

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2025-2026

N° 53

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Eva RUBIO**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JUIN 2026

**Optimisation du statut vaccinal des patients transplantés hépatiques au  
CHU de Tours : contribution du pharmacien, lien hôpital-officine**

JURY

Président : Monsieur BRAND Denys, Pharmacien, Professeur des Universités, Directeur de la faculté de pharmacie, Tours

Membres :

Madame BARRAUD Hélène, Gastro-entérologue et hépatologue, Praticien hospitalier, CHU de Tours

Madame BERTHY Elise, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHU de Tours

Madame HADDOUR Asma, Pharmacien adjoint, Pharmacie des Grands Champs, Saint-Avertin

Monsieur JUSTE Matthieu, Pharmacien, Maître de conférence, Directeur adjoint de la faculté de pharmacie, Tours

**ANNEE : 2025 - 2026**

**Directeur : Pr Denys BRAND**

**Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE**

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie**

## **ENSEIGNANTS**

### **18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ**

|                     |               |                                                     |
|---------------------|---------------|-----------------------------------------------------|
| ALLARD-VANNIER      | Emilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| ALLOUCHI            | Hassan        | CHIMIE PHYSIQUE                                     |
| BOUDESOCQUE-DELAYE  | Leslie        | PHARMACOGNOSIE                                      |
| BRAND               | Denys         | MICROBIOLOGIE                                       |
| BRAIBANT            | Martine       | MICROBIOLOGIE                                       |
| CHEVALIER           | Stéphane      | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE                    |
| CHOURPA             | Igor          | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| CLASTRE             | Marc          | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| DENEVAULT           | Caroline      | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DIMIER-POISSON      | Isabelle      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DUMAS               | Jean-François | BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE                   |
| ENGUEHARD-GUEIFFIER | Cécile        | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| MAHEO               | Karine        | PHYSIOLOGIE                                         |
| MAUPOIL-DAVID       | Veronique     | PHARMACOLOGIE                                       |
| MUNNIER             | Émilie        | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| TAUBER              | Clovis        | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VELGE-ROUSSEL       | Florence      | IMMUNOLOGIE PARASITAIRE                             |
| VIAUD-MASSUARD      | Marie-Claude  | CHIMIE ORGANIQUE                                    |

### **6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS**

|           |          |                                                |
|-----------|----------|------------------------------------------------|
| ANTIER    | Daniel   | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| ARLICOT   | Nicolas  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| EMOND     | Patrick  | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                  |
| GIRAUDEAU | Bruno    | SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & ÉPIDÉMIOLOGIE |
| LANOTTE   | Philippe | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPLARD  | Claire   | HEMATOLOGIE                                    |

### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

|          |         |               |
|----------|---------|---------------|
| BARIN    | Francis | MICROBIOLOGIE |
| THIBAULT | Gilles  | IMMUNOLOGIE   |

### **31 MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                         |           |                                          |
|-------------------------|-----------|------------------------------------------|
| AUBREY                  | Nicolas   | BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE         |
| BESSON                  | Pierre    | PHYSIOLOGIE                              |
| BIRER-WILLIAMS          | Caroline  | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE |
| BONNIER (disponibilité) | Franck    | CHIMIE ANALYTIQUE                        |
| BORDY                   | Romain    | PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE              |
| BREDELOUX               | Pierre    | PHARMACOLOGIE                            |
| DAVID                   | Stéphanie | PHARMACIE GALENIQUE                      |

|                    |                |                                                     |
|--------------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| DEBIERRE-GROCKIEGO | Françoise      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| DELAYE             | Pierre-Olivier | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| DOUZIECH-EYROLLES  | Laurence       | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE   |
| GERMON             | Stéphanie      | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| GLEVAREC           | Gaëlle         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| HERVE-AUBERT       | Katel          | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| JUSTE              | Matthieu       | PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI- |
| LAJOIE             | Laurie         | IMMUNOLOGIE                                         |
| LANNOY             | Damien         | GALENIQUE                                           |
| LANOUE             | Arnaud         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| MARC               | Jillian        | BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES           |
| MAVEL              | Sylvie         | CHIMIE THERAPEUTIQUE                                |
| LOUDIN             | Audrey         | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| POUPET             | Cyril          | BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE            |
| PASQUALIN          | Côme           | PHARMACOLOGIE                                       |
| PRIE               | Gildas         | CHIMIE ORGANIQUE                                    |
| SAHLI              | Ramla          | PHARMACOGNOSIE                                      |
| SIEROCKI           | Pierre         | CHIMIE ORGANIQUE                                    |
| SOUCE              | Martin         | CHIMIE ANALYTIQUE                                   |
| VERCOUILLIE        | Johnny         | BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE                       |
| VERGER             | Alexis         | PHARMACIE GALENIQUE                                 |
| VERGOTE            | Jackie         | AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE   |
| VIERRON            | Emilie         | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie      |
| ZHANG              | Bei-Li         | PHARMACOLOGIE                                       |

### 1 MAST

|               |          |                         |
|---------------|----------|-------------------------|
| CAMUS GABRIEL | Mathilde | <i>Filière Officine</i> |
|---------------|----------|-------------------------|

### 1 EAST

|          |         |                      |
|----------|---------|----------------------|
| CHOTTIN  | Emilie  | <i>Pharmacologie</i> |
| SENECHAL | Olivier | <i>Pharmacologie</i> |

## 5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

|                   |           |                                                |
|-------------------|-----------|------------------------------------------------|
| FOUCAULT-FRUCHARD | Laura     | PHARMACIE CLINIQUE                             |
| FOUCAULT          | Amélie    | HEMATOLOGIE                                    |
| MARLET            | Julien    | MICROBIOLOGIE                                  |
| POUPIN            | Pierre    | SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie |
| VEYRAT DUREBEX    | Charlotte | BIOCHIMIE CLINIQUE                             |

### 3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

|         |          |                     |
|---------|----------|---------------------|
| BOULARD | Pierre   | IMMUNOLOGIE         |
| DOUEZ   | Emmanuel | PHARMACIE GALENIQUE |
| TULOUP  | Vianney  | PHARMACIE CLINIQUE  |

### 2 ATER

|          |        |                               |
|----------|--------|-------------------------------|
| DUSSART  | Romain | CHIMIE ANALYTIQUE             |
| PIATELLI | Emma   | MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE |

**1 PRAG**

WALTERS-GALOPIN

Susan

ANGLAIS

**1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT**

THIERNEY

Mégane

ANGLAIS

**3 CHARGÉS DE RECHERCHE**

EPARDAUD

Mathieu

INRAE

MEVELEC

Marie-Noëlle

INRAE

MOIRE

Nathalie

INRAE



## SERMENT DE GALIEN

*En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

*De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

*De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

*De coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 26 juin 2026

L'étudiant  
Eva Rubio

Le Doyen de la Faculté  
Professeur Denys BRAND

# Remerciements

*À mon papy Gaston, pour m'avoir transmis le goût de la lecture,  
À mes parents, pour leur amour*

## À mon président de jury,

***Monsieur le professeur Denys Brand,***

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect.

## Aux membres du jury,

***Au Docteur Hélène Barraud,***

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et du temps consacré à l'examen de ce travail.

***Au Docteur Asma Haddour,***

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je te remercie également pour ton soutien toutes ces années si important à mes yeux. Tu es un véritable exemple, ta patience, ton dévouement et ta bienveillante chaque jour envers les patients sont une source d'inspiration. Au-delà de cela, tu es également une amie très chère, je suis si heureuse de partager cette étape avec toi.

## À mes directeurs de thèse,

***Au Docteur Matthieu Juste,***

Je vous remercie d'avoir accepté de superviser mon travail. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de cette thèse. J'ai été ravie de travailler à vos côtés.

***Au Docteur Elise Berthy,***

Mille mercis. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet, de m'avoir suivie dans toutes mes idées et surtout de m'avoir épaulée dans la réalisation de ces deux études. Merci également pour le temps que tu m'as consacré, pour ta disponibilité et pour tes remarques précieuses. J'ai énormément appris à tes côtés, et je t'en remercie sincèrement.

### ***À la pharmacie des Grands Champs,***

Merci à l'ensemble de l'équipe pour m'avoir si bien accueillie durant ces trois années pendant lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler à vos côtés. Je remercie tout particulièrement Monsieur Le Fur pour la confiance qu'il m'a accordée durant ce stage. Travailler à vos côtés a été une expérience très enrichissante.

### ***À mes amis,***

*Vous avez déjà rempli ma vie de souvenirs précieux et d'anecdotes inoubliables, et je sais que l'histoire est loin d'être terminée.*

### ***À mes pharmas,*** merci de m'avoir entourée toutes ces années.

***Gab, Clara, Chloé, Laulau, Mathou et Carlos,*** à notre team. Je suis tellement heureuse d'avoir eu la chance de vous rencontrer durant ces années d'études. Entre toutes nos aventures, nos bêtises, les soirées pharma, les fous rires et tous les moments que l'on a partagés, on peut dire qu'on a pleinement vécu ces années. Merci d'avoir rendu ces années aussi drôles, intenses et inoubliables, et surtout, merci d'avoir formé une si belle équipe.

***Antho,*** ma vida, mon coexterne de rêve, merci. Notre duo infernal : que des traquenards mais surtout des bons moments : difficile de choisir entre les fléchettes à l'hôpital, saint-jean-de-luz et les karaokés (Tal c'est toi ?) ou peut-être notre rencontre avec Denis Brogniart ? Merci d'avoir été un si bon ami.

***François,*** mon super coéquipier. Quel plaisir de t'avoir rencontré, merci pour toutes ces belles et longues discussions que nous savons si bien faire durer.

***Coco,*** mon poussin. J'ai toujours su que j'avais fait le bon choix en te choisissant comme fillote. Heureuse de pouvoir dire que tu es devenue bien plus : une véritable amie. Merci pour ton soutien, pour tous les moments partagés, les nombreuses blagues et ta sincérité.

***Anne-Claire,*** je suis émue de voir qu'aujourd'hui tu fais partie des personnes qui ont marqué toutes ces années d'études. Je suis très reconnaissante de l'amitié que nous avons construite au fil des années. Merci pour ton énergie communicative, les soirées improbables et nos souvenirs.

### ***À ma meilleure amie,***

***Céline,*** merci pour tout. Merci pour tes encouragements constants, pour ton soutien inestimable, pour la force et le courage que tu sais me transmettre, et pour me rappeler, lorsque j'en ai besoin, d'être plus indulgente envers moi-même. À nos futurs voyages, à toutes les expériences qui nous attendent, et aux précieux souvenirs qu'il nous reste à créer, puisque tout cela ne fait que commencer. Je t'aime fort, sista.

À tous ceux que je n'ai pas cités, à toute la team des Roses, à Officina ainsi qu'à tous les pharmas que j'ai rencontrés et avec qui j'ai partagé de super moments, merci.

## À ma famille,

À mes papys et mamies, *Nenette, Paulette, Jean-Pierre* et *Gaston*. Merci pour vos conseils, vos appels et vos légumes (miam). Merci pour tous vos encouragements, ils étaient irremplaçables.

## À mon frère,

*Valentin*, l'extraordinaire petit fou. Merci de rester mon grand frère, de veiller sur moi et de m'entourer comme tu le fais. Tous les moments que nous avons partagés ces dernières années ont été de véritables bouffées d'air, et l'Irlande restera sans doute mon plus beau souvenir avec toi. Sache que tu es pour moi un très bel exemple de gentillesse et de générosité. C'est sans doute grâce à toi que j'ai réussi à garder le cap cette année. Et puis, je crois que le plus beau, c'est cette impression que plus on vieillit, plus on s'aime.

## À mes parents,

*Papa* (papou), *Maman* (mamoune), du fond du cœur merci. Merci pour tout. Merci de m'avoir écoutée, rassurée sans relâche, de m'avoir accompagnée durant toutes ces années. Merci pour votre soutien inconditionnel. Merci d'avoir séché mes nombreuses larmes mais aussi d'avoir célébré chacune de mes réussites avec autant de fierté. Je vous aime fort.

*Maman*, c'est vrai, tu as toujours raison... Je repense à cette petite fille qui disait ne jamais vouloir devenir pharmacienne, alors que toi, tu m'y voyais déjà. C'est certainement pour cette raison que tu es une si bonne maman, et j'ai beaucoup de chance.

*Papa*, je n'en serais pas là sans toi, c'est une certitude. Merci pour tes conseils parfois (un peu) baratineurs mais très précieux : respirer, prendre le temps et analyser. Toute cette année, j'ai eu ta petite voix dans ma tête : « ce n'est pas une course mais un marathon, garde le rythme ». Aujourd'hui, voilà la ligne d'arrivée...

Et enfin, à moi,  
Émue d'écrire à quel point je suis fière du chemin que j'ai parcouru. J'espère, pour l'avenir,  
- et je l'écris ici comme un souvenir - conserver cette force et cette discipline qui m'ont  
permis d'atteindre ce but.  
*Ce n'est que le début.*

## Table des matières

|                                                                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Remerciements</b>                                                                                                                | <b>6</b>  |
| <b>Introduction</b>                                                                                                                 | <b>17</b> |
| <b>I. Revue de la littérature : transplantation hépatique et vaccination</b>                                                        | <b>18</b> |
| 1. <i>La transplantation hépatique : principes généraux</i>                                                                         | 18        |
| 2. <i>Présentation du service de transplantation hépatique du CHRU de Tours</i>                                                     | 22        |
| 3. <i>Spécificités cliniques et infectieuses des patients transplantés hépatiques</i>                                               | 25        |
| A. L'immunodépression                                                                                                               | 25        |
| a. Les inhibiteurs de la calcineurine                                                                                               | 25        |
| b. Les antimétabolites                                                                                                              | 27        |
| c. Les glucocorticoïdes                                                                                                             | 28        |
| d. Les inhibiteurs de mTOR                                                                                                          | 28        |
| B. Les principales infections chez les patients transplantés hépatiques                                                             | 29        |
| C. Stratégies prophylactiques                                                                                                       | 33        |
| 4. <i>La vaccination chez les transplantés hépatiques : enjeux et recommandations</i>                                               | 36        |
| A. Rappel sur la vaccination                                                                                                        | 36        |
| B. Calendrier vaccinal et stratégie temporelle pré et post-greffe hépatique                                                         | 38        |
| a. Période optimale de vaccination chez le patient transplanté                                                                      | 38        |
| b. Recommandations vaccinales des sociétés savantes                                                                                 | 39        |
| i. Vaccination du patient greffé                                                                                                    | 39        |
| 1. Vaccin de l'hépatite B                                                                                                           | 43        |
| 2. Vaccin de l'hépatite A                                                                                                           | 44        |
| 3. Vaccin contre le covid-19                                                                                                        | 44        |
| 4. Vaccin contre la grippe                                                                                                          | 45        |
| 5. Vaccin contre le zona                                                                                                            | 45        |
| 6. Vaccin contre le pneumocoque                                                                                                     | 46        |
| 7. Vaccin contre la diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche                                                                       | 47        |
| ii. Vaccination pour le patient greffé voyageur                                                                                     | 47        |
| 1. Vaccin contre la fièvre jaune                                                                                                    | 49        |
| iii. Vaccination pour les proches du patients greffés                                                                               | 50        |
| c. État des lieux des recommandations vaccinales pour les patients transplantés dans le monde.                                      | 51        |
| C. Tolérance vaccinale et sécurité chez le transplanté hépatique                                                                    | 53        |
| a. Données sur la fréquence et la nature des effets indésirables possibles chez l'immunodéprimé                                     | 53        |
| b. Risques spécifiques entre rejet de greffe et vaccination                                                                         | 54        |
| c. Risques spécifiques liés aux vaccins vivants                                                                                     | 55        |
| D. Immunosuppresseurs et efficacité vaccinale                                                                                       | 56        |
| a. Impact des anticalcineurines, corticoïdes, antimétabolites, inhibiteurs de mTor sur la réponse vaccinale                         | 56        |
| b. Possibilités d'hyporéponses ou de non-réponses vaccinales et données sur les taux d'anticorps protecteurs chez le patient greffé | 57        |
| i. Réponse vaccinale contre la diphtérie                                                                                            | 57        |
| ii. Réponse vaccinale contre le tétanos                                                                                             | 58        |
| iii. Réponse vaccinale contre la coqueluche                                                                                         | 58        |
| iv. Réponse vaccinale contre la poliomyélite                                                                                        | 58        |
| v. Réponse vaccinale contre la grippe                                                                                               | 59        |
| vi. Réponse vaccinale contre l'hépatite B                                                                                           | 59        |
| vii. Réponse vaccinale contre l'hépatite A                                                                                          | 60        |
| viii. Réponse vaccinale contre la varicelle                                                                                         | 60        |
| ix. Réponse vaccinale contre Hib                                                                                                    | 60        |

|      |                                                                                                                       |    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| x.   | Réponse vaccinale contre le zona                                                                                      | 61 |
| xi.  | Réponse vaccinale contre le pneumocoque                                                                               | 61 |
| xii. | Réponse vaccinale contre le Sars-CoV-2                                                                                | 61 |
| c.   | Influence de l'état nutritionnel et des comorbidités                                                                  | 64 |
| E.   | Optimisation de la réponse à la vaccination : rôles des adjuvants et schémas renforcés chez les patients transplantés | 65 |
| a.   | Rappels sur les adjuvants                                                                                             | 65 |
| b.   | Rôle des adjuvants dans l'amélioration de la réponse immunitaire                                                      | 66 |
| c.   | Utilisation de doses renforcées ou de rappels précoces                                                                | 68 |
| F.   | Rôle du pharmacien dans le parcours vaccinal                                                                          | 69 |
| a.   | Pharmacien clinicien et pharmacien d'officine                                                                         | 69 |
| b.   | Outils de suivi et coordination                                                                                       | 72 |
| G.   | Importance de l'évolution du suivi vaccinal                                                                           | 72 |

## II. Première étude « Évaluation de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques au moment de la greffe » 74

|      |                                                                                         |    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.   | Matériel et méthode                                                                     | 74 |
| A.   | Population                                                                              | 74 |
| B.   | Autorisation                                                                            | 74 |
| C.   | Critère de jugement                                                                     | 74 |
| D.   | Recueil des données                                                                     | 75 |
| E.   | Statistique                                                                             | 76 |
| 2.   | Résultat de l'étude                                                                     | 76 |
| A.   | Donnée démographique                                                                    | 76 |
| B.   | Organisation du recueil d'information                                                   | 78 |
| C.   | Évaluation de la couverture vaccinale                                                   | 79 |
| a.   | Taux de couverture globale                                                              | 79 |
| i.   | Évaluation de la population totale de l'étude                                           | 79 |
| ii.  | Évaluation selon le mode d'inclusion des patients                                       | 81 |
| b.   | Taux de couverture vaccinale en fonction des différents facteurs analysés               | 82 |
| i.   | Couverture vaccinale ajustée en fonction des statuts « non applicable » et « immunisé » | 82 |
| ii.  | En fonction du motif de greffe                                                          | 83 |
| iii. | En fonction des comorbidités associées                                                  | 85 |
| D.   | Évaluation des justifications de non à jour                                             | 86 |
| 3.   | Discussion                                                                              | 88 |

## III. Seconde étude : « Questionnaire d'évaluation de la couverture et du suivi vaccinale des patients transplantés hépatiques à Tours, 3 ans après la greffe » 96

|    |                                                                 |     |
|----|-----------------------------------------------------------------|-----|
| 1. | Matériel et méthode                                             | 96  |
| A. | Réalisation du questionnaire                                    | 96  |
| B. | Population                                                      | 97  |
| C. | Autorisation                                                    | 97  |
| D. | Critère de jugement                                             | 98  |
| E. | Statistique                                                     | 98  |
| 2. | Résultat de l'étude                                             | 98  |
| A. | Échantillon et participants                                     | 98  |
| B. | Les résultats du questionnaire                                  | 99  |
| a. | Vaccination post-greffe et caractéristique des centres de suivi | 99  |
| b. | Vérification des statuts vaccinaux                              | 100 |
| c. | Couverture vaccinale                                            | 101 |
| d. | Motifs de non-mise à jour vaccinale                             | 103 |
| e. | Connaissance des rappels vaccinaux                              | 106 |
| f. | Information, perception et suivi                                | 106 |

|                                                                                                                                         |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3. Discussion                                                                                                                           | 108        |
| <b>IV. Stratégie et outils d'optimisation de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques.</b>                          | <b>120</b> |
| 1. Amélioration de la couverture vaccinale chez les patients transplantés hépatiques : propositions d'outils et d'optimisation du suivi | 120        |
| A. Outils d'information destinés aux patients transplantés                                                                              | 121        |
| a. Flyer d'information sur la vaccination après transplantation                                                                         | 121        |
| b. Affiches d'information en salle d'attente du service de Chirurgie digestive et Transplantation hépatique                             | 125        |
| B. Implication des professionnels de santé dans le suivi vaccinal                                                                       | 128        |
| a. Rôle du pharmacien dans la vaccination                                                                                               | 128        |
| b. Affiche destinée aux pharmaciens d'officine                                                                                          | 128        |
| C. Perspectives de ces outils dans l'amélioration de la couverture vaccinale                                                            | 131        |
| D. Autres perspectives d'amélioration du suivi vaccinal                                                                                 | 132        |
| <b>V. Conclusion</b>                                                                                                                    | <b>134</b> |
| <b>Annexes</b>                                                                                                                          | <b>136</b> |
| <b>Bibliographie</b>                                                                                                                    | <b>154</b> |

## Table des figures

|                                                                                                                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 1.</b> Extrait du rapport médicale et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, de l'agence de la biomédecine, de 2023. Survie globale du receveur après greffe hépatique (2011-2022)  | 21  |
| <b>Figure 2.</b> Extrait du bilan d'activité 2023 de l'agence de la biomédecine : Répartition territoriale des équipes de greffes d'organes adultes                                                           | 24  |
| <b>Figure 3.</b> Schéma récapitulatif de l'action du lymphocyte T, revisité du collège national de pharmacologie médical                                                                                      | 26  |
| <b>Figure 4.</b> Antécédents menant à une évaluation haute ou diminuée du risque d'infection au moment de la transplantation                                                                                  | 30  |
| <b>Figure 5.</b> Part des injections DTP réalisées en officine, selon l'année, chez les 11 ans et plus et chez les 16 ans et plus, d'après Santé publique France                                              | 71  |
| <b>Figure 6.</b> Graphique représentant en pourcentage la couverture vaccinale en fonction du motif de greffe                                                                                                 | 84  |
| <b>Figure 7.</b> Représentant la couverture vaccinale par vaccin chez les patients souffrant de comorbidités et chez ceux n'en souffrant pas                                                                  | 85  |
| <b>Figure 8.</b> Justifications en pourcentage des statuts non à jour pour les huit vaccins à l'étude                                                                                                         | 87  |
| <b>Figure 9.</b> Nombre d'erreurs de statuts détectées après vérification par le pharmacien                                                                                                                   | 101 |
| <b>Figure 10.</b> Nombre de réponse à jour (AJ), ne sait pas (NSP) et pas à jour (PAJ) en fonction des vaccins                                                                                                | 102 |
| <b>Figure 11.</b> Pourcentage des statuts à jour et pas à jour, après simplification des résultats                                                                                                            | 102 |
| <b>Figure 12.</b> Proportions globales des réponses concernant les raisons de non mises à jour vaccinale                                                                                                      | 104 |
| <b>Figure 13.</b> Nombre de réponses « j'ai oublié de faire le rappel vaccinal » en fonction des vaccins                                                                                                      | 105 |
| <b>Figure 14.</b> Nombre de réponses « J'ai manqué d'informations sur la nécessité du vaccin » en fonction des vaccins                                                                                        | 105 |
| <b>Figure 15.</b> Nombre de réponses « j'éprouve des inquiétudes liées à la sécurité du vaccin » en fonction des vaccins                                                                                      | 105 |
| <b>Figure 16.</b> Nombre de réponses « j'estime que la vaccination n'est pas nécessaire » en fonction des vaccins                                                                                             | 105 |
| <b>Figure 17.</b> Pourcentage de réponse relative à la connaissance globale des dates de rappels des vaccinations en fonction des vaccins                                                                     | 106 |
| <b>Figure 18.</b> Pourcentage de réponses à la question 15 du questionnaire « Comment vous sentez-vous à propos des vaccinations après votre greffe »                                                         | 107 |
| <b>Figure 19.</b> Proportions des réponses à la question 18 du questionnaire, à choix multiple : « Avec quel(s) praticien(s) aimeriez-vous avoir un suivi afin de vous rappeler les vaccinations à réaliser » | 108 |
| <b>Figure 20.</b> Proportions des réponses à la question 19 du questionnaire, à choix multiple : « Avec quel(s) personnel(s) soignant(s) vous faites-vous habituellement vacciner ? »                         | 108 |
| <b>Figure 21.A et 21.B.</b> Flyer à destination des patients transplantés hépatiques                                                                                                                          | 122 |
| <b>Figure 22.</b> Affiche « réagir face au covid-19 »                                                                                                                                                         | 124 |
| <b>Figure 23.</b> Affiche « Réagir face à la grippe »                                                                                                                                                         | 125 |
| <b>Figure 24.</b> Affiche « Vaccination du patient transplanté à l'officine »                                                                                                                                 | 128 |

## Table des tableaux

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau I.</b> extrait du rapport médicale et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, de l'agence de la biomédecine, de 2023. Évolution du nombre de greffes hépatiques par année, selon l'indication et l'incidence par million d'habitants (pmh)                                             | 20  |
| <b>Tableau II.</b> Extrait du rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, de l'agence de la biomédecine, de 2023 : nombre de greffes hépatiques par équipe et par année                                                                                                            | 22  |
| <b>Tableau III.</b> Infections les plus usuelles classées selon le délai post-greffe, actualisé de 2014                                                                                                                                                                                                          | 31  |
| <b>Tableau IV.</b> Couverture vaccinale au diagnostic chez 728 patients, et plus de six mois après le diagnostic chez les patients non vaccinés éligibles, selon l'étude VACCIR, 2024                                                                                                                            | 35  |
| <b>Tableau V.</b> Mécanisme d'action des différents types de vaccins, issu du portail européen d'information sur la vaccination                                                                                                                                                                                  | 37  |
| <b>Tableau VI.</b> Recommandations vaccinales françaises, pour les patients adultes transplantés d'organes solides ou en attente de transplantation, selon le Haut Conseil de la Santé Publique et mis à jour avec le calendrier vaccinal 2025 publié par le ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins | 40  |
| <b>Tableau VII.</b> Classification des vaccins disponibles en France en 2025 contre les infections à pneumocoques et leur composition                                                                                                                                                                            | 46  |
| <b>Tableau VIII.</b> Recommandations vaccinales chez le voyageur greffé adulte, selon l'avis du haut Comité de la Santé Publique publié en 2025                                                                                                                                                                  | 48  |
| <b>Tableau IX.</b> Vaccins administrables en cas de voyage, chez le patient en attente de greffe et transplanté, issu de l'AST-IDCOP datant de 2019                                                                                                                                                              | 52  |
| <b>Tableau X.</b> Tableau récapitulatif des réponses vaccinales chez les patients transplantés et du seuil protecteur mesuré associé                                                                                                                                                                             | 62  |
| <b>Tableau XI.</b> Compétences vaccinales des pharmaciens d'officine chez les patients de 11 ans et plus                                                                                                                                                                                                         | 70  |
| <b>Tableau XII.</b> Proportion de patient, en nombre et en pourcentage, selon le motif de greffe                                                                                                                                                                                                                 | 78  |
| <b>Tableau XIII.</b> Nombre de patients en fonction du nombre de sources cumulées                                                                                                                                                                                                                                | 79  |
| <b>Tableau XIV.</b> Proportion de patient, en pourcentage, à jour de leurs vaccinations en fonction des différents vaccins évalués                                                                                                                                                                               | 80  |
| <b>Tableau XV.</b> Comparaison des taux de couverture vaccinale pré-greffe selon le mode d'inclusion des patients dans l'étude                                                                                                                                                                                   | 81  |
| <b>Tableau XVI.</b> Taux de couverture vaccinale globale et couverture vaccinale excluant les patients à statut « non applicable » et « immunisé » en fonction des vaccins étudiés                                                                                                                               | 82  |
| <b>Tableau XVII.</b> Résultats des justifications des statuts « non à jour », en nombre de réponses, en fonction des vaccins                                                                                                                                                                                     | 86  |
| <b>Tableau XVIII.</b> Comparaison des couvertures vaccinales entre l'étude Vaccir, évaluées au diagnostic de cirrhose puis à plus de 6 mois du diagnostic, et celle observées dans notre étude                                                                                                                   | 89  |
| <b>Tableau XIX.</b> Comparaison de la part des vaccinations administrées en pré-transplantation observées dans l'étude de Remane Y. et notre couverture vaccinale                                                                                                                                                | 90  |
| <b>Tableau XX.</b> Nombre et proportion d'erreurs de statut vaccinal par vaccin, en fonction du nombre de patients évalués                                                                                                                                                                                       | 100 |
| <b>Tableau XXI.</b> Comparaison des résultats obtenus entre notre première étude, évaluant la couverture vaccinale pré- transplantation, et notre étude actuelle                                                                                                                                                 | 112 |
| <b>Tableau XXII.</b> Comparaison des taux de couverture vaccinale entre notre étude et trois autres cohortes de patients transplantés, comprenant deux études allemandes et une étude française                                                                                                                  | 114 |

