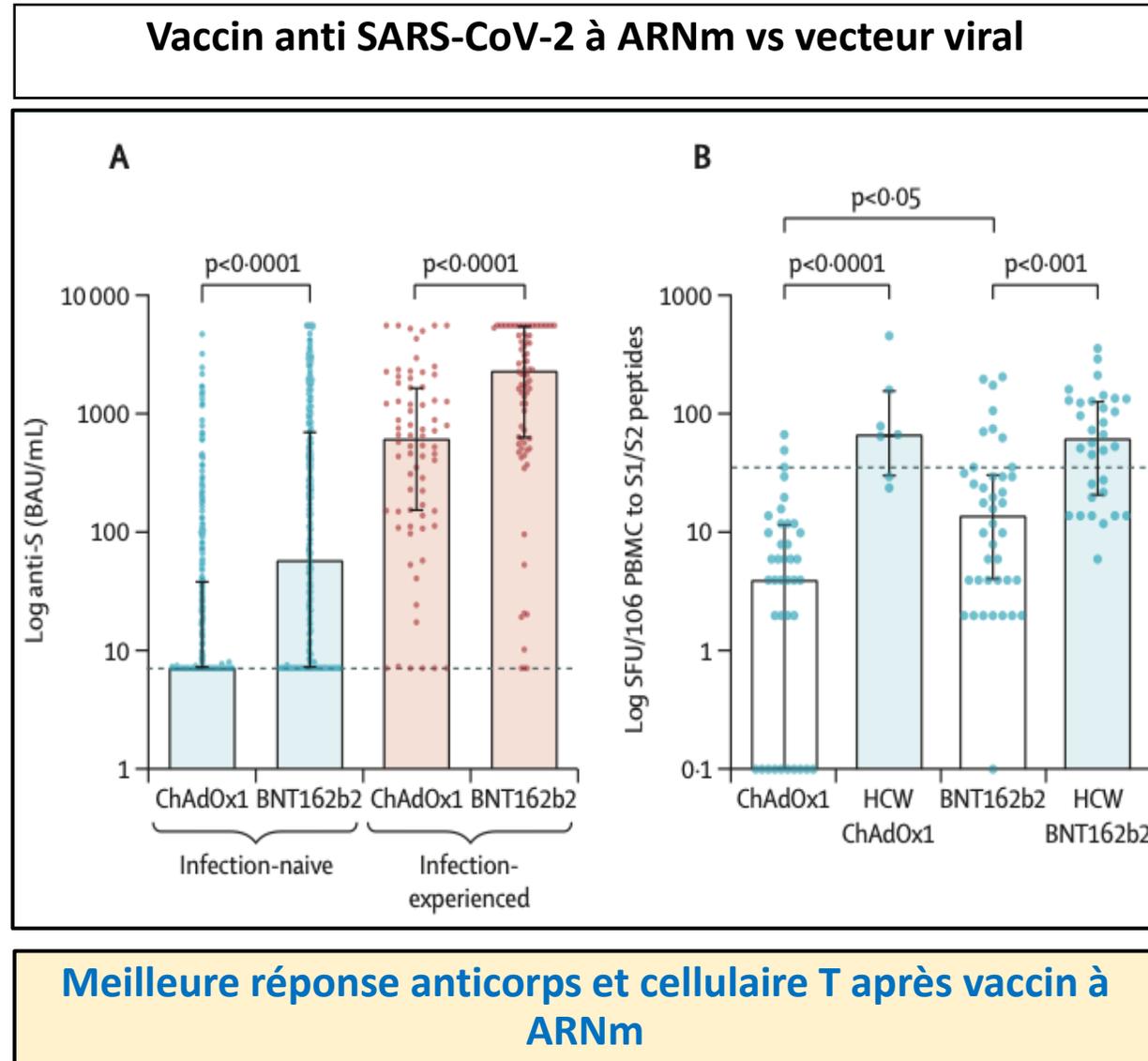


Heterologous strategy:  
vector vaccine



Odds ratio, 1.32 (95% CI, 0.74-2.35; P = .35)