## Table des annexes

|                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Annexe 1 :</b> Tableau de suivi vaccinal intégré dans les conciliations d'entrées                                                                                                                                                          | 136 |
| <b>Annexe 2 :</b> Tableau comparatif des raisons de non-mise à jour vaccinale selon le mode d'inclusion des patients                                                                                                                          | 137 |
| <b>Annexe 3 :</b> Graphique représentant en pourcentage la couverture vaccinale en fonction du motif de greffe avec les motifs alcooliques, mixtes et métaboliques combinés sous la dénomination « cirrhose mixte alcoolique et métabolique » | 138 |
| <b>Annexe 4 :</b> Questionnaire patient utilisé pour la seconde étude évaluant la couverture et le suivi vaccinal des patients transplantés hépatiques à Tours, 3 ans après la greffe                                                         | 139 |
| <b>Annexe 5 :</b> Lettre d'information de la recherche à destination patient                                                                                                                                                                  | 142 |
| <b>Annexe 6 :</b> Tableau statistique globale de l'étude « Questionnaire d'évaluation de la couverture et du suivi vaccinale des patients transplantés hépatiques à Tours, 3 ans après la greffe. »                                           | 145 |
| <b>Annexe 7 :</b> Figures supplémentaires de la seconde étude                                                                                                                                                                                 | 146 |
| <b>Annexe 8 :</b> Flyers à destination des patients transplantés hépatiques en grand format                                                                                                                                                   | 149 |
| <b>Annexe 9 :</b> Exemple de conciliation de sortie des patients transplantés hépatiques                                                                                                                                                      | 151 |

## Liste des abréviations

|                |                                                                                           |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADN            | Acide désoxyribonucléique                                                                 |
| AJ             | À jour                                                                                    |
| ALAT           | Alanine aminotransférase                                                                  |
| ANSM           | Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé                       |
| AP-1           | Protéine activatrice 1                                                                    |
| ARN            | Acide ribonucléique                                                                       |
| ARS            | Agence régionale de santé                                                                 |
| AST-IDCOP      | Communauté de pratique des maladies infectieuses de l'American Society of Transplantation |
| BCG            | Bacille de Calmette et Guérin                                                             |
| BLSE           | Bêta-lactamase à spectre étendu                                                           |
| CDC            | Centre pour le contrôle et la prévention des maladies                                     |
| CDK            | Kinase dépendante des cyclines                                                            |
| CHC            | Carcinome hépato-cellulaire                                                               |
| CHRU           | Centre hospitalier régional universitaire                                                 |
| CMH            | Complexe majeur d'histocompatibilité                                                      |
| CMV            | Cytomégalo virus                                                                          |
| CNIL           | Commission nationale de l'informatique et des libertés                                    |
| CPA            | Cellule présentatrice d'antigène                                                          |
| DMP            | Dossier médical partagé                                                                   |
| DPP            | Dossier patient partagé                                                                   |
| DTP            | Diphtérie-tétanos-poliomyélite                                                            |
| DTPc           | Diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche                                                 |
| EBV            | Virus d'Epstein-Barr                                                                      |
| HAS            | Haute Autorité de santé                                                                   |
| HBs            | Antigène HBs du virus de l'hépatite B                                                     |
| HCV            | Virus de l'hépatite C                                                                     |
| HCSP           | Haut Conseil de la santé publique                                                         |
| Hib            | Haemophilus influenzae de type b                                                          |
| HSV            | Virus de l'herpès simplex                                                                 |
| HTA            | Hypertension artérielle                                                                   |
| IgG            | Immunoglobuline G                                                                         |
| IKK            | Kinase I $\kappa$ B                                                                       |
| IL             | Interleukine                                                                              |
| JJ - J21       | Ce jour - 21e jour                                                                        |
| M0 - M6        | 0 mois - 6 mois                                                                           |
| MAP            | Protéine associée aux microtubules                                                        |
| MASH           | Stéato-hépatite associée à un dysfonctionnement métabolique                               |
| MEV            | Maladie évitable par la vaccination                                                       |
| MMTE           | Médicament à marge thérapeutique étroite                                                  |
| Mpox           | Infection à Monkeypox                                                                     |
| MPL            | Monophosphoryl lipid A                                                                    |
| MVA-BN         | Modified Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic, vaccin contre la variole                      |
| N              | Nombre                                                                                    |
| NA             | Non applicable                                                                            |
| NASH           | Stéato-hépatite non alcoolique                                                            |
| NFAT           | Facteur nucléaire des lymphocytes T activés                                               |
| NF- $\kappa$ B | Facteur nucléaire kappa B                                                                 |
| NSP            | Ne sait pas                                                                               |
| OMS            | Organisation mondiale de la santé                                                         |
| PAJ            | Pas à jour                                                                                |
| ROR            | Rougeole-oreillons-rubéole                                                                |
| SARM           | Staphylocoque doré résistant à la mécilline                                               |
| SOT            | Grefe d'organe solide                                                                     |
| TH             | Transplanté hépatique                                                                     |
| TROD           | Tests rapides d'orientation diagnostique                                                  |
| UI             | Unité internationale                                                                      |
| USA            | États-Unis d'Amérique                                                                     |
| VHB            | Virus de l'hépatite B                                                                     |
| VI             | Vaccin inactivé                                                                           |

|       |                                                      |
|-------|------------------------------------------------------|
| VIH   | <i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>           |
| VPC13 | <i>Vaccin pneumococcique 13-valent, Vaxneuvance®</i> |
| VPC20 | <i>Vaccin pneumococcique 20-valent, Prevenar 20®</i> |
| VPC21 | <i>Vaccin pneumococcique 21-valent, Capvaxive®</i>   |
| VPP23 | <i>Vaccin pneumococcique 23-valent, Pneumovax®</i>   |
| VRS   | <i>Virus respiratoire syncytial</i>                  |
| VVA   | <i>Vaccin vivant atténué</i>                         |
| VZV   | <i>Virus varicelle-zona</i>                          |

# Introduction

La transplantation hépatique représente une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge des maladies hépatiques chroniques et/ou sévères. Chaque année en France, plus de mille patients bénéficient de cette intervention lourde nécessitant un suivi médical complexe à long terme. Parmi les nombreux enjeux post-transplantation, la prévention des infections occupe une place centrale, en raison de l'immunosuppression chronique induite par les traitements antirejets.

Dans ce contexte, la vaccination constitue un pilier fondamental de la stratégie prophylactique. Pourtant, de nombreux travaux récents, notamment à la suite de la pandémie de la Covid-19, ont mis en évidence une couverture vaccinale insuffisante chez les patients greffés, malgré des recommandations claires émises par les autorités sanitaires. Cette insuffisance s'explique par plusieurs facteurs : complexité du calendrier vaccinal, manque d'information à destination des patients, hésitation vaccinale, ou encore défaut de coordination entre les différents professionnels de santé.

Alors que le rôle du pharmacien dans la prévention et l'éducation thérapeutique est en pleine expansion, notamment avec l'élargissement de ses compétences vaccinales en ville, une réflexion sur sa place dans le suivi vaccinal des patients transplantés s'impose. Le lien entre hôpital et officine apparaît comme une voie prometteuse pour optimiser le statut vaccinal, renforcer l'adhésion des patients, et améliorer la protection de cette population à haut risque.

Cette thèse s'articule en plusieurs parties complémentaires. La première est consacrée à une revue approfondie de la littérature, relative à la vaccination chez le patient transplanté hépatique. Elle vise à en préciser les fondements, les recommandations actuelles et les particularités propres à cette population. La seconde partie présente une étude observationnelle menée au CHRU de Tours. Elle évalue l'état vaccinal des patients au moment de leur greffe hépatique. La troisième partie est un état des lieux de la vaccination trois ans après la greffe hépatique. Enfin, la dernière partie est consacrée à la conception d'outils opérationnels, destinés aux patients et aux professionnels de santé, hospitaliers ou de ville, afin d'optimiser ce statut vaccinal.

# I. Revue de la littérature : transplantation hépatique et vaccination

## 1. La transplantation hépatique : principes généraux

La transplantation hépatique est une intervention chirurgicale consistant à remplacer un foie défaillant par un foie sain provenant d'un donneur vivant (selon l'agence de la biomédecine, 16 cas de donneurs de lobe de foie ont été recensés en 2024 en France), ou en état de mort encéphalique (1).

L'allocation des greffons hépatiques aux patients sur liste d'attente se fait selon le score national « Foie » depuis 2007 et le statut prioritaire.

La transplantation hépatique est actuellement le seul traitement de l'insuffisance hépatique aigüe ou chronique au stade terminal, et d'un certain nombre de cancers du foie.

Parmi les différentes indications de la greffe hépatique, présentées dans le Tableau I, le carcinome hépato-cellulaire (CHC) en est la première, avec 27,9% des patients greffés pour cette indication en 2023. La seconde indication recensée est la cirrhose alcoolique (25,5%). Les autres principales indications sont les retransplantations électives (5,4%), la cholangite sclérosante (4,2%), les hépatites fulminantes (3,6%), et les « autres pathologies » (5,7%) comprenant la polykystose hépato-rénale majoritairement. Les deux indications les plus récentes, ajoutées en 2018, sont la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), aujourd'hui renommée stéato-hépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) (3,3%) et l'hépatite alcoolique aigüe (2,5%) (2).

L'âge moyen des candidats à la greffe hépatiques en France est de 51,1 ans depuis 2018.

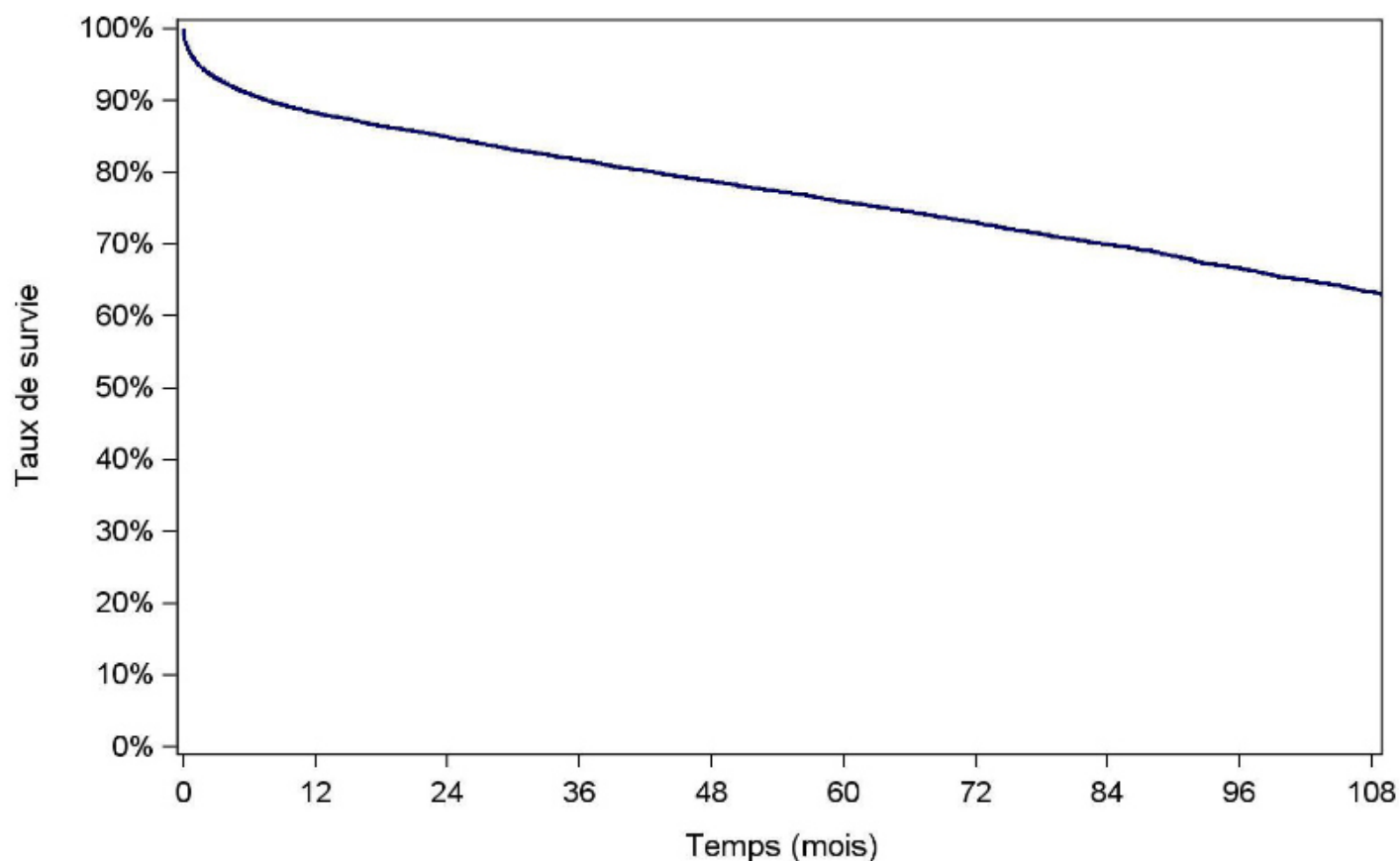
La survie à 1 an est estimée à plus de 88% pour les greffes réalisées dans la période prise en compte, soit [2011-2022].

Une nette amélioration de cette probabilité, évaluée à 84,9% entre [2007-2010], est à noter. La croissance de ce taux de survie se contextualise, dans une période d'augmentation de l'âge des donneurs et des receveurs, par l'augmentation de l'efficacité des récents traitements pour l'hépatite C et de la prévention de sa récurrence sur le greffon.

Cette survie est de 75,8% à 5 ans post-greffe (figure 1), elle est abaissée à 68,4% pour les receveurs de plus de 65 ans. De la même manière, l'âge du donneur est relié au taux de survie à 5 ans du receveur : ce taux de survie diminue pour les donneurs de plus de 70 ans (il est de 77,9% pour les donneurs de [18-60 ans] et de 71,4% pour les donneurs [ $> 70$  ans]) (2).

**Tableau I.** extrait du rapport médicale et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, de l'agence de la biomédecine, de 2023. Évolution du nombre de greffes hépatiques par année, selon l'indication et l'incidence par million d'habitants (pmh) (2)

| Indication                                | 2018        |              |             | 2019        |              |             | 2020        |              |             | 2021        |              |             | 2022        |              |             | 2023        |              |             |
|-------------------------------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
|                                           | N           | %            | pmh         | N           | %            | pmh         | N           | %            | pmh         | N           | %            | pmh         | N           | %            | pmh         | N           | %            | pmh         |
| <b>Cirrhose alcoolique</b>                |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Cirrhose alcoolique                       | 293         | 22,1         | 4,4         | 311         | 22,9         | 4,6         | 276         | 24,5         | 4,1         | 305         | 24,9         | 4,5         | 314         | 24,3         | 4,6         | 342         | 25,5         | 5,1         |
| Hépatite aigue alcoolique                 | 15          | 1,1          | 0,2         | 23          | 1,7          | 0,3         | 22          | 2,0          | 0,3         | 24          | 2,0          | 0,4         | 26          | 2,0          | 0,4         | 33          | 2,5          | 0,5         |
| <b>Cirrhose post-hépatite (B, C ou D)</b> |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Cirrhose post-hépatite C                  | 36          | 2,7          | 0,5         | 24          | 1,8          | 0,4         | 18          | 1,6          | 0,3         | 27          | 2,2          | 0,4         | 24          | 1,9          | 0,4         | 10          | 0,7          | 0,1         |
| Cirrhose post-hépatite B ou B+D           | 25          | 1,9          | 0,4         | 30          | 2,2          | 0,4         | 23          | 2,0          | 0,3         | 26          | 2,1          | 0,4         | 25          | 1,9          | 0,4         | 28          | 2,1          | 0,4         |
| <b>Tumeur hépatique</b>                   |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Carcinome hépatocellulaire                | 396         | 29,9         | 5,9         | 415         | 30,6         | 6,1         | 320         | 28,4         | 4,7         | 347         | 28,3         | 5,1         | 369         | 28,5         | 5,4         | 374         | 27,9         | 5,5         |
| Autre tumeur maligne                      | 27          | 2,0          | 0,4         | 23          | 1,7          | 0,3         | 24          | 2,1          | 0,4         | 22          | 1,8          | 0,3         | 27          | 2,1          | 0,4         | 26          | 1,9          | 0,4         |
| Autre tumeur bénigne                      | 4           | 0,3          | 0,1         | 1           | 0,1          | 0,0         | 1           | 0,1          | 0,0         | 2           | 0,2          | 0,0         | 1           | 0,1          | 0,0         | 0           | 0,0          | 0           |
| <b>Défaillance hépatique aigue</b>        |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Hépatite fulminante                       | 60          | 4,5          | 0,9         | 53          | 3,9          | 0,8         | 51          | 4,5          | 0,8         | 41          | 3,3          | 0,6         | 48          | 3,7          | 0,7         | 48          | 3,6          | 0,7         |
| Autre insuffisance hépatite aigue         | 16          | 1,2          | 0,2         | 16          | 1,2          | 0,2         | 9           | 0,8          | 0,1         | 8           | 0,7          | 0,1         | 8           | 0,6          | 0,1         | 15          | 1,1          | 0,2         |
| <b>Pathologie biliaire</b>                |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Cirrhose d'origine biliaire               | 37          | 2,8          | 0,6         | 45          | 3,3          | 0,7         | 36          | 3,2          | 0,5         | 30          | 2,4          | 0,4         | 35          | 2,7          | 0,5         | 46          | 3,4          | 0,7         |
| Atrésie des voies biliaires               | 30          | 2,3          | 0,4         | 38          | 2,8          | 0,6         | 35          | 3,1          | 0,5         | 38          | 3,1          | 0,6         | 35          | 2,7          | 0,5         | 43          | 3,2          | 0,6         |
| Cholangite sclérosante                    | 33          | 2,5          | 0,5         | 39          | 2,9          | 0,6         | 37          | 3,3          | 0,5         | 36          | 2,9          | 0,5         | 54          | 4,2          | 0,8         | 56          | 4,2          | 0,8         |
| Maladie congénitale des voies biliaires   | 4           | 0,3          | 0,1         | 5           | 0,4          | 0,1         | 3           | 0,3          | 0,0         | 3           | 0,2          | 0,0         | 4           | 0,3          | 0,1         | 3           | 0,2          | 0,0         |
| <b>Autre cause</b>                        |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Pathologie métabolique                    | 51          | 3,8          | 0,8         | 35          | 2,6          | 0,5         | 22          | 2,0          | 0,3         | 33          | 2,7          | 0,5         | 40          | 3,1          | 0,6         | 31          | 2,3          | 0,5         |
| Cirrhose auto-immune                      | 23          | 1,7          | 0,3         | 37          | 2,7          | 0,5         | 27          | 2,4          | 0,4         | 25          | 2,0          | 0,4         | 25          | 1,9          | 0,4         | 39          | 2,9          | 0,6         |
| NASH                                      | 10          | 0,8          | 0,1         | 33          | 2,4          | 0,5         | 18          | 1,6          | 0,3         | 38          | 3,1          | 0,6         | 44          | 3,4          | 0,6         | 44          | 3,3          | 0,7         |
| Autre cause de cirrhose                   | 41          | 3,1          | 0,6         | 30          | 2,2          | 0,4         | 34          | 3,0          | 0,5         | 32          | 2,6          | 0,5         | 36          | 2,8          | 0,5         | 38          | 2,8          | 0,6         |
| Autre pathologie                          | 101         | 7,6          | 1,5         | 98          | 7,2          | 1,5         | 76          | 6,7          | 1,1         | 87          | 7,1          | 1,3         | 86          | 6,6          | 1,3         | 76          | 5,7          | 1,1         |
| <b>Retransplantation élective ou non</b>  |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |             |              |             |
| Retransplantation en urgence              | 36          | 2,7          | 0,5         | 29          | 2,1          | 0,4         | 32          | 2,8          | 0,5         | 27          | 2,2          | 0,4         | 31          | 2,4          | 0,5         | 18          | 1,3          | 0,3         |
| Retransplantation élective                | 87          | 6,6          | 1,3         | 71          | 5,2          | 1,1         | 64          | 5,7          | 0,9         | 74          | 6,0          | 1,1         | 62          | 4,8          | 0,9         | 72          | 5,4          | 1,1         |
| <b>Total</b>                              | <b>1325</b> | <b>100,0</b> | <b>19,7</b> | <b>1356</b> | <b>100,0</b> | <b>20,1</b> | <b>1128</b> | <b>100,0</b> | <b>16,6</b> | <b>1225</b> | <b>100,0</b> | <b>18,0</b> | <b>1294</b> | <b>100,0</b> | <b>18,9</b> | <b>1342</b> | <b>100,0</b> | <b>19,8</b> |



| Période de greffe          | N    | Survie à 1 an   | Survie à 3 ans  | Survie à 5 ans  | Survie à 10 ans | Médiane de survie (mois) |
|----------------------------|------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|
| <b>2011-2022**</b>         | 1326 | 88,3%           | 81,7%           | 75,8%           | NO              | NO                       |
|                            | 1    | [87,7% - 88,8%] | [81,0% - 82,4%] | [75,0% - 76,6%] |                 |                          |
| nombre de sujets à risque* |      | 11444           | 8835            | 6329            | 1422            |                          |

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

\* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

\*\* Pour l'année 2022, seuls les patients greffés entre janvier et Juin ont été inclus car pour le 2ème semestre 2022, le pourcentage de suivi post greffe manquant à un an était trop élevé.

Données extraites de la base CRISTAL le 05/03/2024

**Figure 1.** Extrait du rapport médicale et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, de l'agence de la biomédecine, de 2023. Survie globale du receveur après greffe hépatique (2011-2022) (2)

## 2. Présentation du service de transplantation hépatique du CHRU de Tours

Le centre de transplantation hépatique du CHRU de Tours a ouvert ses portes en décembre 2010, sous la direction du Professeur Ephrem Salamé. Depuis sa création, plus de 1 000 patients ont bénéficié d'une greffe de foie. En 2023, 715 étaient toujours en vie (2).

En 2023, 1 342 greffes hépatiques ont été réalisées par les 20 centres nationaux, dont 102 (7,6%) au CHRU de Tours. Le CHRU de Tours se classe ainsi au 6<sup>ème</sup> rang parmi les établissements réalisant le plus grand nombre de greffes hépatiques (tableau II).

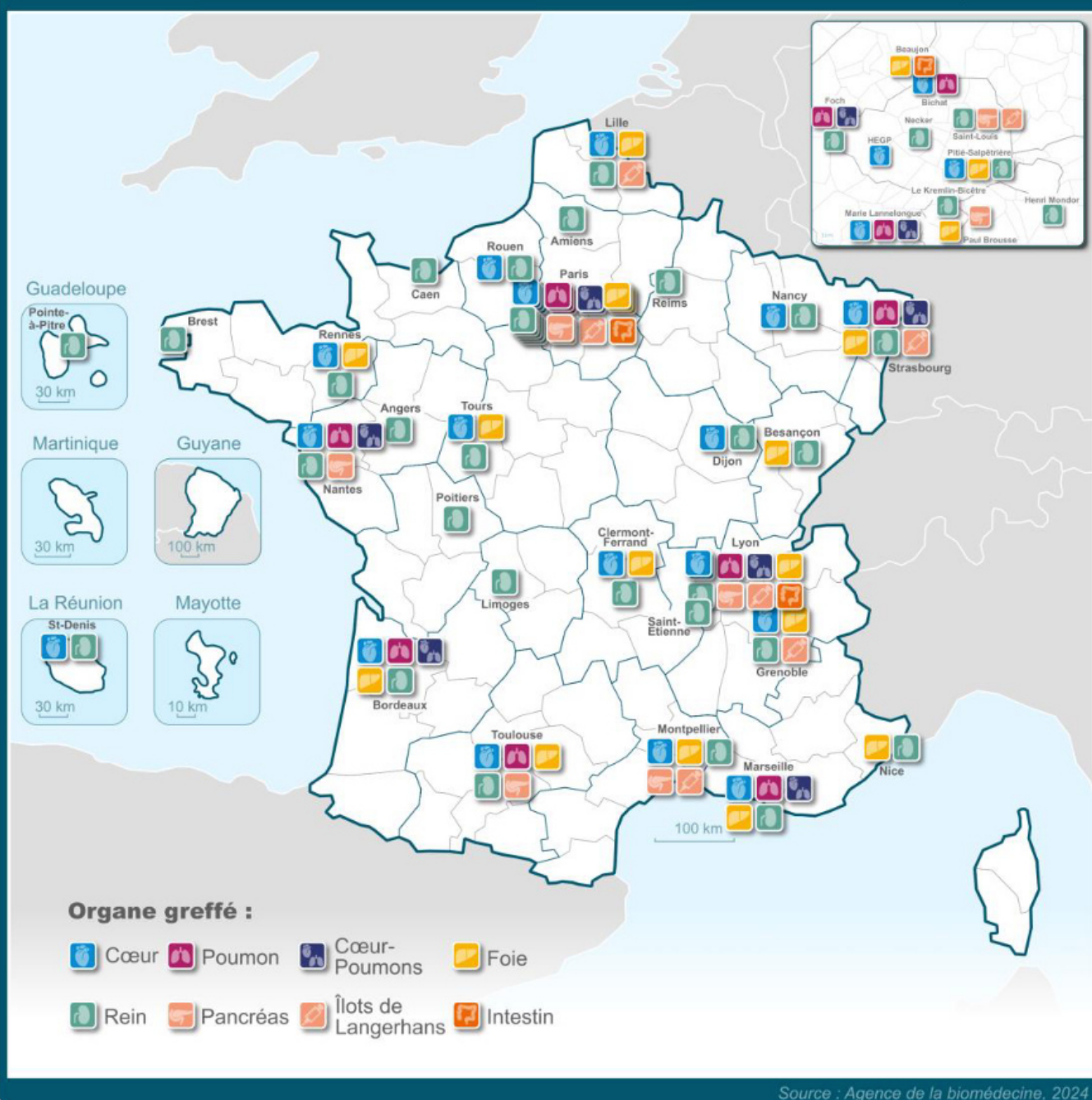
**Tableau II.** Extrait du rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France, de l'agence de la biomédecine, de 2023 : nombre de greffes hépatiques par équipe et par année (2)

|                                          | 2018        | 2019        | 2020        | 2021        | 2022        | 2023        |
|------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Besançon (A)                             | 34          | 36          | 30          | 35          | 43          | 42          |
| Bordeaux (A+P)                           | 69          | 81          | 69          | 73          | 68          | 91          |
| Clermont-Ferrand (A+P)                   | 10          | 17          | 18          | 18          | 15          | 20          |
| Clichy Beaujon (AP-HP) (A)               | 111         | 99          | 84          | 86          | 91          | 103         |
| Grenoble (A)                             | 52          | 44          | 24          | 29          | 32          | 24          |
| Le Kremlin Bicêtre (AP-HP) (P)           | 30          | 33          | 33          | 39          | 30          | 35          |
| Lille (A)                                | 93          | 91          | 86          | 86          | 90          | 108         |
| Lyon (HCL) (A)                           | 89          | 82          | 77          | 81          | 104         | 113         |
| Lyon (HCL) (P)                           | 15          | 21          | 15          | 14          | 24          | 12          |
| Marseille Conception (APM) (A)           | 56          | 69          | 31          | 52          | 55          | 56          |
| Marseille Timone enfants (APM) (P)       | 1           | 6           | 11          | 8           | 7           | 12          |
| Montpellier (A)                          | 71          | 79          | 57          | 69          | 73          | 77          |
| Nice (A)                                 | 13          | 16          | 20          | 16          | 13          | 13          |
| Paris Necker-Enfants Malades (AP-HP) (P) | 25          | 23          | 17          | 23          | 24          | 23          |
| Paris Pitié-Salpêtrière (AP-HP) (A)      | 101         | 112         | 84          | 79          | 97          | 101         |
| Rennes (A+P)                             | 134         | 138         | 118         | 136         | 126         | 122         |
| Strasbourg (A+P)                         | 81          | 79          | 75          | 84          | 81          | 94          |
| Toulouse (A)                             | 42          | 42          | 34          | 29          | 60          | 44          |
| Tours (A)                                | 110         | 111         | 96          | 102         | 106         | 102         |
| Villejuif Paul Brousse (AP-HP) (A)*      | 188         | 177         | 149         | 166         | 155         | 150         |
| <b>Total</b>                             | <b>1325</b> | <b>1356</b> | <b>1128</b> | <b>1225</b> | <b>1294</b> | <b>1342</b> |

La région Centre-Val-de-Loire présente l'un des taux les plus élevés d'inscription en attente de greffe de foie, dépassant 33 patients par million habitants (pmh). Le taux le plus élevé de greffes en 2023 lui a été attribué, selon l'agence de la biomédecine, avec 27,7 pmh (2).

Cette activité pourrait notamment s'expliquer par la répartition territoriale hétérogène des centres de transplantations hépatiques (figure 2). En effet, le centre de Tours collabore avec les établissements de la région Centre-Val-de-Loire, comme le CHU d'Orléans mais également, ceux des régions Nouvelle-Aquitaine et Normandie avec notamment les CHU de Poitiers, Limoges et Caen.

## Equipes de greffe adultes en 2023



**Figure 2.** Extrait du bilan d'activité 2023 de l'agence de la biomédecine : Répartition territoriale des équipes de greffes d'organes adultes (3)

Dans la continuité de cette mise en contexte concernant la transplantation hépatique, il apparaît pertinent d'examiner plus en détail les particularités cliniques des patients transplantés pour mieux comprendre les enjeux médicaux liés à cette intervention.

### 3. Spécificités cliniques et infectieuses des patients transplantés hépatiques

#### A. L'immunodépression

La greffe implique un suivi médicamenteux complexe pour le patient, tout au long de sa vie, avec la prise de médicaments antirejets, appelés immunosuppresseurs.

Ces traitements permettent de prévenir le rejet du greffon. Le rejet d'organe peut avoir lieu lorsque le système immunitaire identifie le foie greffé comme étranger pour le receveur, et cherche à le détruire.

Les traitements immunosuppresseurs agissent en réduisant la réponse immunitaire du patient, globalement et envers son nouveau foie.

Ce mécanisme d'action affecte donc le système immunitaire des patients greffés qui présentent ainsi, un système moins efficace que celui de patients non-traités.

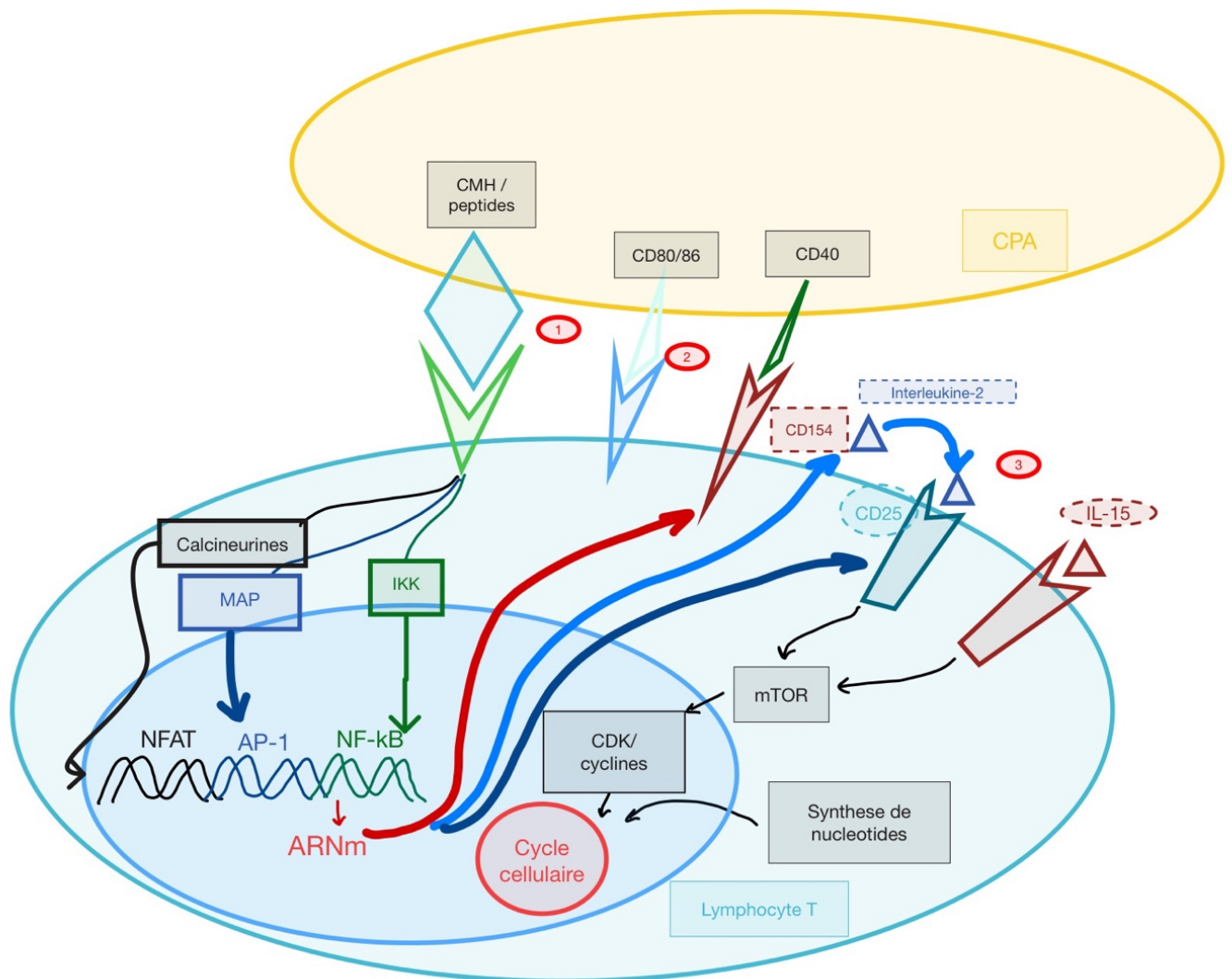
En post-greffe immédiat, le patient a généralement recourt à une trithérapie immunosuppressive, induisant un état d'immunosuppression très élevé et à son maximum afin d'éviter le risque de rejet qui est le plus important durant les 3 à 6 premiers mois post-transplantation (40%) (4). Cette trithérapie est constituée d'un inhibiteur de la calcineurine, d'un antimétabolite et d'un corticoïde. Ce sont tous, en dehors des corticoïdes, des médicaments à marge thérapeutique étroite (MMTE), nécessitant des surveillances rigoureuses et pouvant être à l'origine d'effets indésirables fréquents et parfois graves. Comme tout immunosuppresseur, ils augmentent le risque infectieux (viral, bactérien et fongique).

##### a. Les inhibiteurs de la calcineurine

Parmi cette classe, figurent les deux molécules suivantes :

- le Tacrolimus connu sous le nom des spécialités Prograf®, Advagraf®, Adoport®, Conferoport®, Envarsus® ou encore Modigraf® ;
- la Ciclosporine dont le nom de spécialité est Néoral®

Pour rappel, et selon le collège national de pharmacologie médical, l'activation du lymphocyte T CD4 par un antigène nécessite deux signaux : le signal antigénique associé à une co-stimulation. La reconnaissance de l'antigène provoque une cascade de réactions, aboutissant à l'augmentation du calcium intracellulaire et à l'activation de la calcineurine. La calcineurine activée déphosphoryle le NFAT (facteur nucléaire des cellules T activées) ce qui lui permet de pénétrer dans le noyau du lymphocyte T. Le NFAT est un facteur de transcription du gène de l'interleukine-2 (IL-2). L'IL-2 synthétisée et libérée, va elle-même induire la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines (figure 3).



**Figure 3.** Schéma récapitulatif de l'action du lymphocyte T, revisité du collège national de pharmacologie médical (5) (avec, CHM = complexe majeur d'histocompatibilité, CPA = cellule présentatrice d'antigène, MAP = protéine associée aux microtubules, IKK = kinase I $\kappa$ B, CDK = kinase dépendante des cyclines, NFAT = facteur nucléaire des lymphocytes T activés, AP-1 = protéine activatrice 1, NF-kB = facteur nucléaire kappa B)

Les molécules, ciclosporine et tacrolimus, pénètrent dans le cytoplasme lymphocytaire et forment chacun un complexe avec une protéine, qui par la suite, inhibera l'activité de phosphatase de la calcineurine pour provoquer l'inhibition du signal de transduction des lymphocytes T.

Les principaux effets indésirables du tacrolimus sont des affections du système nerveux, gastro-intestinales, rénales et vasculaires, tel que des tremblements, une néphrotoxicité, une hyperglycémie, une hyperkaliémie, une hypertension et une hypomagnésémie. Il est également fréquemment à l'origine d'alopécie.

La ciclosporine présente les mêmes effets indésirables auxquels s'ajoutent une hyperuricémie, une hypertrichose (*a contrario* de l'alopécie) et une hypertrophie gingivale.

## b. Les antimétabolites

Parmi cette classe, deux molécules sont utilisées dans la prévention du rejet de greffe.

L'azathioprine, commercialisée sous le nom de spécialité Imurel®, est une thiopurine. Elle intervient dans la biosynthèse des acides nucléiques par l'incorporation de ses métabolites actifs, des nucléotides à thioguanine, dans les molécules d'ADN et d'ARN, entraînant ainsi l'inhibition de la prolifération cellulaire (6).

Son principal effet indésirable est son hématotoxicité, principalement la leucopénie.

L'acide mycophénolique est commercialisé sous trois noms de spécialités : Cellcept®, Myfenax®, tous deux sous forme de mycophénolate mofétil, et Myfortic®, sous forme de mycophénolate sodique.

L'acide mycophénolique est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Son mécanisme d'action consiste à inhiber la synthèse *de novo* des nucléotides guanine et d'empêcher la prolifération des lymphocytes B et T (6).

Il est hématotoxique (à l'origine d'anémie, leucopénie et thrombopénie), hyperglycémiant, hypomagnésémiant, hypophosphatémiant et est également connu pour entraîner des diarrhées.

Par ailleurs, il présente un effet tératogène, abortif et mutagène, le contre-indiquant chez les femmes enceintes. Pour les femmes en âge de procréer, une contraception hautement efficace est nécessaire.

### c. Les glucocorticoïdes

La prednisone et la prednisolone, forme comprimé, respectivement commercialisée sous les noms de Cortancyl® et Solupred® présentent une indication dans la prophylaxie ou le traitement du rejet d'organe. La méthylprednisolone, sous forme de poudre pour solution injectable intra-veineuse commercialisée sous le nom de Solumedrol®, présente elle aussi cette indication.

Ce sont des glucocorticoïdes, c'est-à-dire des anti-inflammatoires stéroïdiens.

Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire.

Les glucocorticoïdes vont diminuer l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) II et inhiber la production d'IL-2 dans le cadre de l'effet immunosuppresseur.

### d. Les inhibiteurs de mTOR

Parmi cette classe, l'évérolimus, commercialisé sous le nom de spécialité Certican®, présente à distance de la greffe, une indication pour la prophylaxie du rejet. En pratique, un délai de 4 semaines est recommandé avant l'initiation du Certican® afin de sécuriser la phase de cicatrisation en post-chirurgie.

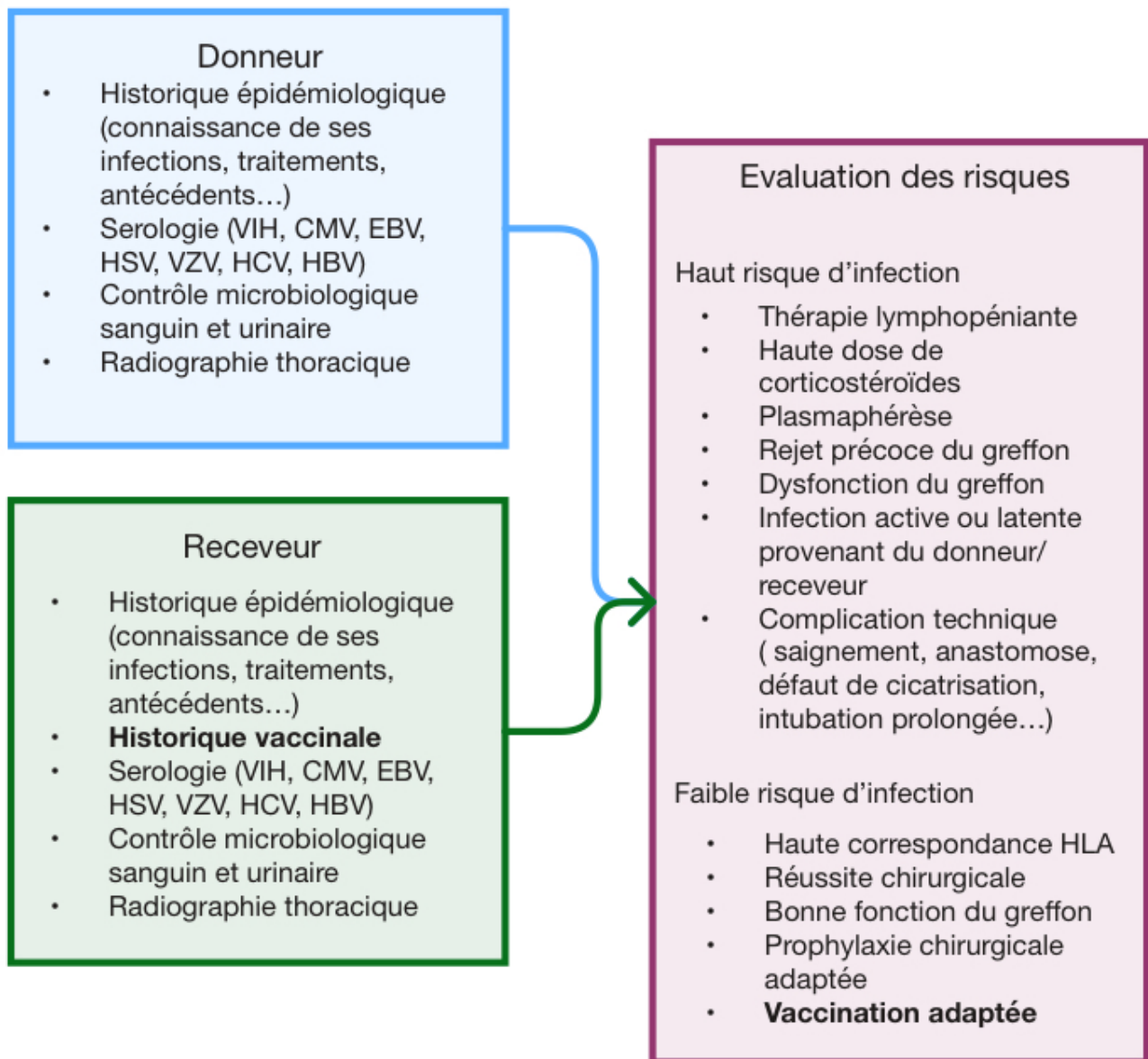
Son mécanisme d'action consiste au blocage de l'activation des lymphocytes T par l'inhibition de la mTOR.

D'après l'ANSM et des informations retenues du résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ses principaux effets indésirables sont des troubles généraux, tels que des œdèmes périphériques et gastro-intestinaux avec des stomatites. D'autres affections restent très fréquentes comme un retard de cicatrisation, une anémie, une hyperglycémie ou un rash cutané. Une élévation de la protéinurie, du cholestérol et des triglycérides sériques étant associées à l'administration de Certican®, une surveillance biochimique de ces marqueurs est recommandée avant et après ce traitement.

## B. Les principales infections chez les patients transplantés hépatiques

Les patients transplantés sont une population de patients particulièrement à risque aux infections, et ce, pour plusieurs raisons :

- Tout d'abord, du fait de leur état d'immunosuppression induit par leurs traitements antirejets, présentés ci-dessus pouvant également être à l'origine de leucopénie favorisant l'installation de pathogènes.
- Ensuite, du fait de leurs antécédents médicaux, « épidemiologic history » (7), c'est-à-dire, de leurs différentes expositions virales, bactériennes et fongiques. Les infections préalables du patient donneur sont également une source de pathogènes (figure 4).
- Rappelons aussi que le motif de greffe du patient peut être un facteur supplémentaire, par exemple, lors d'une cirrhose à VHB le risque de récurrence du virus est important.
- Les complications techniques ou une intubation prolongée peuvent également favoriser le risque infectieux (8,9).



**Figure 4.** Antécédents menant à une évaluation haute ou diminuée du risque d'infection au moment de la transplantation, figure traduite et revisitée de la revue "Infection in solid-organ transplantation recipient" (7)

Les complications infectieuses représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité après transplantation hépatique. Leur survenue est étroitement corrélée au délai post-opératoire, permettant de distinguer trois périodes caractéristiques (tableau III).

**Tableau III.** Infections les plus usuelles classées selon le délai post-greffe, actualisé de 2014 (8)

| <b>Tableau 1</b> Infections les plus usuelles classées selon le délai après la greffe                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Premier mois</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Un à six mois</b>                                                                         | <b>Après six mois</b>                       |
| <i>Complications postopératoires</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <i>Maladies opportunistes</i>                                                                | <i>Infections communautaires classiques</i> |
| Infection du greffon par contamination du liquide de conservation                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Infection à CMV                                                                              | Pneumopathies                               |
| Infection de cicatrice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Infection à HSV, VZV et autres virus herpes                                                  | Infections urinaires                        |
| Angiocholite                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pneumopathie à <i>Pneumocystis jiroveci</i> en l'absence de prophylaxie                      | <i>Infections tardives à CMV</i>            |
| Infection du site opératoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Cryptococcose en l'absence de prophylaxie                                                    | <i>Récidive VHC</i>                         |
| Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ou non                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | par fluconazole                                                                              | <i>Infection à VHE</i>                      |
| Infections hématogènes liées aux cathéters                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tuberculose                                                                                  |                                             |
| Infections dues à des bactéries multirésistantes (SARM, BGN BLSE, ERV)                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <i>Récidive VHC</i>                                                                          |                                             |
| Infection à <i>Clostridium difficile</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <i>Complications chirurgicales</i>                                                           |                                             |
| <i>Infections transmises par le donneur (rares)</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Biliome infecté par complication au niveau des anastomoses biliaires ou thrombose artérielle |                                             |
| Rhabdovirus, West Nile, VIH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |                                             |
| <i>Infections dues à une colonisation préalable du receveur</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                              |                                             |
| Candidose invasive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                              |                                             |
| Aspergillose invasive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |                                             |
| Infection à BGN multirésistant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |                                             |
| SARM : staphylocoque doré méticilline-résistant ; BGN : bacille gram négatif ; BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi ; ERV : entérocoque résistant à la vancomycine ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; CMV : cytomégalovirus ; HSV : <i>Herpes simplex virus</i> ; VZV : virus varicelle zona ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHE : virus de l'hépatite E |                                                                                              |                                             |

Au cours du premier mois, les infections sont essentiellement liées au geste chirurgical et aux soins intensifs. Elles regroupent des pneumonies liées à la ventilation par exemple, des infections intra-abdominales favorisées par des complications biliaires ou vasculaires, des infections de paroi, des bactériémies ainsi que des colites à *Clostridium difficile*. En effet, pour donner un aperçu numérique, selon une étude réalisée à l'hôpital Beaujon (10) en 2010, sur 148 patients transplantés hépatiques, 15,5% ont développé une pneumonie précoce. La colonisation par des bactéries multirésistantes telles que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), les entérocoques résistants à la vancomycine ou les bacilles Gram négatif à bêta-lactamase à spectre élargi (*BLSE*) est fréquente. Au cours de cette étude, les bacilles à gram positif représentaient 61,1% des pathogènes mis en évidence dans les pneumonies. Parmi les coques à gram positif, le SARM était le pathogène le plus courant suivi du *Streptococcus pneumoniae*. Dans le cadre précis du risque de pneumonies, les transplantés hépatiques accumulent de nombreux facteurs de risques non cités auparavant comme l'encéphalopathie, la transfusion sanguine en grande quantité ou bien la dysfonction diaphragmatique et la douleur post-opératoire gênant le drainage des sécrétions (8). Les infections fongiques invasives,

principalement dues à *Candida* et *Aspergillus*, surviennent plus précocement que dans les autres greffes d'organes. Environ 30% à 50% (8) des patients développent une infection bactérienne intra-abdominale au cours de cette phase, la mortalité étant particulièrement élevée en cas de bactériémie précoce.

La deuxième période, comprise entre un et six mois, est dominée par les infections opportunistes, favorisée par l'état d'immunosuppression. La réplication du cytomégalo virus (CMV) est fréquente. « La transmission du CMV, en cas de sérologie positive chez le donneur et négative chez le receveur (D+R-), s'est traduit historiquement par 77 % d'infections et 61 % de maladies à CMV en l'absence de prophylaxie » (8). Toutefois, aujourd'hui, de nouveaux protocoles immunosuppresseurs sont utilisés, associés à d'autres schémas prophylactiques ce qui conduit à un changement concernant les infections probables des patients. Par exemple, l'instauration d'une prophylaxie contre le CMV a permis de diminuer de moitié le taux de maladie à CMV chez les D+R-, en passant à moins de 30% (8). La pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, avec un taux d'attaque compris entre 3 et 11 % sans prophylaxie et une mortalité supérieure à 50 %, constitue également une menace majeure. S'ajoutent des réactivations d'herpès simplex ou de varicelle-zona ainsi que des cas de tuberculose dont le délai médian de réapparition est de quatre mois.

Enfin, après le sixième mois, les patients développent à la fois des infections communautaires classiques telles que des pneumonies, infections urinaires ou zona, et des complications virales spécifiques comme les infections tardives à CMV ou la récurrence de l'hépatite C. Cette dernière, quasi universelle à la date de l'article (2014), en cas de virémie pré-greffe, entraînait une progression rapide vers la cirrhose dans 20 à 50 % des cas à cinq ans, avec un risque élevé de décompensation. Aujourd'hui, l'infection par le VHC peut être guérie, avec l'association d'antiviraux à action directe et ce, dans plus de 95% des cas. La récurrence de l'hépatite C n'est plus un risque pour le patient transplanté (11). En revanche, le risque d'infection au virus de l'hépatite E peut toujours conduire à des formes chroniques dans 40 à 80 % des cas.

Globalement, 20% (12) à 50% (9) des patients transplantés hépatiques présenteront une infection la première année, l'incidence pouvant varier de façon plurifactorielle.

L'incidence des hospitalisations dues à des infections potentiellement évitables par la vaccination est notable, notamment chez les enfants ayant subi une transplantation d'organe

solide. Au cours des cinq premières années post-transplantation, 15,6% des enfants ont été hospitalisés, durant une étude, pour un épisode d'infection primaire virale, totalisant 1471 cas (13).

Les agents infectieux les plus fréquemment associés aux hospitalisations post-transplantation étaient la grippe (7,2%), suivie par le rotavirus (3,7%), la varicelle (2,1%), le pneumocoque (2,0%) et le virus respiratoire syncytial (VRS) (1,8%).

Ces infections se sont manifestées en moyenne 1 an et demi après la greffe. Près de la moitié des cas, sont survenus au cours de la première année post-transplantation, soulignant la période de vulnérabilité accrue immédiatement après la greffe. Le taux de létalité global pour ces épisodes d'infections virales était de 1,7 %.

Ces différentes études, ainsi que le mode d'action des immunosuppresseurs présentés ci-dessus, montrent la vulnérabilité de ces patients face aux nombreuses infections, bactériennes ou virales. Elles soulignent également, la nécessité de stratégies préventives ciblées chez ces patients à haut risque.

## C. Stratégies prophylactiques

L'immunodépression pharmacologique induite est diminuée pour la grande majorité des patients à distance de la greffe. Toutefois, elle reste présente et suffisante pour favoriser l'implantation d'infections opportunistes chez le patient.

Différents moyens de prévention sont mis en place. Parmi eux, peuvent être cités, les mesures d'hygiène. En prenant l'exemple du CHRU de Tours, pour chaque patient transplanté, des séances d'éducation thérapeutique sont délivrées afin de former le patient à ces pratiques.

Le lavage régulier des mains, un conseil de prévention avec les animaux de compagnie et des conseils sur la protection du corps lors des activités manuelles de type bricolage ou jardinage, au moyen de gants ou de chaussures de protection, peuvent être rappelés.

D'autres mesures, nutritionnelles par exemple, sont conseillées avec une alimentation ayant pour but de diminuer le risque infectieux. Par exemple, il est fortement déconseillé, durant la 1<sup>ère</sup> année suivant la transplantation, toutes consommations de viande saignante, de poissons et œufs crus, de fruits et légumes non lavés et de fromage au lait cru.

Des prophylaxies médicamenteuses sont également existantes. Certaines recommandations évoquent l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique pendant moins de 48h après la transplantation hépatique afin de réduire les infections bactériennes post-opératoires (14). De même, en fonction des bilans sérologiques établis entre le donneur et le receveur, des prophylaxies médicamenteuses peuvent être mise en place, comme dans le cas du CMV avec l'utilisation d'un antiviral, le valganciclovir, ou bien du risque de pneumocystose ou toxoplasmose avec la prescription de l'association antibiotique sulfaméthoxazole-triméthoprim, générique du Bactrim®. Également, un traitement par ivermectine peut être mis en place en cas de sérologie positive à l'anguillulose. De plus, lorsqu'un greffon provenant d'un donneur porteur d'anticorps anti-HBc, témoignant un contact antérieur avec le virus de l'hépatite B, est transplanté chez un receveur naïf, une prophylaxie contre l'hépatite B est également indiquée. Une prophylaxie antifongique par échinocandine ou azolé pendant 3 à 6 semaines peut être également proposée en fonction des caractéristiques opératoires et du patient (9).

La vaccination est également un point important dans la stratégie prophylactique de prise en charge des patients transplantés et correspond au point essentiel de cette thèse. Plusieurs études récentes mettent en exergue le besoin d'améliorer la stratégie vaccinale avant et après greffe afin de limiter les infections sévères.

Menée entre septembre 2021 et décembre 2022 dans 17 centres hospitaliers, l'étude française VACCIR a évalué la couverture vaccinale (contre la diphtérie-tétanos-poliomyélite (DTP), le pneumocoque, l'hépatite B (VHB), l'hépatite A (VHA), la grippe et le covid) des patients atteints de cirrhose. Le statut vaccinal était recensé à l'inclusion dans l'étude et 6 mois plus tard. La survenue d'infections et, éventuellement d'hospitalisations, dans les 6 mois suivant l'inclusion, était tracée.

Parmi la population étudiée de 728 patients, la couverture vaccinale à l'inclusion était très largement en deçà des recommandations établies avec un taux de vaccination variant de 51% pour le DTP à 4% pour le pneumocoque (tableau IV). De plus, parmi les patients non vaccinés à l'inclusion, les taux de vaccination réalisés « *de novo* » sont faibles, par exemple, seulement 45 patients des 468 éligibles à la vaccination contre l'hépatite B ont été vaccinés (10%) (15).

**Tableau IV.** Couverture vaccinale au diagnostic chez 728 patients, et plus de six mois après le diagnostic chez les patients non vaccinés éligibles, selon l'étude VACCIR, 2024 (15)

| Vaccin             | Taux de couverture à l'inclusion (%) | Taux de couverture 6 mois plus tard (vaccination de novo) (%) |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>DTP</b>         | 51%                                  | 38%                                                           |
| <b>VHA</b>         | 3%                                   | 6%                                                            |
| <b>VHB</b>         | 12%                                  | 10%                                                           |
| <b>Grippe</b>      | 22%                                  | 69%                                                           |
| <b>Pneumocoque</b> | 4%                                   | 19%                                                           |
| <b>Covid-19</b>    |                                      | 94%                                                           |

Parmi les patients non vaccinés, plusieurs cas d'infections ont été comptabilisés, 4 pour le VHA, 3 pour le VHB, 16 pour la grippe saisonnière et 27 pour le Covid-19, avec de nombreuses hospitalisations associées.

Dans la continuité, si l'étude VACCIR révèle une couverture vaccinale insuffisante chez les patients cirrhotiques, dont le principal facteur de non-vaccination des patients, était la non-prescription, une étude datant de 2024 en illustre les conséquences. Elle a répertorié 170 650 hospitalisations de patients majeurs, transplantés hépatiques, sur une période de 5 ans. Les patients ont été répartis en deux groupes : avec ou sans maladie évitable par la vaccination (MEV), correspondant à la grippe, le pneumocoque, la varicelle-zona, la coqueluche, la diphtérie, le tétanos, le méningocoque et les infections à papillomavirus humain.

Les résultats principaux de cette étude révèlent que 13,5% des hospitalisations concernaient des patients ayant une MEV. Les infections les plus fréquemment recensées étaient la grippe (76,6%) et le pneumocoque (17,7%) (16).

Les patients hospitalisés pour des MEV présentaient des taux de mortalité plus élevés (6,9 % *versus* 1,6 %), une proportion plus importante d'admissions en soins intensifs (14,3 % *versus* 3,4 %) et une plus grande proportion d'insuffisance rénale aiguë (43,7 % *versus* 37,4 %).

L'incidence des MEV chez les greffés hépatiques est significative et associée à des complications graves, des séjours prolongés et des coûts plus élevés. La sous-vaccination présente des répercussions cliniques importantes avec une incidence accrue d'affections évitables. Ces résultats, pris ensemble, confirment que la vaccination constitue une mesure prophylactique indispensable, qui devraient être intégrée précocement dans le parcours de soins, dès le diagnostic de cirrhose, afin de réduire les risques infectieux post-greffe.

## 4. La vaccination chez les transplantés hépatiques : enjeux et recommandations

### A. Rappel sur la vaccination

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), « la vaccination est un moyen simple, sûr et efficace de (...) protéger des maladies dangereuses, avant d'être en contact avec ces affections » (17).

L'objectif de la vaccination est de réduire le risque de contracter la maladie, en stimulant le système immunitaire afin qu'il établisse une réponse spécifique de l'organisme contre un pathogène.

Il existe différents types de vaccins, selon leur composition et mécanisme d'action (Tableau V) :

- les vaccins à ARN (acide ribonucléique) messenger,
- les vaccins à vecteur viral,
- les vaccins inactivés (VI),
- les vaccins vivants atténués (VVA),
- les vaccins à base d'anatoxines,
- les vaccins à sous-unités.

**Tableau V.** Mécanisme d'action des différents types de vaccins, issu du portail européen d'information sur la vaccination (18)

| Type de vaccin                        | Mécanisme d'action                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vaccins à ARN messenger (ARNm)</b> | Après injection, l'ARNm pénètre dans les cellules et entraîne la production d'une protéine du virus, ciblée par le vaccin.<br><br>Après production de cette protéine, le système immunitaire la reconnaît comme étrangère et active les cellules immunitaires afin de créer des anticorps dirigés contre celle-ci.                                                                                  |
| <b>Vaccins à vecteur viral</b>        | Ces vaccins contiennent une partie de l'information génétique du virus, dans le vecteur viral, inoffensif pour notre organisme. Ce code génétique permet par la suite l'activation d'une réponse immunitaire protectrice.                                                                                                                                                                           |
| <b>Vaccins inactivés (VI)</b>         | Ces vaccins contiennent les virus responsables de la maladie, préalablement inactivés par chauffage ou chimie. Ces virus, inoffensifs, permettent de provoquer une réponse immunitaire protectrice.                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Vaccins vivants atténués (VVA)</b> | Les VVA contiennent des virus ou des bactéries vivants, qui ont été affaiblis par différentes techniques. Ces organismes ne peuvent pas provoquer la maladie chez des individus immunocompétents mais entraînent une réponse immunitaire forte. Ils sont contre-indiqués chez les patients immunodéprimés en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale.                         |
| <b>Vaccins à base d'anatoxines</b>    | Ces vaccins contiennent des anatoxines fabriquées en laboratoire, dérivant des toxines responsables de maladie, <i>via</i> chimie ou chaleur. Ce sont donc des toxines inactivées, sans risque de déclencher la maladie. Après injection, l'organisme produit une réponse immunitaire envers ces anatoxines, et apprend donc comment éliminer les toxines des bactéries responsables de la maladie. |

|                              |                                                                                                                          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vaccins à sous-unités</b> | Ces vaccins contiennent des fragments de l'agent pathogène, ils ont été purifiés permettant d'être utilisés sans risque. |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

En fonction du vaccin, il existe différentes voies d'administration :

- intramusculaire,
- sous-cutanée,
- intradermique,
- orale.