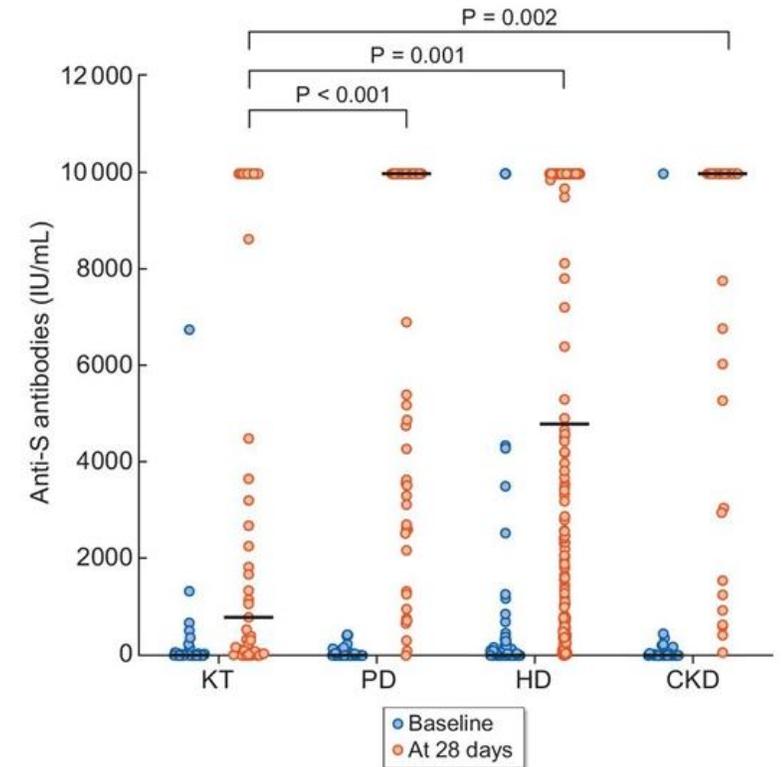
## Type de vaccin

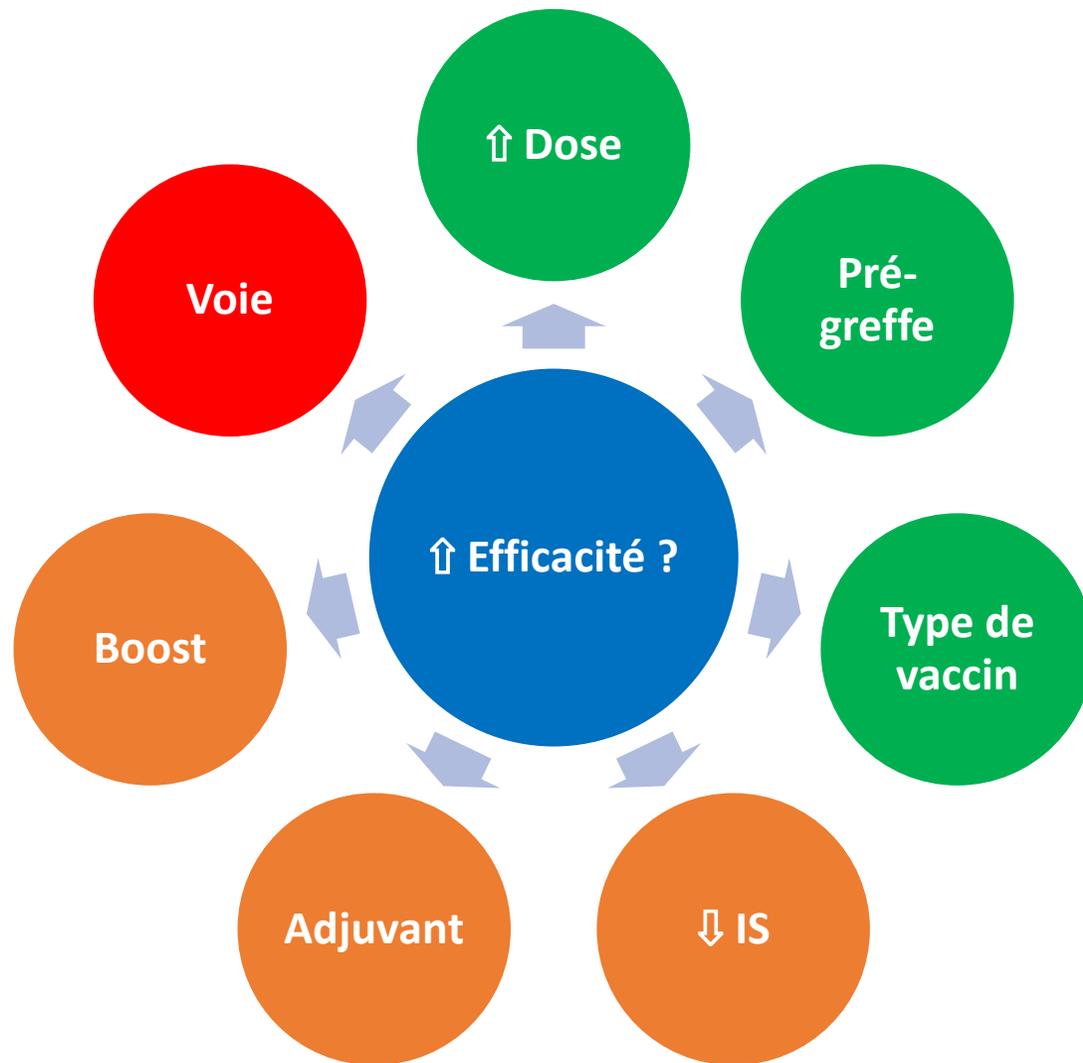


## Vaccination en pré-greffe?

- Etude multicentrique
- 1116 HD, 171 PD, 176 IRC et 283 TR
- 2 doses de vaccin à ARNm anti-SARS CoV-2
- Séroconversion :