En dehors des antigènes ou autres composants préalablement cités présents dans les vaccins, d'autres peuvent être ajoutés afin de maintenir la stabilité et l'efficacité du vaccin.

Parmi ces autres composants, sont retrouvés :

- les stabilisants qui veillent à maintenir la stabilité des composants vaccinaux,
- des adjuvants qui servent à améliorer la réponse immunitaire et
- d'autres excipients variés qui contribuent à préserver l'intégrité du vaccin.

## B. Calendrier vaccinal et stratégie temporelle pré et post-greffe hépatique

### a. Période optimale de vaccination chez le patient transplanté

Le moment d'administration des vaccins est essentiel. Une étude suisse rétrospective sur 9 ans, a étudié l'immunité induite par les vaccins contre le pneumocoque, l'hépatite A et l'hépatite B. Elle a mis en évidence le rôle central de la vaccination pré-transplantation, montrant que les receveurs pédiatriques qui avaient reçu un schéma vaccinal complet avant la greffe de foie, présentaient des concentrations initiales d'IgG spécifiques de l'antigène plus élevées et ont mieux maintenu leurs anticorps induits par les vaccins au cours de la première année post-transplantation (19).

L'état du patient en attente de greffe, présentant dans la plupart des cas une maladie chronique, peut entraîner une réponse sérologique aux vaccins lors de la phase finale de sa maladie, suboptimale, par rapport à celle des témoins sains. De même, la réactivité du système

immunitaire du patient, en post-transplantation, sera diminuée, avec l'action des médicaments antirejets, entraînant une réponse aux vaccins réduite (20).

Plus précisément, en post-greffe, ce sont les 6 premiers mois – associés à la plus forte dose d'immunosuppresseurs – qui sont à l'origine d'une plus faible réponse immunitaire post-vaccination. Une étude a mis en relation la quantité importante d'immunosuppresseurs et un faible taux d'anticorps chez des patients transplantés hépatiques (21).

Une hypogammaglobulinémie post-greffe est également corrélée à une moindre séroprotection, selon l'étude de Duchini et *al*, pour qui, le délai entre la vaccination et la greffe est un point critique (22).

Les données étudiées recommandent aux patients d'avoir un statut vaccinal optimal avant la transplantation, avec une administration le plus tôt possible dans la maladie chronique ou inflammatoire pour une meilleure immunogénicité des vaccins. La vaccination en période de pré-transplantation permet, par ailleurs, l'administration d'une quantité plus large de vaccins, avec par exemple l'administration possible des VVA, permettant d'induire aux patients, une protection supérieure aux infections.

Lorsque la vaccination n'a pas pu être réalisée avant la greffe ou qu'un rappel vaccinal est nécessaire, la vaccination doit avoir lieu à distance de la phase aiguë post-transplantation, lorsque l'immunosuppression est plus stable, afin d'améliorer la réponse immunitaire. En revanche, l'administration de VVA est contre-indiquée après la greffe.

Ainsi, le calendrier vaccinal du patient transplanté doit s'adapter à chaque patient, selon son niveau d'immunosuppression, et doit donc être envisagé au cas par cas.

## **b. Recommandations vaccinales des sociétés savantes**

### *i. Vaccination du patient greffé*

Les recommandations Françaises de stratégie vaccinale des personnes immunodéprimées (Tableau VI), extraites de la revue du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) datant de 2014 convergent avec les études citées précédemment. En effet, il est précisé qu'il existe « une diminution de l'immunogénicité des vaccins qui est fonction de l'importance de

l'immunodépression, du type d'organe transplanté et du vaccin administré » (23) et qu'une vaccination pratiquée avant transplantation permettra une meilleure immunogénicité des rappels post-transplantation.(23)

En France, les recommandations établies sont :

- les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués en post-transplantation ;
- l'administration des vaccins vivants doit être réalisée dans un délai de minimum quatre semaines avant la greffe ;
- les vaccinations doivent être évitées dans un délai de six mois après la transplantation.

**Tableau VI.** Recommandations vaccinales françaises, pour les patients adultes transplantés d'organes solides ou en attente de transplantation, selon le Haut Conseil de la Santé Publique (23) et mis à jour avec le calendrier vaccinal 2025 (24) publié par le ministre chargé de la santé et de l'accès aux soins

| Vaccin                                     | Pré-greffe                                                                                                   | Post-greffe                                                                    |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vaccins vivants atténués</b>            |                                                                                                              |                                                                                |
| <b>BCG</b>                                 | Contre-indiqué.                                                                                              | Contre-indiqué.                                                                |
| <b>Varicelle</b>                           | Si séronégatif : 2 injections espacées de 4–8 semaines dans un délai minimal de <4 semaines avant la greffe. | Contre-indiqué.                                                                |
| <b>ROR</b>                                 | Si non immun : 2 injections espacées de 4 semaines à $\geq 4$ semaines avant la greffe.                      | Contre-indiqué.                                                                |
| <b>Fièvre jaune</b>                        | Si voyageur/résident en territoire endémique : 1 injection $\geq 4$ semaines avant greffe.                   | Contre-indiqué.                                                                |
| <b>Vaccins inactivés et sous-unitaires</b> |                                                                                                              |                                                                                |
| <b>DTPc</b>                                | Même schéma que population générale                                                                          | Rappel tous les 10 ans et rappels rapprochés après dosage des titres résiduels |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      | <i>Soit, chez l'adulte, une injection à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans au-delà de 65 ans.</i>                                                                                                                                                                                                                                      | d'anticorps si voyage dans des pays à risque de diphtérie.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>Haemophilus influenzae</i> de type b (Hib)</b> | <p>Non indiqué chez l'adulte.</p> <p>Même schéma que population générale.</p> <p><i>Soit une dose à 2 mois, 4 mois et 11 mois. Rattrapage possible jusqu'à 5 ans.</i></p> <p>La vaccination doit être réalisée au moins 6 semaines avant la transplantation pour éviter le risque d'immunosuppression et de colonisation par Hib(25).</p> | <p>Non indiqué chez l'adulte.</p> <p>Même schéma que population générale.</p> <p><i>Chez les adultes non vaccinés transplantés, administration d'une dose possible, hors AMM.</i></p>                                                                                                                                |
| <b>Pneumocoque</b>                                   | <p>Dose unique de Prevenar20® (VPC20) ou Capvaxive® (VPC21) ; après &gt;1 an d'une mono-dose de Pneumovax® (VPP23) ou Prevenar13® (VPC13) ou après &gt;5 ans si séquence VPC13_VPP23.</p>                                                                                                                                                 | Schéma identique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Hépatite B</b>                                    | <p>Si séronégatif : 4 injections <b>double dose (40 µg)</b> à M0–M1–M2–M6 et contrôle des taux d'Ac anti-Hbs 1 mois après dernière vaccination.</p> <p>En fonction de la réponse sérologique, 1 à 2 doubles doses supplémentaires peuvent être administrées.</p>                                                                          | <p>Pour les patients sans marqueur sérologique du VHB, schéma 4 doubles doses (M0-M1-M2-M6) et contrôle sérologique 1 mois après injections M6.</p> <p>Si le patient a débuté son schéma en période pré-transplantation, reprise du schéma en cours.</p> <p>En fonction de la réponse sérologique, 1 à 2 doubles</p> |

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | Un schéma accéléré est possible à J0 - J7/10 - J21 avec un rappel à 12 mois.                                                                                                                                                                                         | doses supplémentaires peuvent être administrées.<br>Contrôle du taux d'anticorps 1 fois par an et injection de rappel si ac anti-Hbs <10mUI/mL.                                                                     |
| <b>Hépatite A</b>         | Si IgG anti-VHA négatives : 1 dose + rappel à 6 mois.<br>Contrôle du taux d'anticorps anti-VHA (20 mUI/ml) 1 mois après 2 <sup>ème</sup> dose.<br>1 dose supplémentaire possible en cas de titre insuffisant.                                                        | Schéma identique.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Méningocoque ACWY</b>  | 1 dose jusqu'à 24 ans révolus.                                                                                                                                                                                                                                       | Schéma identique.                                                                                                                                                                                                   |
| <b>HPV</b>                | 2 doses de 9 à 14 ans révolus.<br>Ou rattrapage en 3 doses (M0-M2-M6) de 15–26 ans révolus (26).                                                                                                                                                                     | Schéma à 3 doses recommandé chez l'adolescent(e)s, à partir de 9 ans, et l'adultes non vaccinés, jusqu'à 26 ans révolus.                                                                                            |
| <b>Zona</b>               | 2 doses, espacées de 2 mois (6 mois maximum). L'intervalle peut être réduit à 1 mois pour obtenir une protection vaccinale avant greffe. Délai de 1 an si antécédent de zona ou précédente vaccination (Zostavax®) avant administration de la 1 <sup>ère</sup> dose. | 2 doses, espacées de 2 mois (6 mois maximum), avec un délai de 1 an avant administration en cas d'antécédent de zona ou précédente vaccination par Zostavax®. Délai pouvant être réduit en fonction des situations. |
| <b>Grippe saisonnière</b> | 1 injection annuelle.                                                                                                                                                                                                                                                | 1 injection annuelle.                                                                                                                                                                                               |
| <b>COVID-19</b>           | 1 injection semestrielle (printemps et automne) après >3 mois dernière injection/infection.                                                                                                                                                                          | Schéma identique.                                                                                                                                                                                                   |

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Virus respiratoire syncytial</b> | <p>Même schéma que population générale.</p> <p><i>Soit, 1 dose unique en période épidémique, de septembre à janvier pour les patients &gt; 75 ans. Administration dès 65 ans chez les patients souffrants de pathologie respiratoires chroniques, ou cardiaque. Pas de rappel nécessaire à ce jour.</i></p> | Schéma identique.                                                                                                                                                                       |
| <b>Mpox</b>                         | <p>Vaccination en pré ou post-exposition selon le même schéma que la population générale.</p> <p><i>Soit, pour une personne naïve de vaccination antivariolique, schéma de 2 doses de vaccin (MVA-BN) espacées d'au moins 28 jours.</i></p>                                                                 | Vaccination post-exposition recommandée. Pour une personne naïve de vaccination antivariolique, schéma de 3 doses de vaccins (MVA-BN) avec un intervalle de 28 jours entre chaque dose. |

## 1. Vaccin de l'hépatite B

Le vaccin est composé de 10 à 20 microgrammes, selon indication, de l'antigène de surface de l'hépatite B, produit dans des cellules de *saccharomyces cerevisiae* (levure) par ADN recombinant. Son nom de spécialité est Engerix B®, il s'agit d'un vaccin sous-unitaire. Une concentration en anticorps anti-HBs supérieure ou égale à 10 UI/L est considérée comme protectrice vis-à-vis de l'infection par le virus de l'hépatite B. D'après la littérature, un taux supérieur ou égal à 100 UI/L est protecteur chez la population immunodéprimée (27).

Le dosage est différent en fonction de la population à vacciner, 10 microgrammes pour les patients âgés de 2 mois à 15 ans et 20 microgrammes pour les patients de 16 ans et plus, avec certaines exceptions. En l'occurrence, un schéma à deux doses peut être utilisé chez les adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, avec l'Engerix B® 20 microgrammes, seul vaccin disposant d'une AMM dans cette indication. De plus, pour les patients immunodéprimés exposés, le dosage recommandé est de 40 microgrammes par

injection, correspondant à 2 doses d'Engerix B20®, selon un schéma à 4 injections. Pour ces patients, un contrôle de l'immunité post-vaccination est recommandé (28).

Le vaccin est administré par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne.

## 2. Vaccin de l'hépatite A

Ce vaccin est commercialisé sous trois noms de spécialités : Avaxim®, Havrix®, Vaqta®. Ce sont tous les trois des vaccins inactivés. Leur composition diffère en fonction des souches utilisées (GBM, HM175, CR326F) et de la population visée. Pour les patients immunodéprimés, un contrôle de l'immunité post-vaccination est recommandé.

Les trois vaccins s'administrent par voie intramusculaire, au niveau de la région du deltoïde.

La séroprotection apparaît entre 2 à 4 semaines.

## 3. Vaccin contre le covid-19

Actuellement, le seul vaccin contre le SARS-Cov-2 disponible en France est la spécialité COMIRNATY® adaptée au variant en circulation. C'est un vaccin à ARNm. Il est recommandé pour les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que pour les personnes à risque de forme grave, comprenant les patients transplantés, immunodéprimés, leurs entourages ou les individus ayant des pathologies rénales ou hépatiques. Une campagne de vaccination a lieu au printemps et à l'automne, un délai de 6 mois doit être respecté entre deux injections (ou suite à une infection), mais ce délai est réduit à 3 mois dans le cas des patients immunodéprimés. Il permet à la fois une production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire en réponse à l'antigène Spike.

Il est administré par voie intramusculaire.

#### 4. Vaccin contre la grippe

Il existe deux types de vaccin antigrippal, les vaccins inactivés et vivants atténués. En France, seuls les vaccins inactivés sont autorisés. Ils sont tous trivalents (campagne hivernale 2025), c'est-à-dire, qu'ils sont composés de 3 souches de virus. Pour les enfants âgés de plus de 6 mois et les adultes, les spécialités recensées en 2025, sont Influvac®, Vaxigrip® et Flucelvax®. Pour les patients âgés de 65 ans et plus, les spécialités préférentiellement recommandées par la HAS sont Efluelda® et Fluad®, respectivement vaccin à haute dose et vaccin adjuvé, sans pour autant exclure les vaccins à doses standards de leur arsenal vaccinal à disposition (29). Les souches vaccinales sont adaptées chaque année en fonction des données épidémiologiques et de l'OMS.

Le choix des souches est déterminé en février-mars pour l'Hémisphère Nord.

Les antigènes de surfaces, hémagglutinine et neuraminidase, sont cultivés sur des œufs embryonnés de poule. Seul Flucelvax® présente des antigènes de surface produits sur culture cellulaire.

Le vaccin est administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde. La séroprotection est généralement obtenue dans les 2 à 3 semaines suivant l'injection et la durée de l'immunité post-vaccinale est en général de 6 à 12 mois.

#### 5. Vaccin contre le zona

Le vaccin contre le zona est commercialisé sous le nom de spécialité Shingrix®. C'est un vaccin recombinant adjuvanté.

L'administration est uniquement par voie intramusculaire, principalement au niveau du muscle deltoïde.

## 6. Vaccin contre le pneumocoque

Actuellement en France, il existe 5 vaccins contre les infections à pneumocoques (Tableau VII). Il s'agit de 5 vaccins à sous-unités. La vaccination contre le pneumocoque est obligatoire en France pour les nourrissons. Elle est recommandée pour toutes les personnes à partir de 65 ans et pour les patients de plus de 18 ans à risque d'infections invasives à pneumocoque, incluant les patients transplantés hépatiques. Les deux spécialités vaccinales recommandées à l'âge adulte sont Prevenar20® et Capvaxive®, en dose unique.

**Tableau VII.** Classification des vaccins disponibles en France en 2025 contre les infections à pneumocoques et leur composition

| Vaccins             | Valence | Composition qualitative et quantitative*                                                          |
|---------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prevenar 13®</b> | 13      | 2,2 µg de chaque polyside pneumococcique sauf pour le sérotype 6B pour lequel il y a 4,4 µg       |
| <b>Pneumovax®</b>   | 23      | 25 µg de chaque polyside pneumococcique                                                           |
| <b>Vaxneuvance®</b> | 15      | 2 µg de chaque polyside pneumococcique des 14 sérotypes et 4 µg du sérotype 6B                    |
| <b>Prevenar 20®</b> | 20      | 2,2 microgrammes de chaque polyside pneumococcique des 19 sérotypes et 4,4 µg pour le sérotype 6B |
| <b>Capvaxive®</b>   | 21      | 4 microgrammes de chaque polyside pneumococcique                                                  |

\*Tous les vaccins, en dehors du Pneumovax®, sont conjugués à la protéine vectrice CRM197, qui est une toxine diphtérique mutante non toxique, exprimée par recombinaison dans *Pseudomonas fluorescens*.

Le Pneumovax® est le seul vaccin contre le pneumocoque « non-conjugué », il induit une réponse immunitaire moins importante que les vaccins dits « conjugués », mais protège contre davantage de sérotypes (chez l'enfant), c'est pour cela qu'il est administré en relai d'une précédente injection par Prevenar13® ou Vaxneuvance®.

Ces vaccins permettent d'acquérir une immunisation active pour la prévention des maladies causées par *Streptococcus pneumoniae*, telles que des maladies invasives, des otites moyennes aiguës, des pneumonies.

## 7. Vaccin contre la diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche

Actuellement en France, il existe 4 vaccins combinés sur le marché pour protéger contre les maladies diphtériques, tétaniques, poliomyélitiques et la coqueluche. Leurs noms commerciaux sont Tétravac-acellulaire®, Infanrix tetra®, Repevax® et Boostrixtetra®. Ils sont tous tétravalents. Ce sont des vaccins inactivés pour le virus de la poliomyélite et à base d'anatoxine diphtérique, tétanique et pertussique pour les 3 autres pathologies.

Ces vaccins ne doivent pas être administrés aux patients ayant présenté une encéphalopathie d'origine inconnue dans les 7 jours suivant l'administration d'un vaccin contenant la valence coqueluche.

Boostrixtetra® ne doit pas être administré aux sujets ayant présenté une thrombocytopénie transitoire ou des complications neurologiques après une précédente vaccination contre la diphtérie et/ou le tétanos.

### *ii. Vaccination pour le patient greffé voyageur*

Pour les voyages hors Europe, une consultation spécialisée est justifiée avant le départ pour les patients transplantés.

Pour ces patients et selon l'avis du HCSP (30), les vaccins inactivés sont utilisables et recommandés comme pour l'ensemble des voyageurs (Tableau VIII). Il est cependant précisé que la réponse vaccinale chez cette population de patient peut être altérée voire être de courte durée, ainsi un contrôle sérologique régulier et des rappels plus fréquents doivent être envisagés.

**Tableau VIII.** Recommandations vaccinales chez le voyageur greffé adulte, selon l’avis du haut Comité de la Santé Publique publié en 2025 (30)

| <b>Maladie</b>               | <b>Recommandation</b>                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Type de vaccin</b> | <b>Spécialité vaccinale</b> |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Chikungunya</b>           | Pour les personnes âgées de plus de 12 ans, en cas de séjour dans une zone où l’épidémie est avérée, ou lors d’un séjour prolongé (supérieur à 6 mois), d’expatriation ou de séjours répétés dans une zone de circulation active du virus, la vaccination est recommandée. | VI                    | Vimkunya®                   |
|                              | Contre-indiqué chez le patient immunodéprimé.                                                                                                                                                                                                                              | VVA                   | Ixchiq®                     |
| <b>Choléra</b>               | Non recommandé pour le voyageur – avis spécialisé si voyage en région épidémique/endémique.                                                                                                                                                                                | VI                    | Dukoral®                    |
|                              | Contre-indiqué chez le patient immunodéprimé.                                                                                                                                                                                                                              | VVA                   | Vaxchora®                   |
| <b>Dengue</b>                | Contre-indiqué chez le patient immunodéprimé.                                                                                                                                                                                                                              | VVA                   | Qdenga®                     |
| <b>Encéphalite japonaise</b> | Recommandé si patients âgés de plus de 2 mois et à risque accru d’exposition au virus.                                                                                                                                                                                     | VI                    | Ixiaro®                     |
| <b>Encéphalite à tiques</b>  | Recommandé si voyage dans une zone rurale/boisée en région endémique.                                                                                                                                                                                                      | VI                    | Encepur®<br>Ticovac®adulte  |
| <b>Fièvre jaune</b>          | Contre-indiqué chez le patient immunodéprimé.<br><br><b>Recommandé chez le patient en attente de transplantation si résident/voyage en zone de circulation du virus.</b>                                                                                                   | VVA                   | Stamaril®                   |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                   |                                        |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| <b>Fièvre typhoïde</b>                               | Recommandé pour le voyageur si voyage >1mois ou dans de mauvaise condition en région endémique à faible hygiène.                                                                                | VI                | Typhim Vi®                             |
|                                                      | Non recommandé                                                                                                                                                                                  | VVA               | Vivotif®                               |
| <b>Infection invasive méningococcique A, C, W, Y</b> | Recommandé chez les voyageurs se rendant en zone d'endémie.                                                                                                                                     | VI                | Nimenrix®<br>MenQuadfi®<br>Menveo®     |
| <b>Leptospirose</b>                                  | Recommandé pour le voyageur, au cas par cas, chez l'adulte dans le cadre d'expatriation.                                                                                                        | VI                | Spirolept®                             |
| <b>Mpox</b>                                          | 3 doses vaccinales espacées de 28 jours chez le patient immunodéprimé en cas de voyage en zone de circulation active du virus (patient voyageur ayant ou non des pratiques sexuelles à risque). | VVA non répliatif | Imvanex®<br>Jynneos®                   |
| <b>Rage</b>                                          | Recommandé si voyage en zone à risque en fonction du type de séjour.                                                                                                                            | VI                | Vaccin rabique<br>Pasteur®<br>Rabipur® |

*NB : VI signifie vaccin inactivé et VVA signifie vaccin vivant atténué*

### 1. Vaccin contre la fièvre jaune

D'après l'ANSM, ce vaccin se compose du virus de la fièvre jaune, souche 17D-204, vivant atténué à pas moins de 1000 unités internationales (UI).

Il est commercialisé sous le nom de spécialité Stamaril®.

La vaccination contre la fièvre jaune ne peut être effectuée que dans un centre de vaccination anti-amarile agréé par les autorités sanitaires. La vaccination permet l'obtention d'un certificat de vaccination, effectif à partir du 10<sup>e</sup> jour post-vaccination. La durée de protection après administration unique du vaccin est d'au moins 10 ans jusqu'à toute la vie. Ainsi, une

revaccination peut avoir lieu dans certain cas, mais la validité d'un certificat de vaccination contre la fièvre jaune est *ad vitam*. Un titre en anticorps neutralisants de 1/10 est considéré comme corrélât de protection.

Ce vaccin est administré par voie sous-cutanée et plus rarement par voie intramusculaire.

Le vaccin est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 mois et chez les patients avec antécédents de dysfonctionnements du thymus ou ayant une thymectomie.

### *iii. Vaccination pour les proches du patients greffés*

Les proches du patient greffé se définissent comme l'entourage immédiat, c'est-à-dire toute personne vivant sous le même toit et les personnels de santé susceptibles de le prendre en charge. Dans le cas précis des enfants transplantés, l'entourage immédiat regroupe également toute personne pouvant assurer sa garde (23).

La vaccination de cet entourage immédiat permet de créer un « cercle de protection » autour des patients transplantés, pour éviter qu'il ne soit une source potentielle de transmission d'agents infectieux.

Certaines recommandations vaccinales spécifiques sont destinées à l'entourage immédiat du patient transplanté, d'après l'HCSP (23). Il en existe 3 :

- Le vaccin de la grippe saisonnière vivant atténué, actuellement non commercialisé en France, est contre-indiqué. Dans le cas où un sujet de l'entourage du patient serait vacciné avec le vaccin antigrippal nasal, vivant atténué, il est conseillé d'éviter tout contact avec le patient durant une période de 7 (31) à 14 jours (32).
- La vaccination contre la varicelle, en cas d'absence d'antécédent à l'interrogatoire et en cas de sérologie négative est conseillée. En cas d'éruption secondaire à la vaccination, tout contact avec le patient immunodéprimé doit être évité jusqu'à résolution complète de l'éruption.
- La vaccination contre le rotavirus pour les nourrissons présents dans cet entourage est conseillée.

Par ailleurs, il est recommandé de vérifier l'ensemble des vaccins recommandés sur le calendrier vaccinal en vigueur et de faire les mises à jour nécessaires.

Les recommandations spécifiques destinées au personnel soignant susceptible de prendre en charge le patient transplanté sont :

- être vacciné contre la grippe saisonnière,
- être vacciné contre la rougeole (et par extension, les oreillons et la rubéole),
- réaliser ses rappels contre la coqueluche,
- être vacciné contre la varicelle pour ceux sans antécédent et dont la sérologie est négative.

### c. État des lieux des recommandations vaccinales pour les patients transplantés dans le monde.

Diverses organisations dans le monde sont à l'origine de recommandations en matière de santé, et plus particulièrement en matière de vaccination. En France, les recommandations émanent du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Concernant les États-Unis, les recommandations proviennent des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) mais également de l'American society of transplantation infectious diseases community of practice (AST-IDCOP) dans le cadre des patients transplantés. Il est intéressant d'évaluer ici, si les recommandations mondiales actuelles se rejoignent et/ou présentent des différences notables.

Après études des différentes instances, force est de constater qu'elles convergent largement sur l'importance d'un statut vaccinal optimal avant transplantation, de la prudence vis-à-vis des vaccins vivants chez les patients transplantés hépatiques (TH), et de la nécessité d'un calendrier post-greffe adapté au niveau d'immunosuppression.

Certaines différences sont relevées, notamment liées à la publication de nouvelles études. Par exemple, avec la pédo-vaccination avec VVA de patients TH sélectionnés (33) aux USA. En France, la contre-indication des vaccins vivants est stricte, chez les patients immunodéprimés. Cependant, l'utilisation généralisée de vaccin vivant chez les adultes immunodéprimés, aux USA, n'est pas recommandée pour l'instant mais est évoquée comme piste future.

D'autres divergences concernent notamment le délai de vaccination post-greffe. L'AST-IDCOP recommande un délai minimal de 3 mois, à adapter à l'état général du patient et son niveau d'immunosuppression (34). Ce délai peut être abaissé à 1 mois post-greffe dans le cas unique de la vaccination contre la grippe. A l'inverse, les recommandations Françaises préconisent un délai minimal de 6 mois post-transplantation. En revanche, les deux pays s'accordent sur un délai minimal de 4 semaine avant greffe, pour l'administration d'un vaccin vivant atténué.

Les recommandations spécifiques à chaque vaccin sont plutôt consensuelles d'après les deux autorités de santé, Française et Américaine. Par exemple, les recommandations relatives au schéma vaccinal contre l'hépatite B prévoient, pour les deux pays, l'utilisation de doubles doses. Les recommandations pour le patient greffé voyageur sont également similaires (Tableau IX). Néanmoins, certaines différences sont retrouvées, comme la vaccination contre le papillomavirus chez l'adulte greffé, recommandé jusqu'à 45 ans en fonction des situations, aux Etats-Unis.

**Tableau IX.** Vaccins administrables en cas de voyage, chez le patient en attente de greffe et transplanté, issu de l'AST-IDCOP datant de 2019

**TABLE 3** Travel vaccine recommendations

| Vaccine                                                                      | Inactivated/live attenuated (I/LA) | Can be administered before transplant | Can be administered after transplant | Evaluate for serologic response |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Yellow fever <sup>a76</sup>                                                  | LA                                 | Yes                                   | No                                   | No                              |
| Japanese encephalitis <sup>77,78</sup>                                       | I                                  | Yes                                   | Yes                                  | No                              |
| <i>Salmonella typhi</i> <sup>79</sup> (Typhim Vi, intramuscular)             | I                                  | Yes                                   | Yes                                  | No                              |
| <i>Salmonella typhi</i> (Vivotif, oral)                                      | LA                                 | Yes                                   | No                                   | No                              |
| Traveler's diarrhea and cholera vaccine <sup>80</sup> (Dukoral) <sup>b</sup> | I                                  | Yes                                   | Yes                                  | No                              |
| Cholera Vaccine (Vaxchora)                                                   | LA                                 | Yes                                   | No                                   | No                              |

<sup>a</sup>Yellow fever vaccination may be required for travel to some countries of Africa and South America, but should be waived if travelers are immunosuppressed. Severely immunosuppressed travelers should be strongly discouraged from travel to destinations that present true risk of yellow fever.<sup>37</sup>

<sup>b</sup>Oral inactivated vaccine against cholera and Enterotoxigenic *Escherichia coli*. provides short-term protection. Not available in US.

Après avoir étudié le calendrier vaccinal des patients transplantés hépatiques, on remarque donc des différences notables par rapport au calendrier vaccinal classique. Ces différences ont été établies pour améliorer la qualité de la vaccination pré et post-greffe. Il est intéressant d'étudier comment et pourquoi il est nécessaire d'établir des recommandations adaptées à cette population particulière de patients.

## C. Tolérance vaccinale et sécurité chez le transplanté hépatique

Les vaccins sont des médicaments relativement bien tolérés, avec peu d'effets secondaires. Certains effets indésirables bénins sont cependant possibles comme la fièvre, une douleur et/ou une rougeur au point d'injection. D'autres effets, plus sévères et durables, tels qu'une réaction anaphylactique, peuvent avoir lieu mais restent rares. Les contre-indications communes aux vaccins sont une hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients et une réaction sévère à la suite d'une précédente injection du même vaccin. Les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués aux femmes enceintes et aux patients souffrant d'une immunodépression, acquise ou congénitale et donc aux patients transplantés hépatiques. De façon générale, il est également conseillé de reporter la vaccination en cas de maladie fébrile modérée à sévère.