  - 79% chez KTR vs 98%-100% chez HD, DP et IRC(P < 0.001)

FIGURE 2:

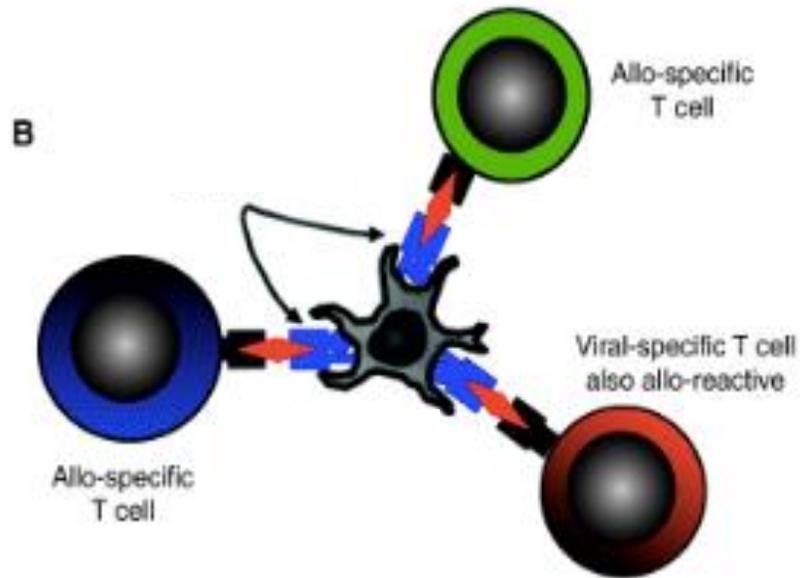




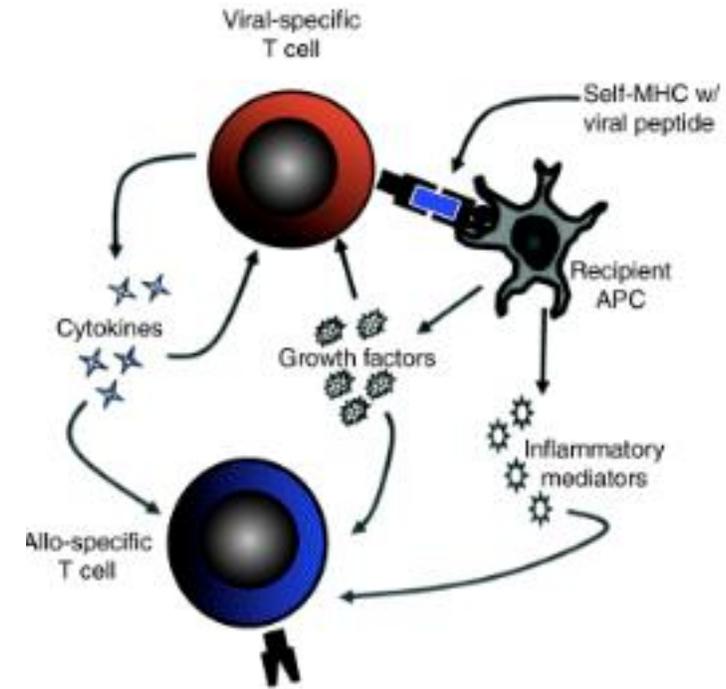
Plusieurs stratégies  
Efficacité inconstante  
Peu d'études  
Faibles effectifs  
Groupe contrôle manquant

Risque de la vaccination en TR?