### a. Données sur la fréquence et la nature des effets indésirables possibles chez l'immunodéprimé

L'une des préoccupations majeures concernant la sécurité des vaccins chez les transplantés est le risque théorique de déclenchement d'une réaction de rejet de greffe due à l'activation du système immunitaire par le vaccin. Pour la plupart des vaccins inactivés, les preuves de rejet de greffe directement lié à la vaccination sont limitées (25).

Pour les vaccins vivants atténués, le principal problème de sécurité est le risque d'infection disséminée chez un hôte immunodéprimé. Par conséquent, ces vaccins sont généralement contre-indiqués ou doivent être administrés avec une extrême prudence et seulement dans des cas très spécifiques et sous surveillance étroite.

Les effets indésirables généraux sont les mêmes que pour toute vaccination, des effets indésirables locaux (douleur, rougeur au site d'injection) ou systémiques (fièvre légère, malaise), mais ils sont généralement bénins et transitoires.

L'étude de Klaus Stark et *al.* insiste sur la nécessité d'une analyse attentive du rapport risque-bénéfice avant toute vaccination. Pour les receveurs de greffe, le risque d'infections opportunistes est élevé et potentiellement grave. Par conséquent, les bénéfices de la protection

vaccinale contre ces infections l'emportent souvent sur les risques des vaccins inactivés ou à sous-unités (25).

Pour pallier ces risques, la surveillance post-vaccination est cruciale pour détecter tout effet indésirable ou signe de rejet de greffe.

### b. Risques spécifiques entre rejet de greffe et vaccination

Peu d'études ont démontré une relation entre le rejet et la vaccination en post-transplantation. En revanche, plusieurs, ont montré qu'il n'existait pas d'augmentation du risque de rejet après la vaccination.

Une méta-analyse, regroupant 83 études (5 116 patients vaccinés) à évaluer la fréquence des épisodes de rejets, chez des patients transplantés d'organes solides. Les vaccins les plus fréquemment évalués étaient ceux contre la grippe et le pneumocoque. L'incidence globale mesurée du taux de rejet était de 2,1%. Plus précisément, 107 épisodes de rejet, ont été rapportés. Parmi ces études, 46 d'entre-elles n'ont rapportés aucun épisode de rejet (35).

Les taux de rejet variaient en fonction de l'organe transplanté, avec l'incidence la plus élevée chez les transplantés cardiaques (1,68 pour 100 patients-mois), tandis que les transplantés hépatiques présentaient une incidence nettement plus faible (0,29 pour 100 patients-mois).

Une autre étude a évalué ce risque de rejet de greffe, uniquement chez des patients transplantés hépatiques, après vaccination antigrippale. Ils ont recherché une élévation pathologique du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), définie comme supérieur à 50% du taux basal. Aucune différence significative de variation d'ALAT n'a été mise en évidence, avec un taux resté stable jusqu'à 6 semaines post-vaccination. De plus, 1 seul épisode de rejet a eu lieu parmi les 51 patients évalués, soit un taux de 2.0% de rejet post-vaccination (36). Ces résultats corroborent les données de la méta-analyse.

Ces études s'entendent sur le fait que la vaccination n'entraîne pas de surrisque de rejet et sur la sécurité immunologique de la vaccination chez les patients transplantés d'organes solides. Cela justifie également les recommandations internationales vaccinales.

### c. Risques spécifiques liés aux vaccins vivants

Récemment, l'université de Zurich a étudié la sécurité des vaccins vivants sur des patients présentant une thérapie immunosuppressive.

Les vaccins vivants atténués sont traditionnellement contre-indiqués chez les patients immunodéprimés en raison d'un risque théorique d'infection liée au virus vaccinal, comme dit précédemment. Cependant, cette pratique repose sur des données scientifiques historiquement limitées.

Cette revue systématique majeure a analysé 64 études incluant des patients divers, dont des patients ayant reçu une greffe d'organe solide (SOT).

Les vaccins les plus évalués incluaient le ROR, le vaccin contre la varicelle, la fièvre jaune et plus rarement, ceux contre le BCG, le zona (Zostavax®, arrêt de commercialisation depuis juin 2024 en France) et la polio orale.

Dans la majorité des études, l'administration de vaccins vivants s'est révélée sûre, même sous traitement immunosuppresseur. Sur plus de 64 publications, seuls 32 cas d'infections vaccinales ont été rapportés, dont la plupart étaient bénignes.

Plus précisément, 16 patients sur les 339 ayant eu une greffe d'organe ont présenté une infection. La majorité a développé une varicelle sans complication et 2 patients ont présentés un gonflement transitoire des glandes parotides après la vaccination contre les oreillons (37). Deux cas graves ayant entraîné le décès ont toutefois été documentés, après vaccination contre la fièvre jaune et le BCG. Concernant le risque de rejet, 3 cas après vaccination contre la rougeole, ont été rapportés, dont 1 rejet aigu.

Parmi les études ayant évalué les réponses vaccinales, les taux de séroprotection étaient satisfaisants dans la majorité des cas. Cinquante-neuf pourcent (59 %) des patients SOT sous trithérapies immunosuppressives ont développé des anticorps anti-varicelles dans les 4 à 8 semaines après une première dose vaccinale (37). De même, Pittet et *al.* ont montré, chez des enfants transplantés hépatiques non protégés, une réponse sérologique atteignant 90% après une dose, un taux comparable à celui observé en population générale (33).

Selon ces études, les vaccins vivants peuvent être tolérés dans des cas très spécifiques, sous réserve d'un encadrement strict et d'un bilan immunitaire préalable, mais leur utilisation reste exceptionnelle en post-greffe d'organe ou sous immunosuppression importante. Les données présentées par l'université de Zurich ne sont pas suffisamment solides avec seulement 8 essais randomisés étudiés dans cette méta-analyse, sur une population non-transplantée. Les effets indésirables les plus graves sont rares, mais doivent être anticipés.

En dehors des situations pédiatriques hautement sélectionnées ou des cas de nécessité, les vaccins vivants doivent rester évités chez les transplantés adultes.

En conclusion, l'étude menée à l'université de Zurich (Croce et *al.*) et celle de Pittet et *al.* ouvrent une possibilité future vers l'administration de vaccins vivants chez les patients immunodéprimés mais pour autant, les résultats actuels ne sont pas suffisants pour modifier les recommandations. Les hautes autorités de santé restent statuées sur une contre-indication formelle à l'utilisation de ces vaccins chez les patients immunodéprimés.

## D. Immunosuppresseurs et efficacité vaccinale

### a. Impact des anticalcineurines, corticoïdes, antimétabolites, inhibiteurs de mTor sur la réponse vaccinale

Les traitements immunosuppresseurs utilisés après une transplantation d'organe solide ont des effets variés sur les réponses immunitaires, en particulier sur les mécanismes impliqués dans l'immunisation vaccinale.

La production d'anticorps (réponse humorale) repose sur l'activation des lymphocytes B, en collaboration avec les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (helpers), *via* la présentation de l'antigène et la production de cytokines telles que IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 et TNF- $\alpha$ . Cette interaction permet la prolifération cellulaire, la production de cellules mémoires et la maturation des anticorps.

Les immunosuppresseurs perturbent ces voies à plusieurs niveaux (25).

Les conséquences sur l'efficacité vaccinale varient selon le type de vaccin. Les vaccins fortement dépendants de la coopération T-B, comme celui contre l'hépatite B, montrent

souvent une réponse affaiblie chez les patients transplantés (25). Le mycophénolate mofétil apparaît comme un déterminant majeur de la diminution de l'efficacité vaccinale dans plusieurs études. L'exposition au mycophénolate mofétil à forte dose, soit 2 grammes par jour ou plus, est associée à une réduction significative des titres d'anticorps : 43 *versus* 128 chez les patients recevant moins de 2 g/j (38).

D'autres vaccins, comme ceux contre le tétanos ou l'hépatite A, peuvent déclencher une réponse acceptable, en particulier si la vaccination a été initiée avant la transplantation, permettant la génération de cellules mémoire avant le début de l'immunosuppression (25).

Malgré l'immunosuppression, la redondance du système immunitaire peut parfois permettre une réponse vaccinale partielle, mais celle-ci reste imprévisible et souvent inférieure à celle d'une personne immunocompétente.

## **b. Possibilités d'hyporéponses ou de non-réponses vaccinales et données sur les taux d'anticorps protecteurs chez le patient greffé**

Les taux de réponses vaccinales à chaque vaccin présentent de fortes irrégularités. Les données présentées ci-dessous sont extraites de l'étude de Stark et *al.* datant de 2002. Il s'agit d'une revue de littérature portant sur l'immunisation chez les patients receveurs de greffe d'organe. Les données sont résumées dans le Tableau X.

### *i. Réponse vaccinale contre la diphtérie*

En cas d'immunisation pré-transplantation, entre 38 à 57% des patients pédiatriques greffés rénaux présentent des anticorps adéquats contre la diphtérie, dix ans en moyenne après une primo-vaccination. Une perte accélérée des anticorps antidiphtériques a été relevée en période post-transplantation (25).

Les rappels antidiphtériques post-transplantation, se sont révélés immunogènes chez plus de 90% des patients. Cependant, les titres d'anticorps sont tombés en dessous des niveaux protecteurs après 12 mois pour 12 à 24% des patients.

### *ii. Réponse vaccinale contre le tétanos*

En cas d'immunisation pré-transplantation, les titres d'antitoxine tétanique dix ans en moyenne après l'administration du vaccin chez des enfants transplantés rénaux, sont élevés, entre 81% à 90%. Aucune perte accélérée n'a été détectée en période post-transplantation (25).

Dans une petite étude de 7 patients transplantés rénaux séronégatifs, 6 ont développé une réponse immunitaire adéquate après la vaccination antitétanique, avec cependant des titres d'antitoxine inférieurs à ceux des témoins.

Les rappels administrés 6 mois après la transplantation fournissent des titres d'antitoxines adéquats chez tous les patients et restent protecteurs après 1 an.

Une immunogénicité similaire après un rappel antitétanique a été observée chez les patients pédiatriques transplantés rénaux.

### *iii. Réponse vaccinale contre la coqueluche*

Une étude comparant la réponse vaccinale contre la coqueluche chez des patients sains, en attente de greffe, et transplantés du rein ou du foie, a mis en évidence une réponse sérologique inférieure chez les patients en pré et post-transplantation (39).

En effet, un mois après l'injection, la réponse sérologique chez les patients sains était évaluée à 95,2%. Ce taux était de 80% pour les patients en pré-transplantation et de 45% en post-transplantation.

A 6 mois, une diminution globale des réponses sérologiques a été relevée avec un impact particulièrement marqué pour les patients candidats à la greffe (42% protégés) contrairement aux patients transplantés (43,8% protégés).

### *iv. Réponse vaccinale contre la poliomyélite*

Aucune donnée n'est disponible sur la primovaccination contre la poliomyélite chez les receveurs adultes de greffe d'organe solide.

Le rappel du vaccin contre la poliomyélite, post-greffe, entraîne des niveaux de séroprotection similaires à ceux des témoins (25).

#### *v. Réponse vaccinale contre la grippe*

Les études discordent sur les taux de séroprotection post-vaccination contre la grippe chez les patients transplantés hépatiques. Certaines présentent une séroconversion élevée après une dose de vaccin et sans différence significative avec les patients immunocompétents.

D'autres études, de patients transplantés d'organes solides divers, dont des patients transplantés hépatiques, présentent des taux de séroprotection bien inférieurs, allant de 30 à 70% (25,38).

De plus, une étude évaluant deux administrations conjointes du vaccin (à 28 jours d'intervalle) a relevé des taux augmentant de 68% à 80% après la deuxième injection (40).

Le type de traitement immunosuppresseur semble être un déterminant important de la réponse immunitaire (38), comme souligné dans le précédent paragraphe.

#### *vi. Réponse vaccinale contre l'hépatite B*

En cas d'immunisation pré-transplantation, la réponse sérologique après vaccination varie considérablement selon la maladie sous-jacente. Dans le cas des patients en attente de transplantation hépatique, et après 3 injections de double dose de vaccin contre l'hépatite B, seulement 30 à 50% développent des titres d'anticorps significatifs. De plus, 30% des patients immunisés perdent leur séroprotection en période post-transplantation.

Les taux de réponse à la primo-immunisation chez les patients après une transplantation hépatique sont faibles, compris entre 7% et 23%.

La majorité des patients (86%) qui répondent à la primo-immunisation pré-transplantation et qui après perdent leurs séroprotection, présentent à nouveau un niveau protecteur après une vaccination de rappel (25).

La persistance à long terme des réponses immunologiques après vaccination contre l'hépatite B a été étudiée en 2014. Chez les patients transplantés hépatiques, 80% maintiennent un titre

d'anticorps anti-Hbs > 10 UI deux ans après la vaccination de rappel, avec doses renforcées (41). La durée de séroprotection reste plus courte comparée à celle des immunocompétents.

#### *vii. Réponse vaccinale contre l'hépatite A*

Une séroconversion après deux doses de vaccin est obtenue chez 66% des patients cirrhotiques décompensés, contre 98% chez les patients atteints de cirrhose compensée, tous en attente de greffe de foie (25).

En cas d'immunisation post-transplantation, les taux de séroconversion, après deux doses de vaccin, sont de 97% chez les patients transplantés hépatiques *versus* 100% chez les témoins. Deux ans après, une diminution de 59% des titres d'anticorps protecteurs est observée chez les patients transplantés hépatiques contrairement aux témoins, chez qui le taux est resté stable (100%). Cette diminution varie selon l'immunosuppresseur utilisé : les taux de séroprotection sont de 79% chez les patients traités par tacrolimus et de 39% chez ceux traités par ciclosporine (25). L'immunosuppresseur semble donc influencer la réponse immunitaire.

#### *viii. Réponse vaccinale contre la varicelle*

Dans une étude de 704 patients pédiatriques en attente de transplantation rénale, 62% présentaient toujours des anticorps 1 an après immunisation et 42% dix ans après la transplantation. L'infection par la varicelle n'a été constatée que chez ceux qui n'avaient pas développé ou perdu les anticorps anti-VZV (25).

#### *ix. Réponse vaccinale contre Hib*

Chez 43 adultes transplantés rénaux vaccinés contre Hib, 35% ont développé des anticorps significatifs à 12 semaines, contre 71% des témoins.

#### *x. Réponse vaccinale contre le zona*

Actuellement, peu d'étude ont été réalisées sur les taux de séroprotection après administration du vaccin Shingrix® lors des périodes pré et post-transplantations.

Un essai de phase III contrôlé par placebo a mesuré les taux de séroconversion, de réponse lymphocytaire et la persistance de l'immunogénicité immunitaire chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide. Deux mois après l'administration de la seconde dose du vaccin, les réponses vaccinales anti-gE étaient de 80,2% chez les vaccinés, soit une augmentation statistiquement significative de 14 fois des anticorps anti-gE par rapport au placebo. Une perte significative des anticorps a été mesurée, un an après la vaccination, d'environ 55%.

#### *xi. Réponse vaccinale contre le pneumocoque*

La vaccination chez les patients cirrhotiques en attente de transplantation est efficace mais une perte accélérée des anticorps 3 mois post-greffe a été relevée.

La vaccination des patients transplantés, avec le vaccin antipneumococcique 23-valents, induit un taux élevé de séroconversion, presque équivalent à celui des témoins sains (93% *versus* 100%). A noté qu'en fonction du type d'organe transplanté, une diminution des titres de certains sérotypes est possible, en l'occurrence, les sérotypes 8 et 23 pour les patients TH (42).

Aucune étude n'a été publiée pour l'évaluation des réponses vaccinales chez les patients TH pour les vaccins Prevenar20® ou Capvaxive®, en raison de leurs récentes mises sur le marché. Cependant, d'après les RCP de ces deux vaccins, les patients immunodéprimés peuvent présenter une réponse immunitaire réduite. Par ailleurs, les critères de non-infériorité avec les autres vaccins anti-pneumocoques ont été respectés (43,44).

#### *xii. Réponse vaccinale contre le Sars-CoV-2*

Les patients transplantés hépatiques présentent une réponse immunitaire post-vaccination covid-19, significativement diminuée par rapport aux autres patients atteints de pathologies hépatiques et aux témoins sains. La réponse cellulaire T des patients TH est globalement très

faible. L'âge et l'association inhibiteur de la calcineurine – sel de mycophénolate mofétil sont présentés comme des facteurs significativement associés à une faible réponse vaccinale (45).

**Tableau X.** Tableau récapitulatif des réponses vaccinales chez les patients transplantés et du seuil protecteur mesuré associé

| <b>Vaccin</b>       | <b>Réponse pré-transplantation</b>                                                      | <b>Réponse post-transplantation</b>                                                                                                                        | <b>Seuil protecteur</b>         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Diphtérie</b>    | 38-57% protégés à 10 ans                                                                | Rappels efficaces pour 90% des patients. Perte accélérée des anticorps.                                                                                    | $\geq 0,1$ UI/mL                |
| <b>Tétanos</b>      | 81-90% protégés à 10 ans                                                                | Primo-immunisation efficace mais taux inférieurs aux témoins. Rappel efficace et protecteur.                                                               | $\geq 0,1$ UI/mL                |
| <b>Coqueluche</b>   | 80% protégés à 1 mois post-vaccination, perte de l'immunisation à 6 mois (42% protégés) | Réponse faible, 45% protégés à 1 mois mais persistance de l'immunisation à 6 mois.                                                                         | $>5$ UE*/mL<br><br>*unité ELISA |
| <b>Poliomyélite</b> | Rappel efficace et taux comparable aux témoins.                                         | Rappel efficace et taux comparable aux témoins                                                                                                             | Non défini.                     |
| <b>Grippe</b>       | Pas de donnée                                                                           | Immunisation dépendante de l'âge, du traitement immunosupresseur (IS), de la composition des vaccins. Réponse inférieure à comparable à celle des témoins. | Titre hémagglutinant $\geq 40$  |
| <b>Hépatite B</b>   | 30-50% protégés après schéma vaccinal complet. Perte immunisation dans 30% des cas      | Faible réponse en cas de primo-immunisation : 7-23%.<br><br>Rappels efficaces pour 86% des patients. Persistance                                           | $\geq 10$ UI/L                  |

|                    |                                                                                         |                                                                                                                                                              |                                                                                                   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                                                                                         | anticorps à 2 ans dans 80% des cas.                                                                                                                          |                                                                                                   |
| <b>Hépatite A</b>  | 66-98% séroconversion après schéma vaccinal complet                                     | Primo-immunisation efficace pour 97% des patients.<br>Perte accélérée des anticorps à 2 ans, en moyenne de 59%.<br>Immunisation dépendante du traitement IS. | ≥ 20 UI/L                                                                                         |
| <b>Varicelle</b>   | 62% protégés à 1 an et 42% à 10 ans                                                     | CI                                                                                                                                                           | Présence d'anticorps spécifiques                                                                  |
| <b>Hib</b>         | Pas de donnée                                                                           | Séroconversion dans 35% des cas, taux inférieur à celui des témoins.                                                                                         | ≥ 1 µg/mL                                                                                         |
| <b>Zona</b>        | Pas de donnée                                                                           | Séroconversion adaptée avec taux inférieur à celui des témoins.<br>Perte accélérée des anticorps à 1 an.                                                     | Concentration anticorps anti-gE > 97 mUI/mL                                                       |
| <b>Pneumocoque</b> | Séroprotection efficace                                                                 | Séroconversion élevée (93%).<br>Réponse inférieure aux témoins sains.                                                                                        | IgG spécifique au sérotype >0,35 µg/mL                                                            |
| <b>Sars-Cov-2</b>  | Réponse diminuée chez les patients avec cirrhose avancée par rapport aux témoins sains. | Séroconversion inférieure à celle des témoins sains.                                                                                                         | Faible réponse évaluée par concentration <380 U/mL ac anti-S et limite supérieure de 25 000 U/mL. |

Si la période de vaccination et la nature du vaccin jouent un rôle déterminant dans la qualité de la réponse immunitaire, celle-ci dépend aussi de caractéristiques propres au patient, notamment de son état nutritionnel. Des facteurs intrinsèques au patient, sont susceptibles d'altérer l'immunogénicité vaccinale.

### c. Influence de l'état nutritionnel et des comorbidités

La dénutrition est une complication fréquente et majeure chez les patients en attente de transplantation hépatique. Une étude menée auprès de 143 patients en bilan prétransplantation a révélé une prévalence élevée de dénutrition, atteignant 61% (46). Cette dénutrition est particulièrement marquée chez les patients atteints de cirrhose alcoolique et ceux présentant des complications avancées telles que l'ascite et l'encéphalopathie hépatique.

L'état nutritionnel altéré chez ces patients participe à une dysfonction immunitaire, contribuant à une réponse immunitaire inefficace. En effet, la malnutrition affecte la masse musculaire, la réserve énergétique et perturbe la production des protéines plasmatiques essentielles, dont l'albumine, un marqueur souvent abaissé chez cette population. Ces altérations entraînent une immunosuppression, caractérisée notamment par une réduction des lymphocytes T et B fonctionnels, ce qui compromet la capacité à générer une réponse vaccinale adéquate.

Dans le cas d'une vaccination contre la covid-19, les taux d'anticorps sont significativement plus faibles chez les patients avec cirrhose décompensée (34% de non-répondeurs) et les receveurs de greffe (59% de non-répondeurs) par rapport aux patients avec cirrhose compensée (17,5% de non-répondeurs) et aux témoins sains (8% de non-répondeurs) (47).

Les patients avec une cirrhose décompensée présentaient une réduction des cellules T CD4+ naïves, effectrices, des cellules B et B mémoire, ainsi qu'une déficience marquée de la réponse IFN- $\gamma$ .

La réponse cellulaire insuffisante de cette population souligne la fragilité de leur immunité post-vaccination.

Ainsi, la dénutrition chez les patients en pré-greffe hépatique constitue un facteur aggravant de la dysfonction immunitaire associée à la cirrhose avancée, expliquant en partie la faible réponse humorale et cellulaire observée après vaccination. Cette donnée souligne l'importance d'une évaluation nutritionnelle systématique et d'une prise en charge nutritionnelle précoce afin d'optimiser la réponse immunitaire et les résultats cliniques chez ces patients vulnérables.

D'autres mécanismes spécifiques doivent également être considérés, notamment la présence d'une hypogammaglobulinémie post-transplantation, qui semble jouer un rôle crucial. Ce phénomène, observé chez des receveurs de greffes d'organes (48), est associé à un risque accru

d'infections récurrentes. Dans l'étude de Goldfarb et *al.* environ 30 % des patients présentant une hypogammaglobulinémie (taux d'immunoglobuline G  $\leq$  600 mg/dl) ne développaient pas de réponse protectrice contre le pneumocoque, 15 % contre la diphtérie et 19 % contre le tétanos (in13).

La nécessité de vacciner les patients transplantés hépatiques, a été démontré dans les parties 3 et 4. Pour autant, malgré l'efficacité des vaccins pour diminuer les taux d'infections chez ces patients, et comme détaillées dans cette partie, les réponses vaccinales sont affaiblies chez les patients greffés. Les études rapportent des résultats variables selon les vaccins, mais certaines tendances communes se dégagent : la vaccination avant la greffe offre généralement une meilleure séroprotection, tandis que la vaccination après la greffe entraîne le plus souvent une réponse immunitaire plus faible et une persistance des anticorps plus limitée. Les fluctuations de réponses vaccinales sont multifactorielles, puisque l'état du patient, ses comorbidités, jouent également un rôle dans cette variabilité. Ainsi, pour répondre à ce besoin vaccinal, des stratégies d'amélioration existent et ont été évaluées dans cette population.

## E. Optimisation de la réponse à la vaccination : rôles des adjuvants et schémas renforcés chez les patients transplantés

### a. Rappels sur les adjuvants

Les adjuvants sont utilisés dans les vaccins inactivés afin de rendre ceux-ci plus immunogènes, dans l'objectif d'améliorer la réactivité immunitaire associée et donc favoriser la séroprotection induite par le vaccin. Les adjuvants permettent également de réduire la quantité d'antigène nécessaire pour une immunisation adéquate.

Les principaux adjuvants utilisés sont les sels d'aluminiums, utilisés depuis plus de 90 ans et dans le monde entier, mais de nombreux autres existent (49).

Ils présentent des propriétés et des mécanismes d'action différents en fonction de leur classe.

Classification des adjuvants en fonction de leur composition :

- les minéraux : les sels d'aluminiums (hydroxyde d'aluminium et hydroxyphosphate d'aluminium) ;
- les liposomes et virosomes : AS01 ;
- les émulsions, huiles-dans-l'eau : MF59, AS03 ;
- les molécules immunostimulantes : le monophosphoryle lipid A (MPL).

Par exemple, le vaccin Shingrix® présenté auparavant, est constitué de l'adjuvant AS01B, constitué de la fraction 21 (QS-21) extrait de la plante *quillaja saponaria Molina* et de MPL.

La tolérance est généralement très bonne. Des effets indésirables bénins locaux comme une rougeur, une douleur voire des maux de tête à la suite de la vaccination peuvent être relatés (49).

Dans le cas des patients transplantés, de nombreuses études récentes rassurent sur la sécurité des adjuvants. Par exemple, dans une étude de 2020, sur l'essai clinique de phase III du vaccin adjuvé contre le zona chez des transplantés rénaux, les effets indésirables recensés étaient équivalents à ceux du groupe placebo (constitué de saccharose). L'adjuvant étudié était le AS01. Les effets indésirables principaux recensés étaient bénins et transitoires et aucun rejet de greffe n'a été relié à la vaccination (50).

## b. Rôle des adjuvants dans l'amélioration de la réponse immunitaire

D'après les analyses précédentes, comme l'étude de Stark et *al.* (25), ou une étude suisse récente datant de 2025 (51), le vaccin contre l'hépatite B, chez les patients transplantés hépatiques présente une faible séroconversion et une courte protection. Parmi les pistes envisagées afin d'améliorer ces résultats, l'utilisation de divers adjuvants est étudiée.

Un essai clinique mené chez 20 patients transplantés hépatiques pour maladie liée au virus de l'hépatite B, traités par immunoglobulines anti-hépatite B (27), a évalué deux vaccins différents:

- Vaccin A - groupe 1 : 50 mcg MPL, 50 mcg QS21 et 20 mcg HBsAg
- Vaccin B - groupe 2 : 100 mcg MPL, 100 mcg QS21 et 100 mcg HBsAg

Une réponse vaccinale a été observée chez 80% des patients, tous groupes confondus. La médiane du titre d'anticorps anti-Hbs était de 7 293 UI/L pour le groupe 1 et 44 549 UI/L pour le groupe 2. Les 2 groupes présentent des taux supérieurs à 500 UI/L.

Pour rappel, en règle générale, des titres supérieurs à 10 UI/L sont considérés comme protecteurs chez les immunocompétents et 100 UI/L chez les immunodéprimés (27).

Après deux ans, les titres anti-Hbs sont restés protecteurs pour tous les patients, et une dose de rappel par vaccin standard administré chez 10 d'entre eux, a induit une réponse sérologique positive, bien que plus faible que celle des témoins sains.

L'utilisation de vaccins antigrippaux adjuvés, notamment ceux contenant le MF59, a été explorée chez les receveurs de greffes d'organes solides. Une revue a compilé diverses études proposant des stratégies vaccinales alternatives, les résultats suggèrent que les vaccins adjuvés sont fiables pour les patients greffés mais présentent des taux de séroconversion et séroprotection comparables à ceux observés avec les vaccins standards (52).

Plus récemment, l'essai multicentrique STOP-FLU, a comparé trois stratégies vaccinales chez des adultes transplantés de plus de 3 mois, avec : vaccin standard (Vaxigriptetra®), vaccin MF59-adjuvé (Fluad®) – commercialisé en France – et vaccin à dose élevée (FluzoneHD®). Vingt-huit jours après vaccination, les taux de réponse étaient de 42 % pour le vaccin standard, 60 % pour le vaccin adjuvé, et 66 % pour le vaccin à dose élevée. La tolérance était globalement bonne, bien que les vaccins à l'étude (adjuvants et à dose élevée) aient induit plus fréquemment des effets indésirables locaux ou systémiques bénins (53).

Dans l'ensemble, les vaccins adjuvés apparaissent plus immunogènes que les formulations standards chez les receveurs de transplantation d'organes solides, en assurant l'innocuité. Toutefois, même avec cette stratégie, la réponse vaccinale reste inférieure à celle observée chez

les sujets immunocompétents, indiquant la nécessité de recherches complémentaires pour optimiser la protection de cette population.

### c. Utilisation de doses renforcées ou de rappels précoces

D'autres alternatives vaccinales, en étude, existent afin de potentialiser les réponses immunologiques des patients transplantés.

Par exemple, l'étude multicentrique randomisée TRANSGRIPE 1-2 (54) a évalué l'administration de deux doses de vaccin antigrippal inactivé à intervalle de 5 semaines, comparée à une seule dose standard chez des receveurs de greffe d'organe. Les résultats ont montré une amélioration significative de la séroconversion et de la séroprotection dans le groupe « deux doses ». Par exemple, les taux de séroconversion étaient de 53,8% *versus* 37,6% pour A/H1N1 et de 90,7% *versus* 75% pour l'influenza B. L'essai a démontré une bonne tolérance vaccinale dans les deux groupes avec des taux d'événements indésirables graves comparables entre les deux bras.