# Allo-immunisation et risque de rejet



**Mimétisme moléculaire**  
cross-réactivité



**Bystander**  
Activation de l'immunité innée → réponse cytokinique →  
expression et stimulation LT- allo immune

# Allo-immunisation et risque de rejet

## Plusieurs cases reports

Acute rejection after anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination in a patient who underwent a kidney transplant

[Arnaud Del Bello](#) • [Olivier Marion](#) • [Audrey Delas](#) • [Nicolas Congy-Jolivet](#) • [Magali Colombat](#) •

[Nassim Kamar](#)  

Article | 1 April 1980

## **Influenza Vaccination in Kidney Transplant Recipients: Cellular and Humoral Immune Responses**

WILLIAM A. BRIGGS, M.D., RICHARD J. ROZEK, M.S., STEPHEN D. MIGDAL, M.D., JOAN L. SHILLIS, Ph.D.,

ROBERT G. BRACKETT, Ph.D., FRANK B. BRANDON, Ph.D., SUDESH K. MAHAJAN, M.D., FRANKLIN D. McDONALD, M.D.

**KIDNEY TRANSPLANTATION**

## **Acute Kidney Allograft Rejection Following Coronavirus mRNA Vaccination: A Case Report**

Bau, Jason T. MD, PhD<sup>1</sup>; Churchill, Lucas MD<sup>1</sup>; Pandher, Manv MD<sup>2</sup>; Benediktsson, Hallgrímur MD<sup>2</sup>; Tibbles, Lee Anne MD<sup>1</sup>; Gill, Simardeep MD<sup>1</sup>

# Allo-immunisation et risque de rejet

American Journal of Transplantation 2011; 11: 1727–1733  
Wiley Periodicals Inc.

© 2011 The Authors  
Journal compilation © 2011 The American Society of  
Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons

Brief Communication

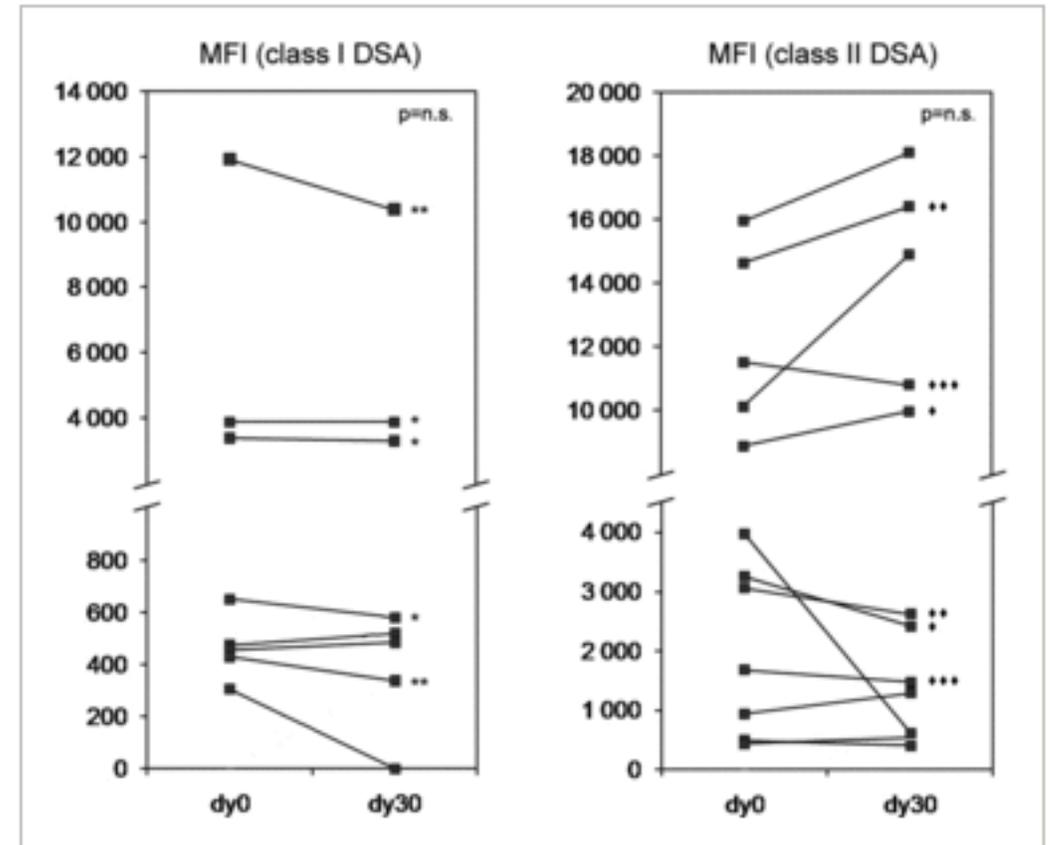
doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03604.x