Une autre approche repose sur l'utilisation d'un vaccin inactivé à forte dose (HD-IIIV). Dans un essai randomisé en double aveugle mené par Natori et *al.*(55), 161 receveurs d'organes solides, dont 38 transplantés hépatiques, ont été répartis pour recevoir soit le vaccin contre la grippe à forte dose (HD) – FluzoneHD®, soit le vaccin standard (SD), Fluviral®.

Les résultats ont montré une séroconversion globale supérieure avec le vaccin HD : 78,6 *versus* 55,8%. Les taux de séroconversion par souche et les titres géométriques moyens étaient significativement plus élevés dans le bras HD également. Le vaccin à forte dose a été bien toléré, bien qu'associé à une réactivité systémique plus importante. Aucun rejet de greffe n'a découlé de la vaccination. Plus récemment, l'essai STOP-FLU a confirmé la supériorité immunogénique du même vaccin HD (53).

Tous ces essais présentent plusieurs limites méthodologiques, comme des effectifs restreints, des cohortes hétérogènes avec différents organes transplantés et différents schémas d'immunosuppresseurs. La durée de suivi est également limitée à quelques semaines post-transplantation pour la majorité des études. Toutefois, malgré ces limites, ces études apportent des preuves solides que des stratégies adaptées, tel que des rappels vaccinaux, des fortes doses

ou des vaccins adjuvés, peuvent améliorer significativement la réponse humorale dans une population vulnérable (52–55). Par exemple, le vaccin à haute dose contre la grippe, a été autorisé récemment par Health Canada pour être utilisé chez les patients âgées de 65 ans et plus, et depuis 2009 par US Food and Drug Administration aux États-Unis.

Pour la campagne hivernale de 2025, l'équivalent français du vaccin à haute dose contre la grippe de Sanofi a également été autorisé, il s'agit de Elfuelda®. De même, le vaccin Fludac® adjuvé a également été commercialisé.

Si la mise en place de stratégies adaptées permet d'optimiser la réponse vaccinale chez les patients transplantés, ces efforts resteront limités sans une amélioration globale de la couverture vaccinale. En effet, comme évoqué précédemment, le taux de vaccination reste inférieur aux recommandations, soulignant que l'enjeu majeur ne réside pas uniquement dans l'amélioration de l'immunogénicité, mais aussi dans le renforcement du suivi vaccinal. À ce titre, les pharmaciens occupent une place centrale dans la promotion, la coordination et la mise en œuvre de ces actions.

## F. Rôle du pharmacien dans le parcours vaccinal

### a. Pharmacien clinicien et pharmacien d'officine

Les pharmaciens d'officine sont présents dans le quotidien des patients transplantés hépatiques. En effet, ils ont un lien constant, soit pour la dispensation régulière des traitements immunosuppresseurs ou pour des conseils lors d'entretiens pharmaceutiques, ou encore pour la réalisation de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) pour la grippe et les angines. Ils sont disponibles sans rendez-vous, avec des plages horaires larges et régulières, généralement proches du domicile des patients, ce qui permet d'assurer la continuité des soins. Ces spécificités leurs permettent d'être présents lors des moments forts de la vie des patients et d'avoir une bonne connaissance de leur entourage, ce qui constitue un atout pour favoriser l'observance et proposer une meilleure prise en charge médicale.

Étant, dans bien des cas, le premier acteur de santé des patients, c'est ainsi que récemment, en août 2023, le journal officiel de la république a annoncé l'augmentation du champ de compétence du pharmacien, dans le domaine de la vaccination.

En effet, les pharmaciens d'officine, des pharmacies mutualistes ou minières, les pharmaciens exerçant en pharmacie à usage intérieur ou dans des laboratoires de biologie médicale sont autorisés à prescrire et à administrer l'ensemble des vaccins figurant sur le calendrier vaccinal

en vigueur chez les patients de 11 ans et plus ; seule exception, la prescription de vaccin vivant atténué chez le patient immunodéprimé, en accord avec les recommandations (56).

Les pharmaciens d'officine ont donc un large panel de vaccins qu'ils peuvent prescrire et administrer (tableau XI).

**Tableau XI.** Compétences vaccinales des pharmaciens d'officine chez les patients de 11 ans et plus (58), avec en vert, les vaccins recommandés chez les patients adultes TH en post-greffe selon le calendrier vaccinal et en bleu, les vaccins recommandés suivant un âge particulier

| <b>Maladie ou agent infectieux concerné</b>             | <b>Prescription</b> | <b>Administration</b> |
|---------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|
| <b>Coqueluche</b>                                       | Oui                 | Oui                   |
| <b>Diphtérie, tétanos, poliomyélite</b>                 | Oui                 | Oui                   |
| <b>Grippe saisonnière</b>                               | Oui                 | Oui                   |
| <b>Hépatite A</b>                                       | Oui                 | Oui                   |
| <b>Hépatite B</b>                                       | Oui                 | Oui                   |
| <b>Infections invasives à méningocoques<sup>2</sup></b> | Oui                 | Oui                   |
| <b>Infections à papillomavirus humain<sup>3</sup></b>   | Oui                 | Oui                   |
| <b>Infections invasives à pneumocoques</b>              | Oui                 | Oui                   |
| <b>Mpox<sup>1</sup></b>                                 | Non                 | Non                   |
| <b>Rage en préexposition</b>                            | Oui                 | Oui                   |
| <b>Zona</b>                                             | Oui                 | Oui                   |
| <b>Covid-19<sup>5</sup></b>                             | Oui                 | Oui                   |
| <b>VRS<sup>4</sup></b>                                  | Oui                 | Oui                   |

<sup>1</sup> A l'exception des pharmacies désignées par le ministère en charge de la santé ou l'administration est possible sur prescription médicale.

<sup>2</sup> Recommandé jusqu'à 24 ans.

<sup>3</sup> Recommandé jusqu'à 26 ans.

<sup>4</sup> Recommandé à partir de 75 ans, ou 65 ans si pathologie respiratoire et/ou cardiaque.

<sup>5</sup> Exception pour laquelle le pharmacien peut prescrire et administrer chez toutes personnes de 5 ans et plus.

L’agence régionale de santé d’Ile de France, a publié une estimation du nombre de vaccinations réalisées contre le DTP en France en 2024. La part des vaccinations réalisées en officine a également été étudiée, près d’un an après la mise en application du décret.

Les résultats, résumés dans la figure 5, démontrent une nette augmentation de la vaccination en officine, passant de 21,4% en 2023 à 42,7% en 2024, soit presque le double (57). Cette évolution met en évidence le rôle important du pharmacien d’officine dans l’amélioration de la protection vaccinale.

| Tranches d’âges | Part des injections DTP réalisées en officine (en %) |      |
|-----------------|------------------------------------------------------|------|
|                 | 2024                                                 | 2023 |
| 11 ans et plus  | 37,3                                                 | -    |
| 16 ans et plus  | 42,7                                                 | 21,4 |

**Figure 5.** Part des injections DTP réalisées en officine, selon l’année, chez les 11 ans et plus et chez les 16 ans et plus, d’après Santé publique France (57)

Les pharmaciens cliniciens ont, au même titre que les pharmaciens d’officine, un rôle essentiel dans le suivi vaccinal des patients transplantés. En effet, avec un suivi régulier et personnalisé des patients, ils peuvent vérifier l’état vaccinal, contrôler la mise à jour des vaccinations, et le cas échéant, signaler les vaccinations manquantes ou à actualiser. Par ailleurs, leur intégration au sein d’une équipe pluridisciplinaire, incluant médecins prescripteurs, infirmiers de coordinations et autres professionnels de santé, facilite le suivi au travers d’une communication directe. Cette collaboration interprofessionnelle est un atout majeur pour garantir une couverture vaccinale optimale.

La mise à disposition d’outils adaptés demeure un élément clé pour assurer le bon suivi vaccinal, permettant de faciliter le travail des pharmaciens, d’établir un lien hôpital-officine nécessaire et de tracer et sécuriser la vaccination des patients dans ce contexte particulier de transplantation.

## b. Outils de suivi et coordination

La traçabilité vaccinale constitue un élément central du suivi vaccinal et repose sur divers outils permettant d'assurer la continuité et la fiabilité des informations. Traditionnellement, le carnet de santé demeure le support principal pour consigner les vaccinations effectuées, leurs dates, les spécialités et numéros de lot administrés. En complément, le dossier médical papier ou les logiciels de gestion des cabinets permettent de conserver ces informations dans un cadre médical. Les logiciels hospitaliers permettent également d'inclure ces informations. Plus récemment, la mise en place du carnet de vaccination électronique intégré à l'espace numérique « Mon espace santé » représente une avancée majeure. Accessible tant aux professionnels qu'aux patients, cet outil numérique favorise une traçabilité centralisée, consultable à tout moment, améliorant la communication entre les différents acteurs de santé (59). Le carnet de vaccination papier est également une option envisageable, il est proposé aux patients sans carnet de santé, il est disponible gratuitement en pharmacie ou *via* commande sur le site de Santé publique France (60).

Pour les pharmaciens, l'enregistrement des vaccinations réalisées peut être intégré dans les logiciels de gestion des officines. Par ailleurs, elles sont automatiquement renseignées dans « Mon espace santé » lorsqu'il est activé.

D'autres supports sont également disponibles, déployés hors du cadre public, à destination des professionnels et des patients, tel que la plateforme « mesvaccins.net », un carnet de vaccination numérique réalisé en lien avec l'ARS Nouvelle-Aquitaine.

## G. Importance de l'évolution du suivi vaccinal

De nombreuses études ont analysé les raisons pouvant altérer le suivi vaccinal des patients transplantés hépatiques. Du côté des patients, la méfiance vis-à-vis des vaccinations, de leurs effets indésirables et du risque de rejet de greffe ont été retrouvés (61). Un manque de connaissances très lourd puisque seulement 0,7% des patients TH sont correctement vaccinés, tout vaccins confondus (62).

Parmi les multiples facteurs contribuant à la faible vaccination des patients TH, le rôle des professionnels de santé, spécialistes ou non, accompagnant les patients pédiatriques a été

évalué. Des lacunes dans la connaissance du calendrier vaccinal et de la sécurité de la vaccination pré-greffe, le manque de coordination entre les équipes pour le suivi et le manque de dossier de vaccinations centralisé ont été mis en évidence (63). Rappelons que moins de la moitié des patients transplantés sont vaccinés pour la grippe en pré et post- transplantation alors que 69% des patients TH atteints d'une infection grippale nécessite une hospitalisation (64).

Ainsi, pour pallier ce déficit vaccinal, des spécialistes ont étudié des moyens qui permettraient d'obtenir de meilleurs taux de vaccination.

Des courriers de vaccinations personnalisés, adressés aux médecins traitants et/ ou aux patients, par l'équipe hospitalière, ont permis d'améliorer ce taux de +4%, reflétant la volonté d'une grande proportion de médecins généralistes (86,3%) à s'impliquer dans ce suivi (61).

Cette stratégie a permis d'accroître la connaissance du calendrier vaccinal, d'un professionnel non-spécialiste, et de coordonner les missions et le suivi entre professionnels.

L'utilisation d'outils digitaux, comme les calendriers vaccinaux numériques est également une solution envisagée afin de s'affranchir des lacunes précédemment citées tout en permettant aux patients de se responsabiliser (64).

Tout au long de cette revue de la littérature, nous avons pu mettre en évidence la complexité de la vaccination chez les patients transplantés hépatiques. En effet, le délai parfois court avant la greffe, les traitements immunosuppresseurs, ainsi que les conditions physiopathologiques propres à chaque patient, constituent autant de facteurs influençant la mise en œuvre d'une stratégie vaccinale optimale. La vaccination, bien qu'indispensable et reconnue comme moyen prophylactique essentiel pour protéger cette population vulnérable, demeure à ce jour insuffisante. De nombreuses pistes sont actuellement explorées afin d'améliorer ce statut vaccinal, que ce soit par l'optimisation des vaccins eux-mêmes, l'adaptation des stratégies vaccinales ou le renforcement du suivi des patients. Cette amélioration apparaît d'autant plus cruciale que l'immunité collective, autrefois garante d'une protection indirecte des individus les plus fragiles, tend à s'affaiblir.

La suite de cette thèse visera ainsi à évaluer le statut vaccinal pré-greffe des patients au CHRU de Tours, afin d'analyser le taux de couverture vaccinale et d'identifier les leviers potentiels d'amélioration de la prise en charge.

## II. Première étude « Évaluation de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques au moment de la greffe »

### 1. Matériel et méthode

#### A. Population

Tous les patients hospitalisés dans le service de Chirurgie Digestive Hépato-biliaire et Pancréatique et Transplantation Hépatique du CHRU de Tours, pour une transplantation hépatique ou le suivi de leur greffe, entre novembre 2024 et août 2025, ont été inclus dans cette étude. Les patients pour lesquels une conciliation médicamenteuse d'entrée ne pouvait être réalisée étaient exclus de l'étude.

#### B. Autorisation

Aucune autorisation, en dehors de celle du patient interrogé pour réaliser la conciliation médicamenteuse et évaluer son statut vaccinal n'a été nécessaire.

#### C. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était d'évaluer la couverture vaccinale des patients au moment de leur transplantation. Les critères de jugement secondaires étaient de déterminer, les liens

possibles entre les comorbidités associées du patient, son motif de greffe et son statut vaccinal. De plus, les différences sources d'obtention des statuts vaccinaux ont été recensées afin de déterminer les plus utilisées et analyser la fiabilité des données.

## D. Recueil des données

Les données ont été récoltées au travers de la réalisation d'une conciliation médicamenteuse à l'entrée, avec l'ajout d'un tableau spécifique concernant les statuts vaccinaux (Annexe 1).

Une conciliation est réalisée pour l'ensemble des patients intégrant le service de Chirurgie digestive hépato-biliaire et pancréatique - Transplantation hépatique. Elle est réalisée par des étudiants en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie, puis validée par l'interne en pharmacie ou le pharmacien rattaché à ce service. Elle a pour but de faire un bilan exhaustif des traitements du patient, et de son adhésion thérapeutique, afin d'assurer la continuité des traitements et limiter les erreurs médicamenteuses. Grâce à cette conciliation, les pharmaciens peuvent éventuellement optimiser les traitements dispensés à l'hôpital en tenant compte des antécédents du patients.

Ainsi, l'utilisation de cette conciliation pour déterminer le statut vaccinal des patients a permis un recueil des données rapide et accessible pour l'ensemble des patients du service. Les patients interrogés dans le cadre de cette étude étaient soit hospitalisés à la suite de leur greffe de foie (parfois de greffes combinées foie-rein), soit hospitalisés pour le suivi de leur greffe. Néanmoins, le recueil des données vaccinales concernait exclusivement les vaccinations réalisées avant la transplantation, correspondant au statut pré-greffe des patients. Les vaccins étudiés étaient : le vaccin contre l'hépatite B, l'hépatite A, le pneumocoque, le covid-19, la grippe saisonnière, le DTPc, le zona et la fièvre jaune. Les vaccins contre les infections invasives à méningocoques et à papillomavirus n'ont pas été intégrés dans cette étude du fait de leur recommandation récente de rattrapage à l'âge adulte. Pour chacun, les schémas vaccinaux ont été précisés afin de recenser les doses administrées et déterminer si le statut était à jour, incomplet, non applicable ou parfois, si le patient était considéré comme immunisé. Dans les résultats de l'étude, les patients présentant un statut « non applicable » ou « immunisé » ont été détaillés afin d'ajuster la couverture vaccinale et limiter tout type de biais.

Sept sources pouvaient être utilisées, comprenant le dossier patient partagé (DPP) correspondant au logiciel utilisé au CHRU de Tours, l'officine, le patient, le carnet vaccinal, le

dossier médical partagé (DMP), le médecin traitant et l'entourage. Chaque source utilisée pour déterminer le statut vaccinal du patient a été tracée afin d'évaluer la fiabilité des données.

La conciliation médicamenteuse a également permis d'identifier les traitements antihypertenseurs et antidiabétiques pris par les patients, afin de répertorier les comorbidités hypertension et diabète. Par ailleurs, un IMC (indice de masse corporelle) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> était retenu pour définir l'obésité.

Enfin, l'ensemble des données, à savoir, les statuts vaccinaux, les sources utilisées, le motif de transplantation et les comorbidités du patient ont été consignées anonymisées dans un fichier Excel pour conservation et analyse. Ce fichier Excel était accessible uniquement par les personnes en charge de l'étude.

## E. Statistique

Les résultats et le test statistique de Pearson ont été obtenus à l'aide d'un tableur Excel.

# 2. Résultat de l'étude

## A. Donnée démographique

Cent-vingt patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen de la population était de 60 ans. Parmi ces 120 patients, 75 ont bénéficié d'une transplantation hépatique au cours de la période de l'étude, tandis que 45 patients avaient été greffés antérieurement à sa mise en place et ont été inclus lors d'une hospitalisation pour le suivi de leur greffe.

Bien que ces 45 patients n'aient pas été greffés durant l'étude, 30 d'entre eux avaient été greffé au cours de l'année 2024 et 8 au cours de l'année 2023. Les 7 patients restants présentaient une greffe plus ancienne. Seuls leurs vaccinations réalisées avant greffe étaient ici prises en compte.

Les différents motifs de greffe, regroupés en 8 critères étaient les suivants (Tableau XII) :

- Auto-immunes : comprenant les cholangites sclérosantes primitives associées ou non à des cirrhoses biliaires (n=6) et les cirrhoses secondaires à une hépatite auto-immune (n=2) ;
- cirrhoses alcooliques : comprenant les motifs de greffe pour cirrhose alcoolique (n=18) et les cirrhoses alcooliques compliquées d'un CHC (n=20) ;
- cirrhoses mixtes et métaboliques : comprenant les cirrhoses mixtes alcooliques et métaboliques (n=12), ces cirrhoses compliquées d'un CHC (n=18) et les cirrhoses MASH associées à un cholangiocarcinome (n=3) ;
- hépatites fulminantes : comprenant les hépatites aiguës d'origine alcoolique (n=6) et une insuffisance hépatique aiguë après infection par le virus de l'hépatite B (n=1) ;
- polykystose : comprenant tous les patients greffés pour ce motif (n=6) ;
- cancer sur foie sain : comprenant les cholangiocarcinomes hilaires (n=2), les cholangiocarcinomes associés à diverses pathologies (n=2) et un insulinome ;
- cirrhoses virales : comprenant toutes les cirrhoses associées à une origine virale, soit liées au virus de l'hépatite C (n=12) dont 5 associées à une cirrhose alcoolique, soit au virus de l'hépatite B (n=4) dont 2 associées à une cirrhose métabolique, mais également d'origine mixte hépatite B et C (n=2) ;
- autres : divers motifs, comme mucoviscidose (n=1), cirrhose vasculaire (n=2), syndrome de Budd Chiari (n=1) et syndrome de Caroli (n=1).

**Tableau XII.** Proportion de patient, en nombre et en pourcentage, selon le motif de greffe

| <b>Motif de greffe</b>        | <b>Nombre de patient<br/>(n)</b> | <b>Proportion de patients<br/>(%)</b> |
|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
| Auto-immune                   | 8                                | 6,7%                                  |
| Cirrhose alcoolique           | 38                               | 31,7%                                 |
| Cirrhose mixte et métabolique | 33                               | 27,5%                                 |
| Hépatite fulminante           | 7                                | 5,7%                                  |
| Polykystose                   | 6                                | 5,0%                                  |
| Cancer sur foie sain          | 5                                | 4,2%                                  |
| Cirrhose virale               | 18                               | 15,0%                                 |
| Autres                        | 5                                | 4,2%                                  |

Bien qu'une distinction entre la cirrhose « alcoolique » et « mixte et métabolique » ait été réalisée, il est à noter que 30 des cirrheses incluses dans la catégorie « mixte et métabolique » présentaient également une composante alcoolique pouvant prédominer sur l'origine métabolique retenue. Cette distinction a néanmoins été réalisée afin d'analyser séparément les statuts vaccinaux des patients présentant une MASH, permettant ainsi une comparaison avec un groupe de patients greffés exclusivement pour une étiologie alcoolique. Il convient toutefois de noter qu'au total, 68 patients, soit 57% de la population totale étudiée, présentaient une composante alcoolique parmi les motifs de greffe.

Les comorbidités comptabilisées associées aux patients étaient le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et l'obésité. Le nombre moyen de comorbidités par patient était de 0,86, soit environ 1 comorbidité par patient. Vingt-sept virgule cinq pourcent (27,5%) des patients étaient diabétiques, 32,5% des patients souffraient d'hypertension artérielle et 26,6% des patients étaient déclarés obèses.

## **B. Organisation du recueil d'information**

Les sources disponibles étaient au nombre de 7, parmi elles : le dossier patient partagé (DPP), le patient, l'officine, le carnet vaccinal, le dossier médical partagé (DMP), le médecin traitant et l'entourage.

Le DPP a été consulté pour tous les patients de l'étude (100%). Le patient et l'officine étaient les deux autres sources les plus utilisées, 65% et 45,8% respectivement.

Le carnet vaccinal représentait 24,2% des sources utilisées, le DMP 18,3%. Le médecin traitant et l'entourage représentaient chacun moins de 1% des sources.

En moyenne, pour chaque patient, plus de deux sources (2,5) ont été consultées (tableau XIII).

**Tableau XIII.** Nombre de patients en fonction du nombre de sources cumulées

| Nombre de patients | Nombre de sources cumulées |
|--------------------|----------------------------|
| 22                 | 1                          |
| 38                 | 2                          |
| 37                 | 3                          |
| 21                 | 4                          |
| 1                  | 5                          |
| 1                  | 6                          |

Une corrélation positive et statistiquement significative, mesurée par le test de Pearson, était observée entre le nombre de sources consultées et le score vaccinal ( $r = 0,31$ ) ;  $p < 0,001$ ).

## C. Évaluation de la couverture vaccinale

### a. Taux de couverture globale

#### i. Évaluation de la population totale de l'étude

Le taux de couverture vaccinale global est défini par une vaccination effectuée conformément aux recommandations du calendrier vaccinal (Tableau XIV). Les patients à jour de leurs vaccinations présentaient un schéma complet avant la greffe. Les immunisations naturelles (hépatites A, B) étaient également prises en compte et comptabilisées comme à jour dans les statuts vaccinaux.

**Tableau XIV.** Proportion de patient, en pourcentage, à jour de leurs vaccinations en fonction des différents vaccins évalués

| <b>Vaccin</b> | <b>Couverture vaccinale globale</b> |
|---------------|-------------------------------------|
| Hépatite A    | 58,7 %                              |
| Hépatite B    | 50,4 %                              |
| Pneumocoque   | 45,5 %                              |
| Grippe        | 18,2 %                              |
| Covid-19      | 19,8 %                              |
| DTPc          | 59,5 %                              |
| Zona          | 1,7 %                               |
| Fièvre jaune  | 8,3 %                               |

Les taux de couverture vaccinale les plus importants concernaient les vaccins contre l'hépatite A (58,7%), le DTPc (59,5%), l'hépatite B (50,4%) et le pneumocoque (45,5%). Les vaccins contre la grippe (18,2%), le covid-19 (19,8%), le zona (1,7%) et la fièvre jaune (8,3%), présentaient des taux inférieurs.

Aucun vaccin n'atteignait un taux de couverture supérieur à 60% et aucun patient ne présentait un schéma vaccinal à jour de toutes les vaccinations, même à l'exclusion des vaccins contre le zona et la fièvre jaune.

Le score vaccinal moyen était de 2,6, correspondant à environ trois vaccinations à jour parmi les huit évaluées. Après exclusion de la vaccination contre la fièvre jaune, vaccin recommandé uniquement chez les voyageurs, le score vaccinal moyen restait inchangé (2,6 vaccins à jour en moyenne sur 7).

La répartition du nombre de vaccins à jour montrait que 64 patients (53,3%) présentaient au moins trois vaccinations à jour, 47 patients (39,2%) en présentaient au moins quatre et 16 patients (13,3%) en présentaient au moins cinq. Treize patients (10,8%) ne présentaient aucune vaccination à jour.

ii. *Évaluation selon le mode d'inclusion des patients*

Afin d'évaluer l'impact potentiel de l'inclusion des patients recrutés lors du suivi de leur greffe sur les résultats globaux, une comparaison des couvertures vaccinales pré-greffe a été réalisée entre les patients inclus au moment de la transplantation et ceux inclus secondairement au cours du suivi post-greffe (Tableau XV.).

**Tableau XV.** Comparaison des taux de couverture vaccinale pré-greffe selon le mode d'inclusion des patients dans l'étude

| <b>Vaccin</b> | <b>Patients inclus<br/>lors de la greffe<br/>n= 75<br/>(%)</b> | <b>Patients inclus lors<br/>du suivi post-greffe<br/>n= 45<br/>(%)</b> | <b>Couverture<br/>vaccinale globale<br/>n=120<br/>(%)</b> |
|---------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Hépatite A    | 66,7%                                                          | 48,9%                                                                  | 58,7%                                                     |
| Hépatite B    | 53,3%                                                          | 46,7%                                                                  | 50,4%                                                     |
| Pneumocoque   | 42,7%                                                          | 51,1%                                                                  | 45,5%                                                     |
| Grippe        | 29,3%                                                          | 0%                                                                     | 18,2%                                                     |
| COVID-19      | 28,0%                                                          | 6,7%                                                                   | 19,8%                                                     |
| DTPC          | 57,3%                                                          | 64,4%                                                                  | 59,5%                                                     |
| Zona          | 2,7%                                                           | 0%                                                                     | 1,7%                                                      |
| Fièvre jaune  | 8,0%                                                           | 8,9%                                                                   | 8,3%                                                      |

Aucune différence majeure de profil vaccinal n'a été retrouvée lors de la comparaison des différentes couvertures vaccinales. Cependant, des couvertures vaccinales plus faibles pour les vaccinations saisonnières contre la grippe et le covid-19 ont été mises en évidence chez les patients inclus lors d'un suivi. Cette différence était associée à une augmentation du statut « non applicable » pour ces vaccinations, passant respectivement de 13,5% et 13,2% pour la grippe et le covid-19 chez les patients inclus lors de la greffe à 60% et 42,8% chez les patients inclus lors d'un suivi (Annexe 2).

La couverture vaccinale globale restait comparable à celles retrouvées dans chacun des deux groupes pris séparément, permettant une analyse sur une cohorte plus importante.

b. Taux de couverture vaccinale en fonction des différents facteurs analysés

i. *Couverture vaccinale ajustée en fonction des statuts « non applicable » et « immunisé »*

Les statuts « non applicable » (NA) concernaient les patients pour lesquels les recommandations vaccinales n'étaient pas adaptées aux conditions actuelles des patients. Cela concernait principalement les vaccins contre la grippe et le covid-19, tous deux des vaccins saisonniers pour lesquels le délai n'était pas compatible avec la prise en charge des patients.

De plus, les patients immunisés contre l'hépatite A (n=42) et l'hépatite B (n=4) ne sont pas non plus concernés par les recommandations vaccinales de ces mêmes vaccins. Bien qu'ils soient considérés comme protégés et donc comptabilisés comme « à jour », cette protection ne relève pas d'une stratégie vaccinale, ainsi, leur inclusion aurait conduit à une surestimation de la couverture vaccinale.

L'exclusion de ces patients non éligibles à certaines recommandations a entraîné une modification des résultats de couverture vaccinale. Cet impact était notable pour les vaccins saisonniers (grippe et covid-19) avec une augmentation du pourcentage de patients à jour compris entre +4 à +6 points et très important pour le vaccin contre l'hépatite A (presque 20 points) (Tableau XVI).

**Tableau XVI.** Taux de couverture vaccinale globale et couverture vaccinale excluant les patients à statut « non applicable » et « immunisé » en fonction des vaccins étudiés

| Vaccin     | Couverture vaccinale globale (%) | Couverture ajustée avec exclusion « NA » et « immunisé » (%) |
|------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Hépatite A | 58,7%                            | 38,5%                                                        |
| Hépatite B | 50,4 %                           | 49,1 %                                                       |
| Grippe     | 18,2 %                           | 24,4 %                                                       |
| COVID-19   | 19,8 %                           | 24,2 %                                                       |

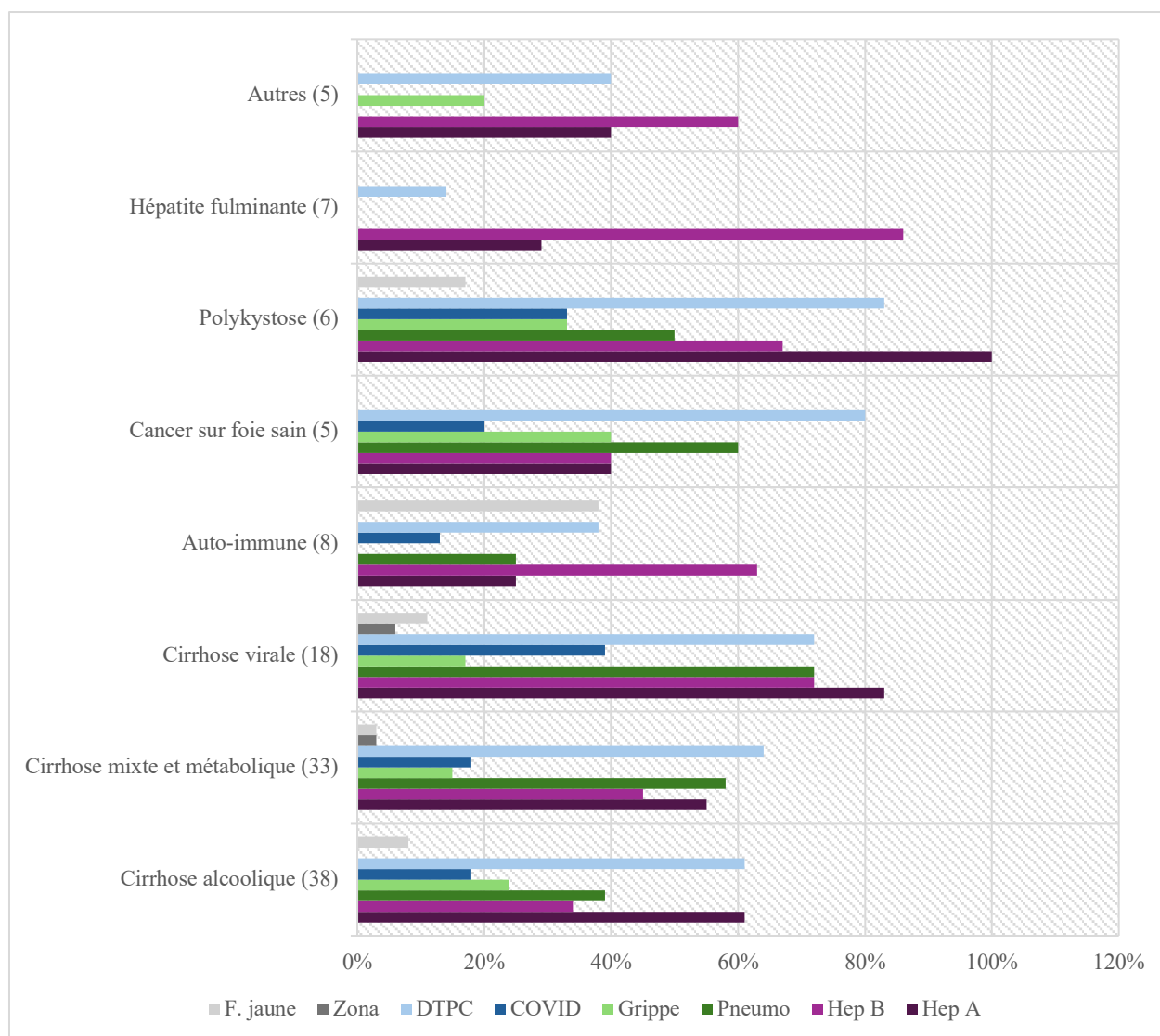
ii. *En fonction du motif de greffe*

Le taux de couverture vaccinal variait selon le motif de transplantation, notamment pour l'hépatite B, l'hépatite A et le pneumocoque. Les patients transplantés pour cirrhose alcoolique présentaient des taux de vaccination plus faibles que les patients d'étiologie virale. Par ailleurs, les patients transplantés pour cirrhose alcoolique présentaient une couverture vaccinale relativement similaire à celle des patients transplantés pour cirrhose mixte et métabolique, bien qu'une tendance à une moindre vaccination contre le pneumocoque et l'hépatite B ait été observée.

Les patients transplantés pour hépatite fulminante étaient peu vaccinés : un seul des sept patients inclus pour ce motif était vacciné contre le DTPc. En revanche, pour les autres vaccins recensés, à savoir ceux contre les hépatites A et B, les patients comptabilisés apparaissaient immunisés.

Les patients transplantés pour polykystose présentaient les taux de vaccination les plus importants contre l'hépatite A (100%) et le DTPc (83%). Les patients transplantés pour cancer sur foie sain présentaient également une large couverture vaccinale contre le DTPc (80%).

Les vaccins, covid-19 et grippe, présentaient des taux faibles dans chacun des groupes (figure 6.).



**Figure 6.** Graphique représentant en pourcentage la couverture vaccinale en fonction du motif de greffe

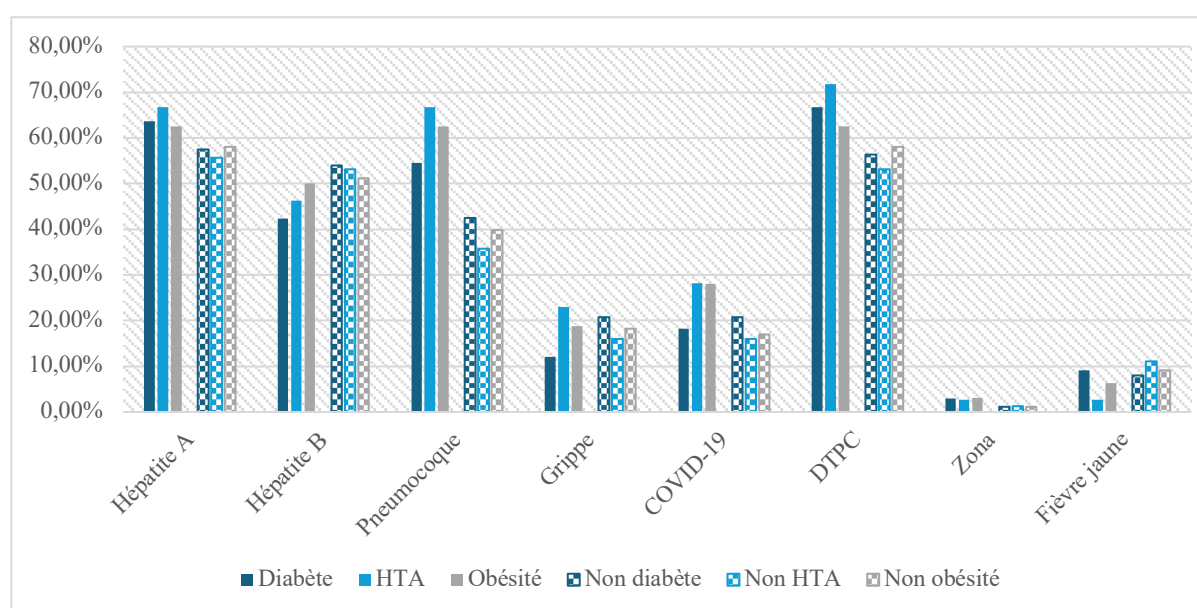
Une comparaison complémentaire regroupant les patients transplantés pour cirrhose alcoolique et ceux transplantés pour cirrhose mixte et métabolique a également été réalisée. Dans cette analyse combinée, représentant 71 patients, les écarts de couverture vaccinale observés avec les patients transplantés pour une étiologie virale apparaissaient encore plus marqués. Toutefois, les tendances observées restaient similaires à celle présentée lors de cette analyse séparée des motifs de greffe (Annexe 3).

### iii. En fonction des comorbidités associées

Le score vaccinal moyen en fonction des comorbidités était :

- 2,6 vaccins à jour en moyenne chez le diabétique, résultat égal à celui du non-diabétique ;
- 3,1 vaccins à jour en moyenne chez le patient souffrant d'HTA contre 2,4 vaccins chez le patient n'en souffrant pas ;
- 2,9 vaccins à jour en moyenne chez le patient obèse contre 2,6 vaccins chez le patient non catégorisé obèse.

Les patients souffrants de comorbidités étaient en moyenne mieux vaccinés contre le pneumocoque que ceux sans comorbidités (Figure 7). Plus précisément, les patients hypertendus étaient davantage à jour (67% d'entre eux) dans leur vaccination contre le pneumocoque par rapport aux patients non hypertendus (seulement 36% à jour).



**Figure 7.** Représentant la couverture vaccinale par vaccin chez les patients souffrant de comorbidités et chez ceux n'en souffrant pas.

## D. Évaluation des justifications de non à jour

Pour recueillir les principaux statuts vaccinaux et justifier la classification « pas à jour », les catégories « schéma incomplet », « non vacciné », « non applicable » et « inconnu » ont été utilisées (Tableau XVII). Certaines exceptions ont été relevées, comme pour les vaccins contre les hépatites pour qui, même avec un schéma complet, les patients demeuraient non à jour en fonction de leur résultats sérologiques (définis comme non répondeurs).

**Tableau XVII.** Résultats des justifications des statuts « non à jour », en nombre de réponses, en fonction des vaccins

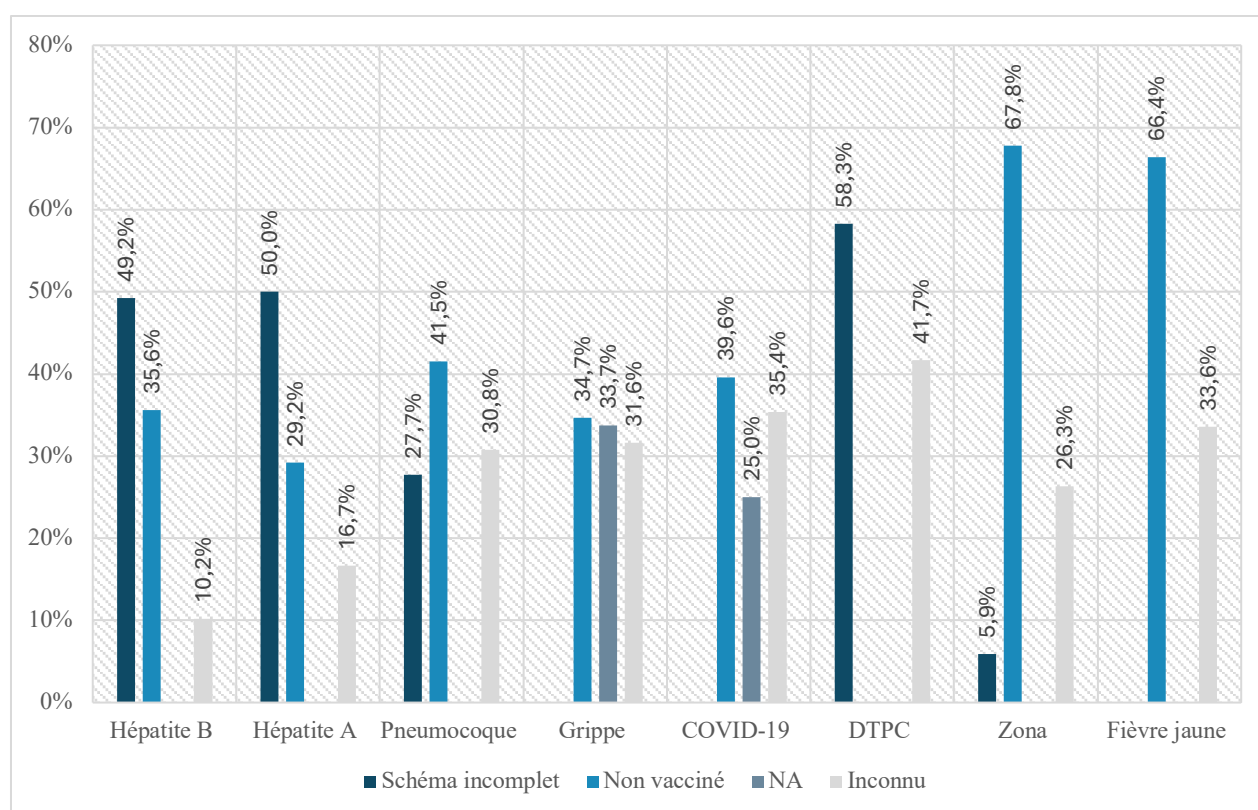
| <b>Vaccin</b>       | <b>Schéma incomplet<br/>n (%)</b> | <b>Non vacciné<br/>n (%)</b> | <b>Non applicable<br/>n (%)</b> | <b>Inconnu<br/>n (%)</b> | <b>Non répondeurs<br/>n (%)</b> | <b>Total non à jour<br/>n</b> |
|---------------------|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Hépatite B</b>   | <b>29</b><br>(49,2%)              | <b>21</b><br>(35,6%)         |                                 | <b>6</b><br>(10,2%)      | <b>3</b><br>(5,08%)             | 59                            |
| <b>Hépatite A</b>   | <b>24</b><br>(49,0%)              | <b>14</b><br>(28,6%)         |                                 | <b>8</b><br>(16,3%)      | <b>2</b><br>(4,17%)             | 48                            |
| <b>Pneumocoque</b>  | <b>18</b><br>(27,7%)              | <b>27</b><br>(41,5%)         |                                 | <b>20</b><br>(30,8%)     |                                 | 65                            |
| <b>Grippe</b>       |                                   | <b>34</b><br>(34,7%)         | <b>33</b><br>(33,7%)            | <b>31</b><br>(31,6%)     |                                 | 98                            |
| <b>COVID-19</b>     |                                   | <b>38</b><br>(39,6%)         | <b>24</b><br>(25,0%)            | <b>34</b><br>(35,4%)     |                                 | 96                            |
| <b>DTPC</b>         | <b>28</b><br>(58,3%)              |                              |                                 | <b>20</b><br>(41,7%)     |                                 | 48                            |
| <b>Zona</b>         | <b>7</b><br>(5,9%)                | <b>80</b><br>(67,8%)         |                                 | <b>31</b><br>(26,3%)     |                                 | 118                           |
| <b>Fièvre jaune</b> |                                   | <b>73</b><br>(66,4%)         |                                 | <b>37</b><br>(33,6%)     |                                 | 110                           |

Les schémas incomplets sont majoritaires pour les vaccinations contre les hépatites A, B et le DTPc. La non-vaccination est largement majoritaire pour les vaccins contre le zona et la fièvre

jaune. Seuls les vaccins contre le covid-19 et la grippe, du fait de leur caractère saisonnier, présentaient les statuts « non applicable », en proportion équivalente aux autres justifications.

Ces données permettent d'estimer, pour les vaccins à schéma long, la proportion de patients ayant reçu au moins une injection, soit 81.7% des patients pour l'hépatite A et 77.5% pour l'hépatite B.

Pour chaque vaccin, une proportion de statuts inconnus est à noter (Tableau XVII et figure 8).



**Figure 8.** Justifications en pourcentage des statuts non à jour pour les huit vaccins à l'étude

### 3. Discussion

Notre étude met en évidence une couverture vaccinale globalement insuffisante chez les patients au moment de leur transplantation hépatique. Aucun des huit vaccins évalués n'atteignait un taux de couverture supérieur à 60% et le score vaccinal moyen était de 2,6 vaccins à jour sur les sept recommandés étudiés (hors fièvre jaune). Ce constat traduit une mise à jour vaccinale incomplète, alors même que la vaccination en amont de la greffe hépatique permet d'améliorer la protection des patients en post-transplantation.

Les vaccins saisonniers, notamment la grippe (24,4%) et le covid-19 (24,2%), présentaient des couvertures faibles. Ce résultat s'explique en partie par la temporalité commune entre le début de l'étude et celui des campagnes vaccinales. En effet, l'étude a débuté en octobre 2024, au moment du lancement de la campagne vaccinale hivernale, laissant un délai limité aux patients pour être vaccinés avant leur transplantation. Ce contexte explique également la proportion importante de statut « non applicable » pour ces vaccins. Par ailleurs, les patients greffés durant la période estivale de 2025, n'étaient pas non plus évalués sur la campagne précédente. De plus, le choix de prioriser certaines vaccinations, au détriment des rappels annuels peut également contribuer à expliquer ces faibles taux.

La couverture vaccinale contre le zona, présente elle-aussi un taux très insuffisant (1,7%). Cette observation peut s'expliquer par la commercialisation récente du Shingrix®. En effet, intégré dans le calendrier vaccinal en mars 2024 et remboursé moins d'un an avant le début de l'étude, le vaccin était encore peu diffusé au moment du recueil des données. Ce résultat souligne l'importance du rôle du prescripteur dans la mise en pratique des nouvelles recommandations vaccinales.

La couverture vaccinale contre la fièvre jaune, bien que supérieure à celle observée pour le zona, reste faible (8,3%). Elle s'explique toutefois par le caractère non systématique de cette vaccination, indiquée uniquement en cas de séjour dans certaines zones endémiques. De plus, en raison de sa nature, son administration nécessite un délai minimal de quatre semaines avant la transplantation, ce qui limite son intégration dans le parcours vaccinal pré-greffe, en particulier chez les patients devant être greffé en urgence.

L'étude Vaccir, menée en 2023 dans 17 hôpitaux français, a évalué la couverture vaccinale des patients atteints de cirrhose (15). La récolte de ces données a eu lieu à deux reprises : au moment du diagnostic de cirrhose et à plus de 6 mois (comprenant uniquement les vaccinations *de novo*) (tableau XVIII).

**Tableau XVIII.** Comparaison des couvertures vaccinales entre l'étude Vaccir (15), évaluées au diagnostic de cirrhose puis à plus de 6 mois du diagnostic, et celle observées dans notre étude

| <b>Vaccin</b>       | <b>Couverture vaccinale des patients du CHRU de Tours au moment de leur TH (%)</b> | <b>Couverture vaccinale du cirrhotique à son diagnostic, étude Vaccir (%)</b> | <b>Couverture vaccinale du cirrhotique à 6 mois de son diagnostic (vaccination <i>de novo</i>), étude Vaccir (%)</b> |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hépatite A</b>   | 58,7 %                                                                             | 3%                                                                            | 6%                                                                                                                   |
| <b>Hépatite B</b>   | 50,4 %                                                                             | 12%                                                                           | 10%                                                                                                                  |
| <b>Pneumocoque</b>  | 45,5 %                                                                             | 4%                                                                            | 19%                                                                                                                  |
| <b>Grippe</b>       | 24,4 %*                                                                            | 22%                                                                           | 69%                                                                                                                  |
| <b>COVID-19</b>     | 24,2 %*                                                                            |                                                                               | 94%                                                                                                                  |
| <b>DTPC</b>         | 58,7 %                                                                             | 51%                                                                           | 38%                                                                                                                  |
| <b>Zona</b>         | 1,7 %                                                                              |                                                                               |                                                                                                                      |
| <b>Fièvre jaune</b> | 8,3 %                                                                              |                                                                               |                                                                                                                      |

\*(taux de couverture ajusté, avec exclusion des NA) voir tableau XV.

La comparaison avec l'étude Vaccir met en évidence des écarts importants de couverture vaccinale. Pour les vaccins contre l'hépatite A, l'hépatite B et le pneumocoque, les taux observés chez les patients cirrhotiques sont nettement inférieurs à ceux de notre cohorte pré-greffe. Alors que, les vaccinations comptabilisées dans l'étude Vaccir incluaient les schémas incomplets : 50% de schéma incomplet à 6 mois sont à noter pour l'hépatite B. Les coordonnateurs de l'étude Vaccir soulignent que la principale cause de non-vaccination est l'absence de prescription médicale, suggérant que ces faibles taux relèvent davantage d'un défaut organisationnel que d'un refus vaccinal des patients. Ce point permet de mettre avant,

au vu des résultats supérieurs, les mesures mises en place au CHRU de Tours, dans la prise en charge vaccinale des patients en attente de greffe.

A l'inverse, les couvertures vaccinales contre la grippe et le covid-19 à 6 mois du diagnostic, étaient nettement supérieures dans l'étude Vaccir (respectivement 69% et 94%) à celle de notre cohorte (24% pour la grippe et le covid-19). Cette différence s'explique probablement par la mise en place de campagne nationales intensives à la date de cette étude et d'un accès simplifié aux vaccins. L'étude elle-même précise que la couverture est satisfaisante pour ces deux vaccins en raison d'une forte incitation des autorités sanitaires. Ces données illustrent l'impact majeur des politiques de santé publique sur l'adhésion vaccinale.

Une étude Allemande récente, a évalué le statut vaccinal pré-transplantation des patients receveurs majoritairement d'une greffe hépatique, mais également de greffes rénales, pancréatiques et combinées. Le statut vaccinal pré-greffe a été analysé à partir du carnet de vaccination des patients, environ cinq ans après leur transplantation (65) (tableau XIX.).

**Tableau XIX.** Comparaison de la part des vaccinations administrées en pré-transplantation observées dans l'étude de Remane Y. (65) et notre couverture vaccinale. Pour l'étude de Remane Y., seuls les rappels vaccinaux « booster » (DTPc, pneumocoque, covid-19 et grippe) ont été pris en compte afin d'obtenir des résultats comparables

| <b>Vaccin</b>       | <b>Couverture vaccinale des patients<br/>du CHRU de Tours<br/>(%)</b> | <b>Part des vaccinations réalisées en<br/>pré-transplantation dans l'étude<br/>de Remane Y. Figure 1<br/>(%)</b> |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hépatite A</b>   | 58,7 %                                                                | 76%                                                                                                              |
| <b>Hépatite B</b>   | 50,4 %                                                                | 84%                                                                                                              |
| <b>Pneumocoque</b>  | 45,5 %                                                                | 37%                                                                                                              |
| <b>Grippe</b>       | 24,4 %                                                                | 23%                                                                                                              |
| <b>COVID-19</b>     | 24,2 %                                                                | 28%                                                                                                              |
| <b>DTPC</b>         | 59,5 %                                                                | 41-62%                                                                                                           |
| <b>Zona</b>         | 1,7 %                                                                 | 28%                                                                                                              |
| <b>Fièvre jaune</b> | 8,3 %                                                                 |                                                                                                                  |

Les données de Remande et *al.* ne renseignent pas la couverture vaccinale globale, mais la proportion des vaccinations réalisées avant la transplantation parmi les patients vaccinés. Ainsi, 76% des vaccinations contre l'hépatite A et 84% de celles contre l'hépatite B avaient été réalisées en pré-greffe. Cette tendance apparaît cohérente avec nos résultats, puisque plus de la moitié des patients de notre cohorte étaient également à jour avant la transplantation.

Nos taux de couverture vaccinale contre la grippe et le covid-19 sont proches de ceux rapportés par Remane et *al.* et correspondent aux rappels effectués lors de la campagne vaccinale 2023-2024. En effet, les proportions de vaccinations pré-greffe rapportées à l'ensemble des patients vaccinés de leur cohorte, correspondent à des couvertures vaccinales d'environ 11% pour la grippe (57 patients vaccinés sur 115) et 7% pour le covid-19 (27/105). Cette comparaison renforce l'hypothèse selon laquelle la forte couverture vaccinale observée dans l'étude Vaccir était liée à l'importance des campagnes nationales de vaccination.

A l'inverse, la vaccination contre le zona apparaît nettement moins fréquente dans notre cohorte.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que nos données sont globalement représentatives de la population en attente de transplantation.

De plus, l'analyse des justifications de non-mise à jour permet d'aller au-delà du simple constat de couverture insuffisante. Tout d'abord, l'élément central mis en évidence est un défaut d'achèvement des schéma vaccinaux. Il prédominait pour les vaccins nécessitant plusieurs doses, notamment les hépatites A et B, pour lesquels les schémas incomplets représentaient près de la moitié des statuts non à jour. Ces résultats suggèrent que l'initiation vaccinale est souvent réalisée mais que la finalisation des rappels reste insuffisante. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces schémas incomplets. Le principal est le délai limité avant la transplantation, parfois incompatible avec des schémas vaccinaux longs : environ six mois sont nécessaires pour obtenir un schéma complet contre l'hépatite B chez un patient naïf de toute vaccination. D'autres facteurs, propres aux patients peuvent également rentrer en jeu, comme un éloignement du suivi médical et vaccinal.

Cette difficulté de complétion est également rapportée dans l'étude de Hanna et *al.* (66), où, malgré la mise en place d'une consultation infectiologique dédiée, seuls 29% des candidats à

la transplantation recevaient au moins une dose de l'ensemble des vaccins recommandés dans les 6 mois qui suivaient cette consultation.

Nos données montrent que la majorité des patients candidats à la transplantation à Tours, et éligibles à la vaccination contre les hépatites, avait reçu au moins une dose du vaccin : 72% pour l'hépatite A et 77% pour l'hépatite B. Ces données confirment que la problématique réside davantage dans la poursuite du schéma que dans son initiation puisque seulement 38,5% des patients pour l'hépatite A et 49,1% des patients pour l'hépatite B sont allés au bout du schéma vaccinal avant la transplantation.

Concernant le pneumocoque et le DTPc, malgré des couvertures respectives de 45,5% et 59,5%, un défaut de réalisation des rappels persiste. En effet, les schémas incomplets du DTPc traduisent des rappels non effectués. Tandis que pour le pneumocoque, les statuts non à jour s'expliquent par des schémas incomplets, en lien avec l'évolution des recommandations avec le vaccin Prevenar20® mais aussi par un défaut d'initiation vaccinal (41,5% sont non vaccinés parmi les patients non à jour).

Un défaut d'initiation vaccinale, est également observé, pour le zona. La majorité des patients n'avait reçu aucune dose, ce qui interroge sur l'intégration des recommandations récentes dans les pratiques. A l'inverse, pour la fièvre jaune, l'absence de vaccination chez une majorité de patients ne constitue pas un défaut de prise en charge mais représente l'absence d'indication. L'étude américaine (66) souligne également que certains vaccins, bien que recommandés, restent moins intégrés en pratique en raison d'un manque de familiarités des prescripteurs avec les recommandations spécifiques pré-greffe et d'une priorisation implicite des vaccins perçus comme plus urgents. Dans notre contexte, la mise sur le marché récente des vaccins Shingrix® et Prevenar20® peut expliquer une moindre familiarité des prescripteurs avec ces vaccins, soulignant l'intérêt des consultations spécialisées.

Enfin, une proportion non négligeable de statut « inconnu » était observée, notamment pour les vaccins contre le pneumocoque, la grippe et le covid-19. Cette situation met en évidence une problématique de traçabilité et de recueil des informations plutôt qu'un défaut vaccinal avéré. Hanna et *al.* insiste également sur les limites liées à l'accès aux registres vaccinaux et à la coordination interprofessionnelle, suggérant que l'insuffisance vaccinale observée dans certaines cohortes pourrait être en partie surestimée en l'absence de données consolidées (66).

Au total, la couverture vaccinale observée dans notre cohorte, représentative de celle décrite en population pré-greffe atteint en moyenne 40% (hors vaccin contre le zona, d'intégration récente, et fièvre jaune, non indiqué systématiquement). Bien que ce niveau reste inférieur aux recommandations, il apparaît relativement satisfaisant au regard des contraintes propres au parcours pré-greffe, notamment le délai limité et le nombre important de vaccinations à réaliser. En intégrant les patients ayant initié leur schéma vaccinal, les taux s'élèvent à environ 70% pour les vaccins contre les hépatites. Ces résultats suggèrent que, pour la majorité des patients, le parcours vaccinal est engagé mais reste incomplet. Seule une minorité ne présente aucun vaccin à jour (11%). Enfin, d'autres facteurs doivent également être pris en compte dans l'analyse de ces résultats, comme la qualité de la traçabilité afin d'appréhender plus fidèlement le niveau de protection de cette population.

Dans ce contexte, parmi les différents facteurs étudiés susceptibles d'influencer la couverture vaccinale, le motif de greffe des patients semblait associé à certaines variations. Les patients transplantés pour une étiologie virale présentaient globalement des taux de vaccination plus élevés que ceux atteints de cirrhose alcoolique. En effet, la couverture vaccinale contre le pneumocoque était plus importante chez les patients d'étiologies virales (88%), que chez ceux présentant une origine alcoolique (59%), mais également supérieur à celle observée pour les autres indications de greffe. De plus, les étiologies virales présentaient les taux les plus élevés de vaccinations contre le covid-19 (39%) et contre le zona (6%), ce dernier n'étant comparable qu'à celui observés dans les cirrhes mixtes (3%).

Toutefois, les résultats concernant les vaccinations contre les hépatites A et B chez les patients greffés de cirrhose virale, doivent être interprété avec nuance, ces patients étant majoritairement déjà immunisés ou ayant pu bénéficier d'une immunoprophylaxie par immunoglobulines.

Ces différences observées, pourraient s'expliquer par un suivi hépatologique plus régulier ainsi qu'à une sensibilisation accrue aux risques infectieux chez les patients atteints de pathologies virales. A l'inverse, les patients atteints de cirrhose alcoolique pourraient présenter des inégalités socio-économiques plus marquées, comme décrit dans une étude danoise récente (67), facteurs associés à une plus faible adhérence vaccinale (66).

Cette interprétation présente toutefois certaines limites : les patients présentant une étiologie virale peuvent également être concernés par des inégalités socio-économiques, et le faible effectif de ce sous-groupe dans notre cohorte (n=18) doit être pris en compte.

De plus, à ce jour, aucune étude n'a mis en lien le motif de greffe comme facteur influençant la couverture vaccinale. Néanmoins, celui-ci pourrait également jouer un rôle indirect, en influençant le délai entre le diagnostic et la greffe. Ce facteur apparaît déterminant, en effet, les patients transplantés pour hépatite fulminante présentent le plus faible nombre de vaccins recensés, avec seulement l'hépatite A (majoritairement liée à une immunité pré-existante), l'hépatite B et le DTPc. Ces résultats confirment que la temporalité du parcours de soin constitue un déterminant majeur de la couverture vaccinale, avec, pour ces patients, une fenêtre vaccinale réduite à inexistante en fonction du motif de greffe.

Le temps correspond d'ailleurs à une contrainte majeure identifiée dans la littérature. D'après Tanaka et *al.* (68) plus de 60% des centres de transplantation disent manquer de temps avant la transplantation pour vacciner les patients. Ce constat est nécessaire pour comprendre comment et pourquoi la couverture vaccinale est inférieure aux recommandations et évoquer des pistes d'améliorations. Le nombre élevé de vaccinations à réaliser est également une difficulté recensée (68), cela pourrait justifier la priorisation de certains vaccins à d'autres et influencer la couverture vaccinale.

Le nombre de comorbidités ne semble pas être un facteur corrélé au score vaccinal. Cependant, certaines associations ont été observées. Les patients hypertendus et souffrant d'obésité présentaient ici, une meilleure couverture contre le pneumocoque (67% et 62,5% respectivement) par rapport aux patients non hypertendus ou non obèses (36% et 39,8% respectivement). Cette différence pourrait refléter un suivi médical plus régulier.