## ***De Novo* Anti-HLA Antibody After Pandemic H1N1 and Seasonal Influenza Immunization in Kidney Transplant Recipients**

- Cohorte suisse de transplantés rénaux
- Incidence ac anti-HLA : **15% (23/155) vs 6,1%** dans la cohorte historique
- *De novo* DSA : 13/20, pas de données pour 3 patients
- **Baisse des MFI ou disparition des anticorps à M6** (sauf un patient)
- Un rejet humoral et une MAT

## Allo-immunisation et risque de rejet

- Monocentrique, française
- 63 transplantés
- Vaccin anti-grippal trivalent
- A M1 :
  - 3 *de novo* DSA avec MFI faible (<650)
  - Patients immunisés: **stabilité des MFI** (J0-M1)
  - **Pas de rejet**



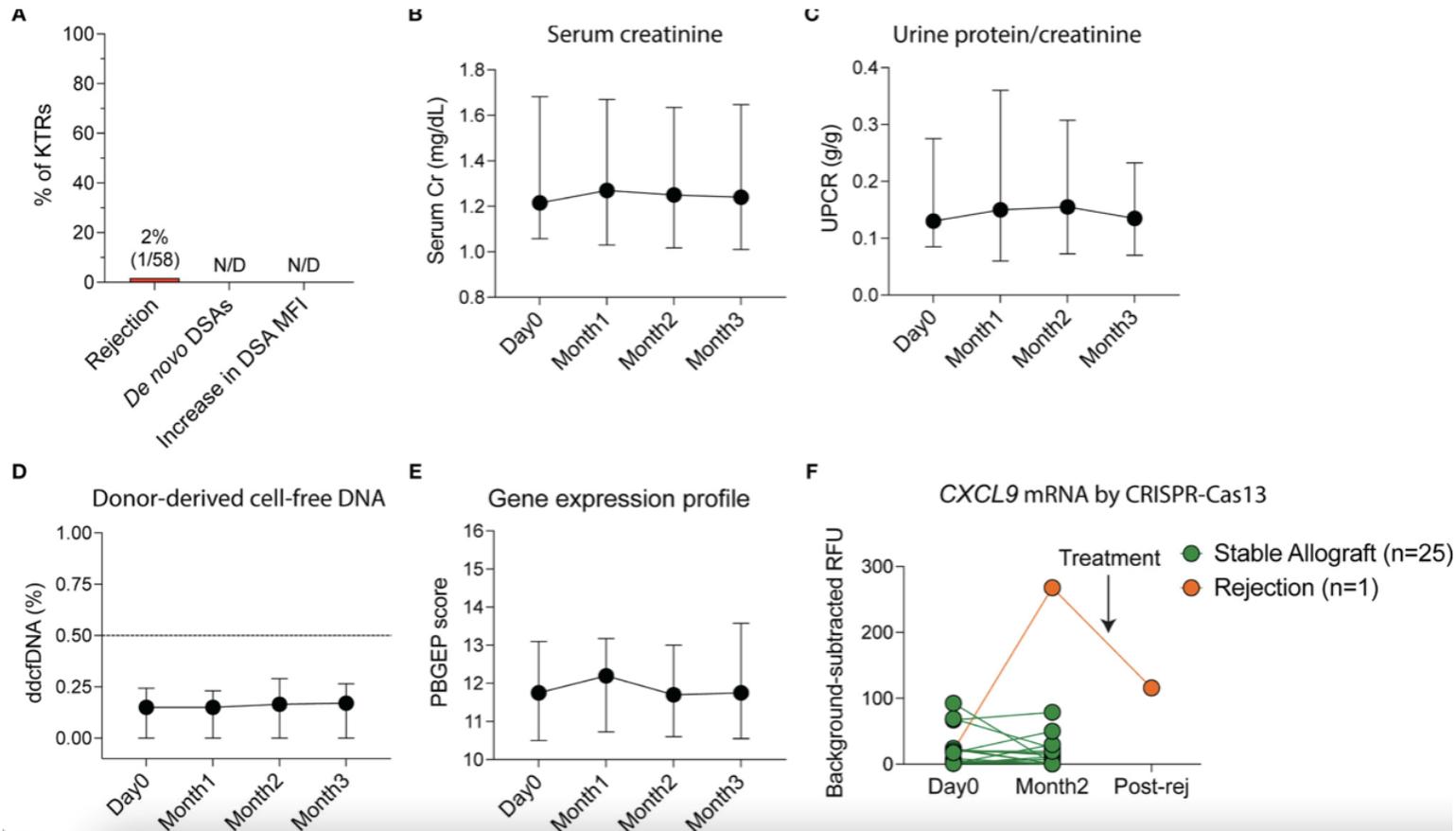
# Allo-immunisation et risque de rejet

ORIGINAL RESEARCH article

Front. Immunol., 25 February 2022 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838985>



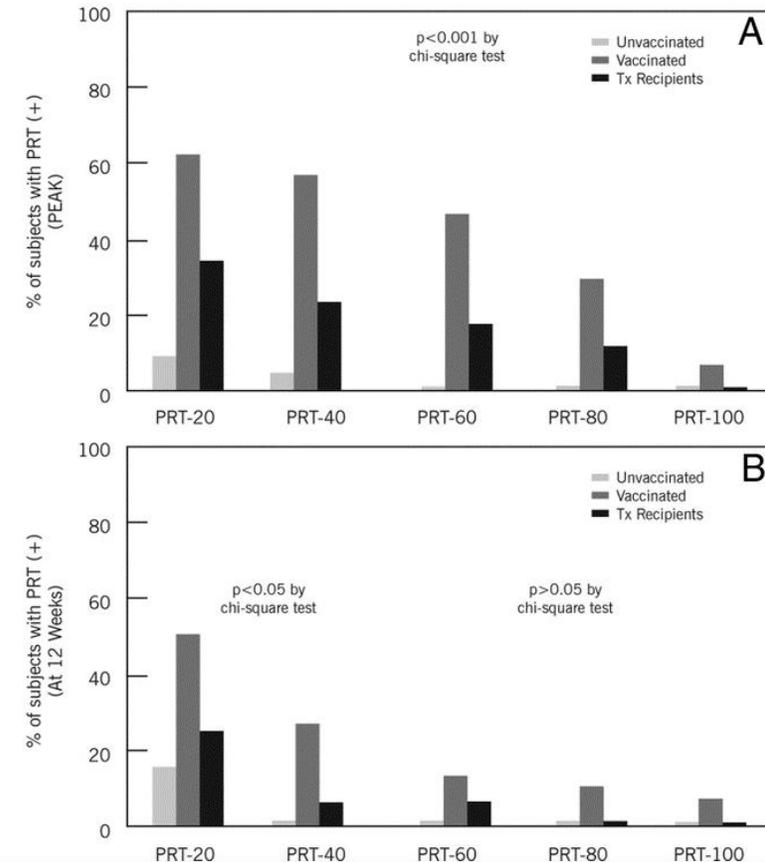
## Non-Invasive Monitoring for Rejection in Kidney Transplant Recipients After SARS-CoV-2 mRNA Vaccination



- Cohorte multicentrique prospective
- 58 KTR
- 2 doses vaccins à ARNm anti-SARS-CoV-2
- **1 épisode de RAC** : contexte switch bélatcept

# Allo-immunisation et risque de rejet

- Vaccin antigrippe trivalent
  - 17 transplantés vaccinés
  - 20 sujets sains non vaccinés
  - 30 sujets sains
- **Majoration alloréactivité T anti-HLA** à M1 post-vaccination puis déclin à M3
- De novo Ac-anti-HLA chez 2 sujets sains vaccinés
- **Pas de rejet**



## Risque de rechute de glomérulopathies ?

### Gross hematuria following SARS-CoV-2 vaccination in patients with IgA nephropathy

Peggy Perrin   • Xavier Bassand • Ilies Benotmane • Nicolas Bouvier

Mimétisme moléculaire?  
Stimulation immunité T ou B?  
Rare

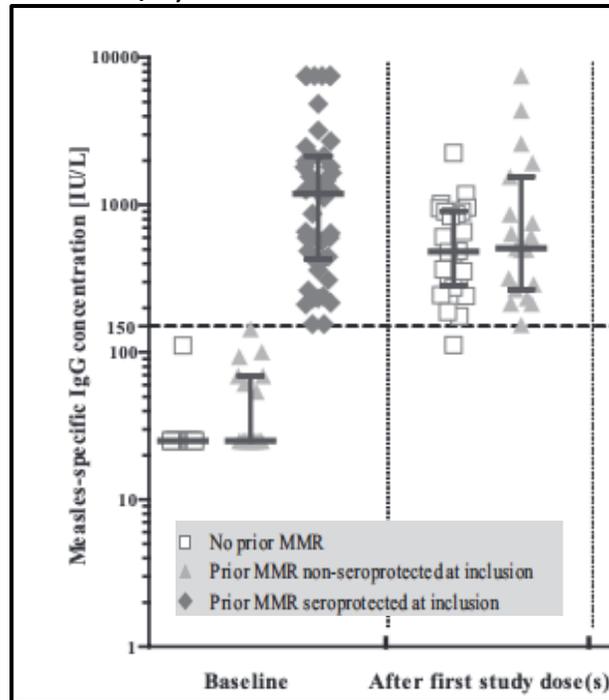
### Henoch–Schönlein purpura in a renal transplant recipient with prior IgA nephropathy following influenza vaccination

Andrew McNally , David McGregor, Martin Searle, John Irvine, Nicholas Cross

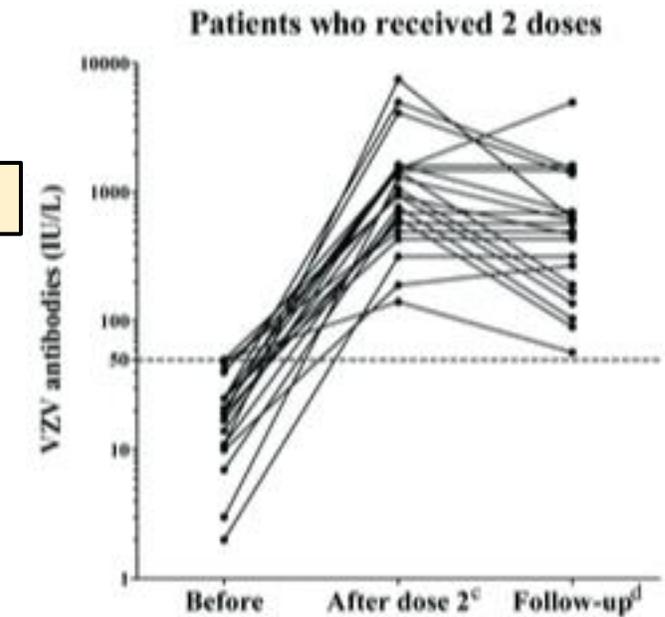
*Clinical Kidney Journal*, Volume 6, Issue 3, June 2013, Pages 313–315,

## Vaccins vivants atténués

- 2 études prospectives pédiatriques suisse
- Transplantés hépatiques
- IS faible (stéroïdes <2 mg/ kg , tacrolimus <0,3 mg/kg, TR tacrolimus <8 ng/mL depuis plus d'un mois) et taux lymphocyte ( $\geq 0.75$  G/L)



Bonne réponse vaccinale



Pas de ROR

RT PCR rougeole urine systématique négative

5 cas possibles de varicelle (vésicules) localisées

## En résumé

- **Risque immunisation**

- Peu données
- Semble faible
- Bénéfice >risque
- Surveillance nécessaire



- **Vaccin vivant atténué**

- Risque faible
- Peu de donnée
- Contre-indication
  - sauf cas particulier



- **Récidive glomérulopathie**

- Risque faible



## Hésitation à la vaccination

- N=469 TOS aux USA

Overall vaccination rate of 57-63% for influenza and 56% for pneumococcal vaccines which are below national goals for this population

Rural patients were less likely to be vaccinated for influenza [RR = 0.874] and pneumococcus [OR = 0.568]



Those that received pneumococcal vaccines were 26% more likely to receive annual influenza vaccines



Those of higher SES and education level were more likely to become vaccinated for influenza



Merci pour votre attention