L'accès aux données vaccinales est un autre facteur clé influençant la couverture des patients. En effet, notre étude a mis en évidence un nombre moyen de 2,5 sources nécessaires pour déterminer le statut vaccinal d'un patient. Cette manœuvre, prouve la fragmentation des informations et la difficulté pour le professionnel de santé de déterminer avec certitude les vaccinations à jour, en cours et à réaliser. Le patient et la pharmacie sont les deux principales sources après la consultation du DPP.

Une corrélation positive et significative était observée entre le nombre de sources consultées et le score vaccinale. Ce résultat ne traduit pas nécessairement une meilleure vaccination chez ces patients, mais plutôt l'impact de plusieurs sources sur la connaissance du statut vaccinal. En effet, plus le nombre de sources consultées est important, plus le score vaccinal apparaît

important, ce qui suggère que la multiplication des sources permet une identification plus complète des vaccinations effectuées par le patient. En définitive, cela suggère que la couverture vaccinale pourrait être sous-estimée lorsque le recueil repose uniquement sur une seule source. Ces éléments soulignent l'importance d'un regroupement des données afin de faciliter leur accès et optimiser la prise en charge des patients.

En conclusion, cette étude met en évidence des limites structurelles importantes : des contraintes temporelles liées à la greffe, la complexité des schémas vaccinaux et une priorisation implicite de certains vaccins. A cela, s'ajoutent des difficultés de traçabilité, susceptibles d'entraîner une sous-estimation du statut vaccinal réel et de complexifier la prise de décision médicale ainsi que la coordination entre les professionnels de santé. Par ailleurs, les différences de couvertures vaccinales selon les profils de patients suggèrent l'existence d'inégalité d'accès ou de suivi. La fenêtre vaccinale des patients pré-greffe apparaît également déterminante.

Ainsi, au-delà du constat de couverture insuffisante, cette étude interroge l'organisation actuelle du parcours vaccinal pré-transplantation. Bien que les mesures mises en place au CHRU de Tours, permettent une initiation vaccinale relativement satisfaisante, l'étude souligne la nécessité d'optimiser les stratégies existantes. Une anticipation plus précoce de la vaccination ainsi qu'une meilleure intégration des différents professionnels de santé, notamment par le renforcement de la coordination ville-hôpital, apparaissent comme des leviers d'amélioration.

# III. Seconde étude : « Questionnaire d'évaluation de la couverture et du suivi vaccinale des patients transplantés hépatiques à Tours, 3 ans après la greffe »

*Les figures supplémentaires sont répertoriées en annexe 7.*

## 1. Matériel et méthode

### A. Réalisation du questionnaire

Un questionnaire (Annexe 4) a été élaboré afin de recueillir des données sur le suivi vaccinal des patients transplantés hépatiques à Tours, il y a 3 ans, c'est-à-dire, greffés entre le 1 janvier 2021 et le 31 décembre 2021. Il comprend 21 questions, organisées de façon à obtenir l'état actuel des vaccinations du patient, ses connaissances en matière de vaccins, son avis sur la vaccination et sur son suivi vaccinal.

La récolte des réponses au questionnaire s'est effectuée selon deux façons. L'une d'elle, a été réalisée durant un entretien individuel en présentiel, lors d'une consultation de suivi au CHRU de Tours. Le patient, préalablement informé par téléphone, la veille de la consultation répondait à ce questionnaire au cours d'un entretien pharmaceutique, en amont ou en aval de sa consultation avec l'hépatologue. Cet entretien était assuré par le pharmacien hospitalier, l'interne ou l'étudiant en 5<sup>ème</sup> année de pharmacie rattaché au service de Chirurgie digestive et

Transplantation hépatique. Pour les patients qui n'étaient plus suivis au CHRU de Tours, cet entretien pharmaceutique et, ainsi la récolte du questionnaire, était réalisé par téléphone.

La présence d'un pharmacien, ou étudiant en pharmacie a semblé essentielle pour accompagner le patient, face à la compréhension des questions et du type de réponses attendues. Pour la réalisation de chaque entretien, téléphonique et présentiel, il a été demandé au patient d'avoir en leur possession leur carnet de vaccination, afin d'obtenir les réponses les plus justes possibles et éviter les pertes de mémoires. Le contrôle du DPP (dossier patient partagé) et du DMP (dossier médical partagé) a également été effectué pour chaque patient avant les entretiens présentiels.

## B. Population

Tous les patients majeurs, transplantés hépatiques au CHRU de Tours durant l'année 2021 ont été inclus dans cette étude. Les critères de non-inclusion étaient au nombre de deux, correspondant aux personnes s'étant opposées aux traitements des données et aux personnes sous tutelle ou curatelle.

## C. Autorisation

La demande de mise en conformité auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été reçue début février 2025, et est enregistré sous le n°2025\_022 dans le registre du CHRU de Tours. Les fiches de liaison interne et de recensement, nécessaires à la collecte des données, ont été complétées et transmises au CHRU Trousseau.

Une lettre d'information relative à la recherche (Annexe 5) a été transmise individuellement à chaque patient, en amont du remplissage du questionnaire, afin de les informer de l'étude et de l'utilisation de leurs données.

Enfin, les hépatologues des hôpitaux de Tours, Poitiers, Limoges et Caen, ont été avertis de cette étude et ont donné leurs accords.

## D. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques, 3 ans après leur greffe. Les critères de jugements secondaires visaient à apprécier les raisons d'une couverture vaccinale insuffisante ou suffisante, les modalités de prescription et d'administration des vaccins et les avis et connaissances des patients sur la vaccination.

## E. Statistique

Les résultats ont été obtenus à l'aide d'un tableur Excel.

# 2. Résultat de l'étude

## A. Échantillon et participants

Quatre-vingt-seize patients ont été greffés en 2021 au CHRU de Tours et étaient incluables. Parmi eux, 14 sont décédés depuis et n'ont donc pas été inclus. Quatre-vingt-deux patients étaient ainsi potentiellement incluables.

L'échantillon de patient a été divisé en deux groupes, les patients en entretien présentiel (patients suivis au CHRU de Tours) et les patients en entretien téléphonique (patients suivis dans un autre centre).

Trente-neuf patients ont été enregistrés pour réaliser un entretien présentiel.

Quarante-trois patients ont été enregistrés pour réaliser un entretien téléphonique.

Concernant les 39 patients éligibles à l'entretien en présentiel :

- 9 patients n'ont pas répondu au téléphone/mail, après relances, et ont été exclus,
- 1 patient s'est opposé à répondre au questionnaire et a été exclu,
- 2 patients ont préféré répondre durant un entretien téléphonique.

Au total, 27 questionnaires ont été remplis durant un entretien présentiel.

Concernant les 43 patients éligibles à l'entretien téléphonique :

- 21 patients n'ont pas répondu, après relances, et ont été exclus,
- 2 patients prévu initialement pour un entretien présentiel ont répondu durant cet entretien téléphonique.

Au total, 24 patients ont répondu au questionnaire durant l'entretien téléphonique.

L'échantillon final se compose donc de 51 participants (soit 62% des patients incluables), correspondant au nombre de questionnaires remplis (Annexe 4). Parmi eux, 27% sont des femmes et 73% sont des hommes, l'âge moyen est de 59 ans pour les femmes et de 60 ans pour les hommes. En proportion, 43 patients étaient âgés de plus de 50 ans et 8 patients avaient moins de 50 ans.

## B. Les résultats du questionnaire

*Les principaux résultats de cette étude sont répertoriés dans le tableau en annexe 6.*

### a. Vaccination post-greffe et caractéristique des centres de suivi

Plus de la moitié des patients interrogés étaient suivis au CHRU de Tours (51%), 14% à Poitiers, 13% à Caen, 12% à Limoges, 6% à Orléans et 2% à Bourges et Rennes (figure A – annexe 7).

Quatorze pour cent des patients interrogés n'avaient reçu aucun vaccin depuis leur greffe. Parmi ceux ayant été vaccinés, les réponses concernant le délai d'administration du premier vaccin post-greffe (« je ne sais pas », « entre 3 à 6 mois », « entre 6 mois et 1 an » et « plus d'un an ») étaient globalement réparties de manière homogène. Aucun patient n'a toutefois déclaré avoir été vacciné dans les trois premiers mois suivant la greffe (figure B et C – annexe 7).

La proportion de patients estimant n'avoir manqué aucun vaccin recommandé depuis leur greffe (49%) est presque égale à celle déclarant en avoir manqué au moins un (51%) (figure D – annexe 7).

Aucun patient n'a rapporté de difficulté pour obtenir un vaccin prescrit.

## b. Vérification des statuts vaccinaux

Pour 17 patients sur les 51 inclus, la collecte des statuts vaccinaux s'est déroulée en deux temps. Dans un premier temps, les patients ont déclaré leur statut vaccinal pour chaque vaccin selon trois modalités : « à jour », « ne sait pas » et « pas à jour ». Dans un second temps, lorsque cela était possible, ces déclarations ont été comparées aux données vérifiées, qui avaient été tracées, afin d'évaluer leur exactitude. Le nombre de patients évalués diffère donc selon les vaccins, en raison de données vaccinales parfois incomplètes ou d'absence d'éligibilité à la vaccination (Tableau XX).

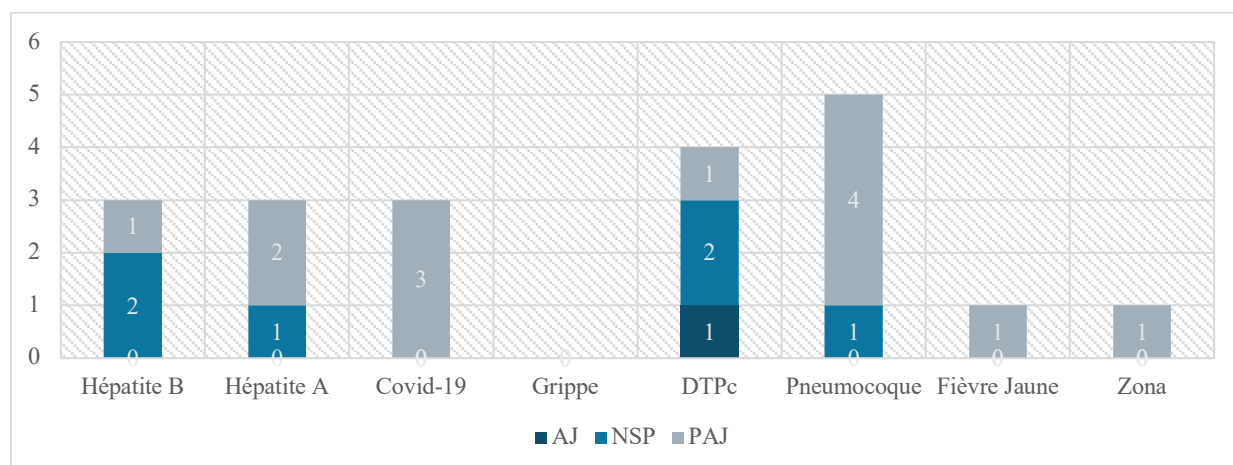
Deux types de résultats ont ainsi pu être analysés : les statuts déclarés par les patients et les statuts vaccinaux vérifiés.

**Tableau XX.** Nombre et proportion d'erreurs de statut vaccinal par vaccin, en fonction du nombre de patients évalués

| Vaccin       | Patients concernés<br>(n) | Patients analysés<br>(n) | Erreurs<br>(n) | Pourcentage d'erreurs<br>(%) |
|--------------|---------------------------|--------------------------|----------------|------------------------------|
| Hépatite B   | 17                        | 9                        | 3              | 33,3%                        |
| Hépatite A   |                           | 8                        | 3              | 37,5%                        |
| Covid-19     |                           | 16                       | 3              | 18,75%                       |
| Grippe       |                           | 15                       | 0              | 0%                           |
| DTPc         |                           | 16                       | 4              | 25%                          |
| Pneumocoque  |                           | 13                       | 5              | 38,5%                        |
| Zona         |                           | 14                       | 1              | 7,1%                         |
| Fièvre jaune |                           | 12                       | 1              | 8,3%                         |

En moyenne, le taux d'erreur de déclaration par vaccin était de 21,1%. Aucune erreur n'a été observée pour le vaccin contre la grippe. Les vaccins contre le l'hépatite B (33,3%), l'hépatite A (37,5%) et le pneumocoque (38,5%) présentaient les taux d'erreurs les plus élevés, quel que soit le type de discordance (« à jour », « pas à jour » ou « ne sait pas »). Le DTPc (25%) et le covid-19 (18,75%) présentaient des taux inférieurs.

La principale discordance relevée (figure 9) était un statut « pas à jour » déclaré par le patient, alors qu'après vérification, il s'avérait être à jour.



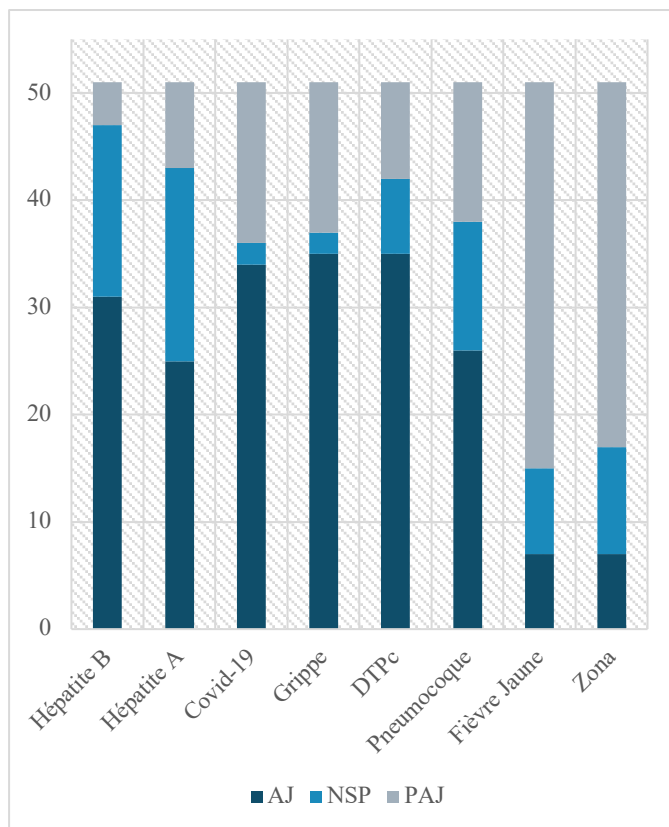
**Figure 9.** Nombre d'erreurs de statuts détectées après vérification par le pharmacien, avec « AJ » signifiant « à jour », « NSP » signifiant « ne sait pas » et « PAJ » signifiant « pas à jour »

### c. Couverture vaccinale

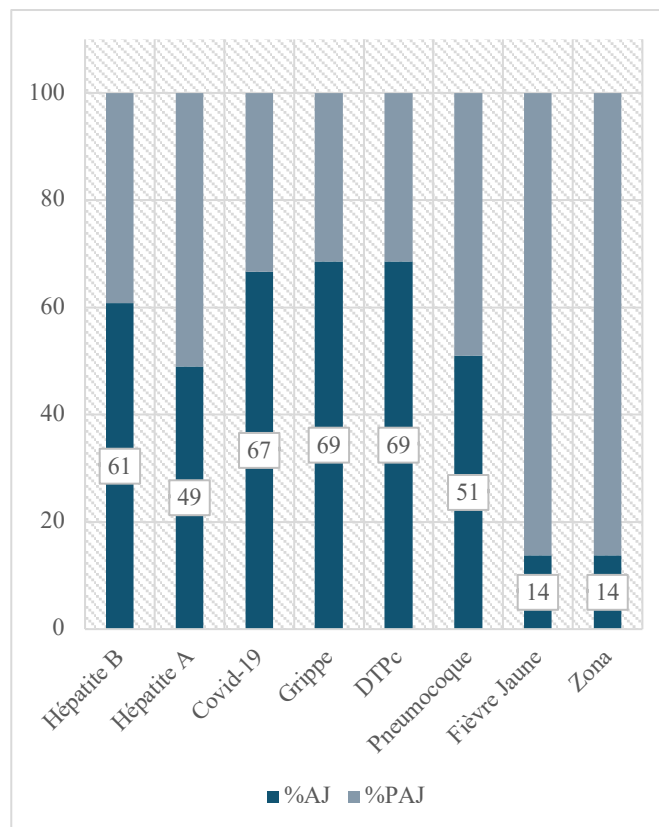
Pour l'analyse de la couverture vaccinale, les statuts ont été regroupés en deux modalités : « à jour » et « pas à jour ». Pour cela, les réponses « ne sait pas » ont été reclassées en « pas à jour », considérant qu'elles traduisaient soit une absence de connaissance, soit un défaut de traçabilité (figure 10 et 11). Par ailleurs, les statuts vaccinaux précédemment vérifiés ont été corrigés afin d'obtenir ces résultats.

Il convient toutefois de souligner que la réponse « ne sait pas » représentait 18% des réponses globales. Plus précisément, elle concernait plus d'un tiers des statuts pour les vaccins contre les hépatites et près de 20% des réponses pour les vaccins contre le zona et le pneumocoque.

En revanche, cette réponse était rare pour les vaccins contre le covid-19 et la grippe (environ 4%) (figure E, F et G – annexe 7).



**Figure 10.** Nombre de réponse à jour (AJ), ne sait pas (NSP) et pas à jour (PAJ) en fonction des vaccins



**Figure 11.** Pourcentage des statuts à jour et pas à jour, après simplification des résultats

Une majorité de patients n'étaient pas à jour pour les vaccins contre le zona et la fièvre jaune. Les taux de couverture vaccinale contre l'hépatite A et le pneumocoque étaient comparable, proche de 50% (49% et 51% respectivement). Les vaccins contre l'hépatite B, le covid-19, la grippe et le DTPc présentaient un taux supérieur de vaccinations à jour.

La couverture vaccinale du vaccin contre la grippe et le DTPc présentait des taux identiques : 69% des patients étaient à jour.

Le vaccin contre le covid-19, présentait une couverture presque équivalente, avec 67% de patients à jour.

La fièvre jaune et le zona étaient les vaccins présentant les taux les plus élevés d'absence vaccinale avec 86% des patients n'étant pas à jour.

Le taux de non-à-jour globale, signifiant qu'au moins un vaccin par patient n'était pas à jour, était de 90%. Pour développer l'analyse, le taux de non-à-jour global avec exclusion du vaccin contre la fièvre jaune, était de 84% et en considérant les « ne sait pas » en pas à jour, le taux global devient 98%.

#### d. Motifs de non-mise à jour vaccinale

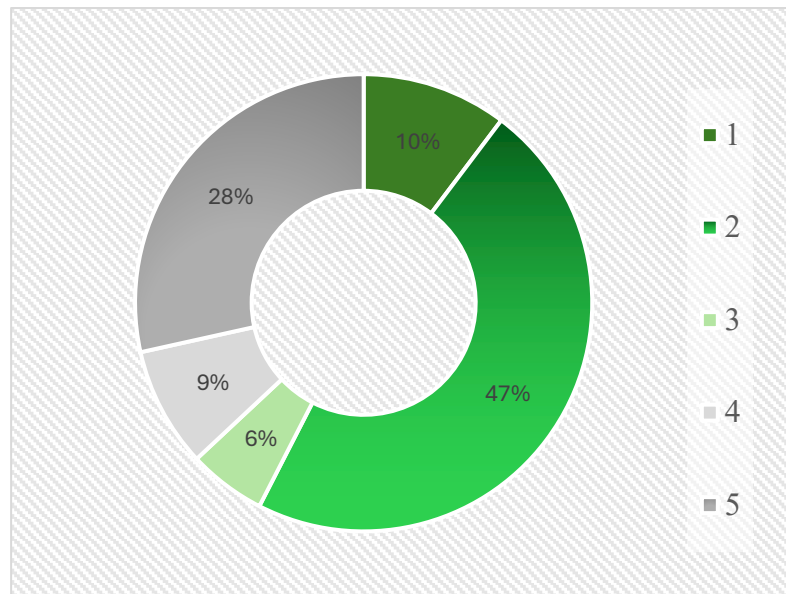
La raison principale évoquée pour ne pas être à jour était un manque d'information sur la nécessité du vaccin (47,3%) (figures 12 et 14).

Toutefois, pour les vaccins contre la grippe et le covid-19, les raisons prédominantes différaient (figure 15 et 16) :

- Inquiétudes concernant la sécurité du vaccin (39% pour le covid-19 et 14% pour la grippe),
- perception que ces vaccins ne sont pas nécessaires (39% pour le covid-19 et 50% pour la grippe).

Les vaccins contre le pneumocoque (25%) et la fièvre jaune (47%) présentaient également une proportion notable de patients estimant la vaccination non nécessaire (figure 16).

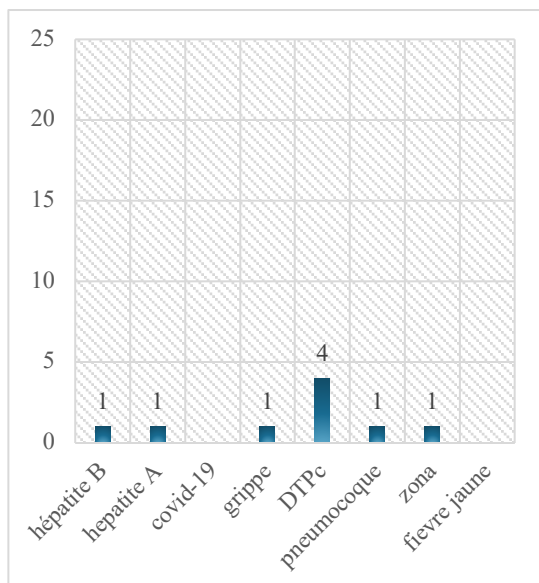
Trente-et-un pour cent (31%) déclaraient également avoir oublié de faire le rappel du DTPc (figure 13).



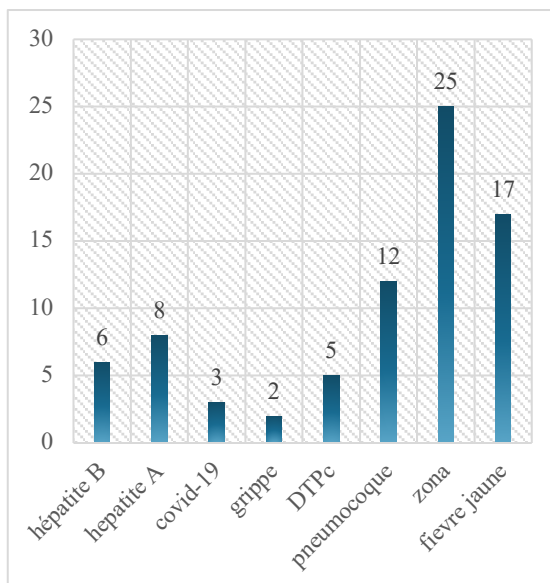
**Figure 12.** Proportions globales des réponses concernant les raisons de non mises à jour vaccinale (1 : autres ; 2 : j'ai manqué d'information sur la nécessité du vaccin ; 3 : j'ai oublié de faire le rappel vaccinal ; 4 : j'éprouve des inquiétudes liées à la sécurité du vaccin ; 5 : j'estime que la vaccination n'est pas nécessaire) de la question 9

Parmi les réponses « autres », au nombre de 12, les motifs étaient les suivant :

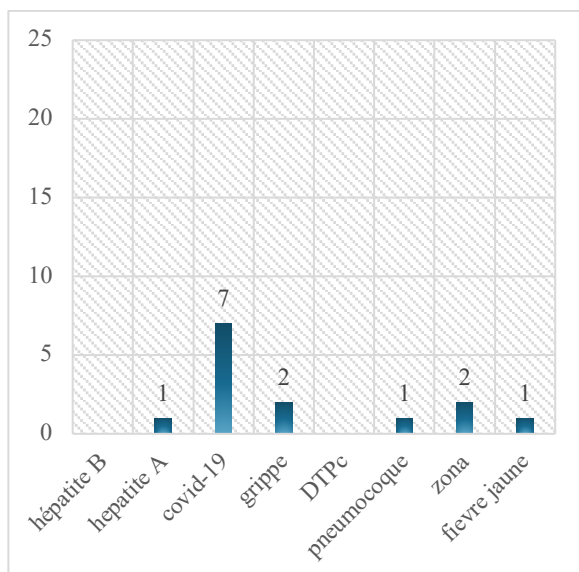
- « en cours de vaccination » n=4,
- « malade à la suite de la vaccination » n=3,
- « ne savait pas qu'il n'était pas à jour / avait besoin d'un rappel » n=2
- puis d'autres réponses variées :
  - « Ne se rappelle pas »
  - « Selon les conseils du médecin »
  - « Estime que les vaccinations ne sont pas nécessaires » (en plus des inquiétudes liées à la sécurité du vaccin).
  - « Arrêt des vaccins car greffé. »



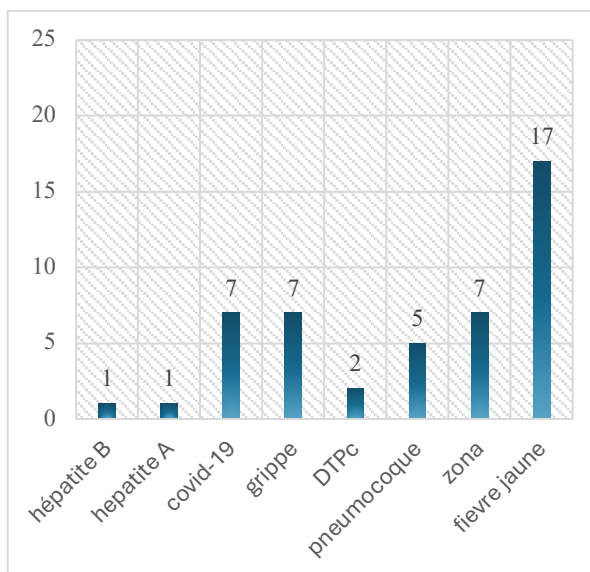
**Figure 13.** Nombre de réponses « j’ai oublié de faire le rappel vaccinal » en fonction des vaccins.



**Figure 14.** Nombre de réponses « J’ai manqué d’informations sur la nécessité du vaccin » en fonction des vaccins.



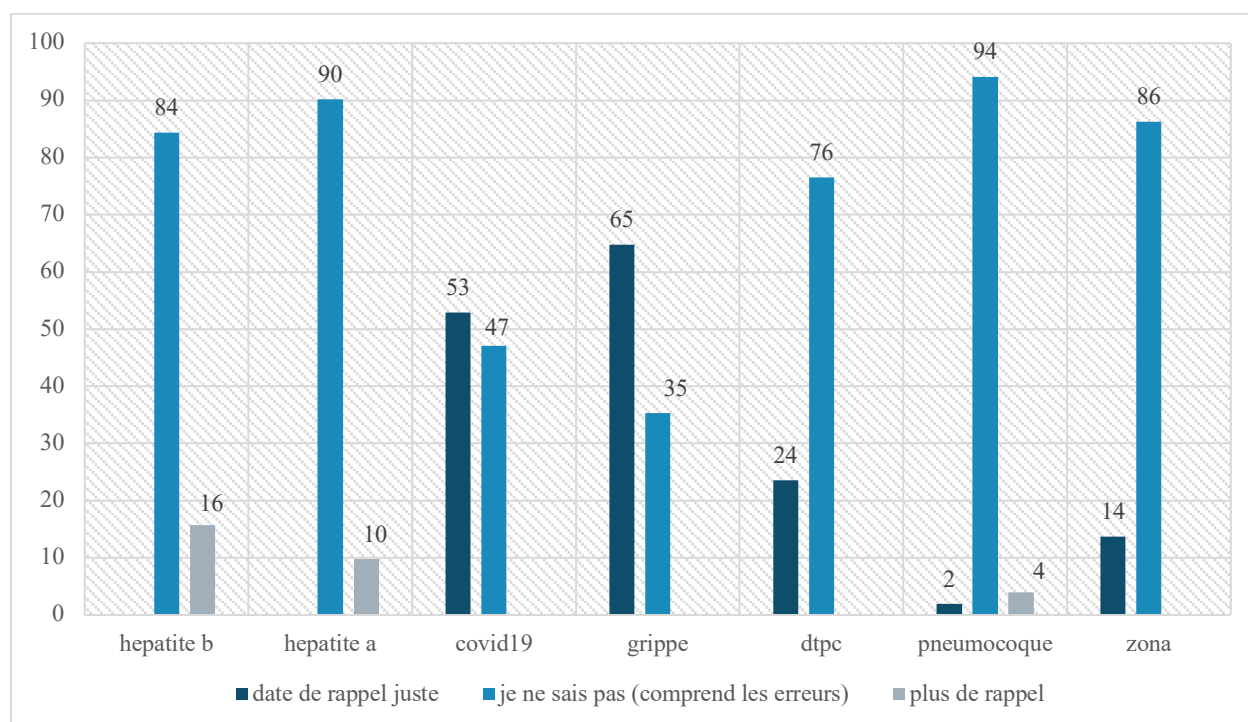
**Figure 15.** Nombre de réponses « j’éprouve des inquiétudes liées à la sécurité du vaccin » en fonction des vaccins



**Figure 16.** Nombre de réponses « j’estime que la vaccination n’est pas nécessaire » en fonction des vaccins

### e. Connaissance des rappels vaccinaux

Concernant la connaissance des dates de rappel, la réponse « je ne sais pas », englobant également les erreurs relatives à ces dates, était majoritaire pour plus de la moitié des vaccins (figure 17). La réponse « plus de rappel » restait très nettement minoritaire. Très peu de patients connaissaient correctement les dates de rappel, avec une meilleure maîtrise pour les vaccins contre la grippe et le covid-19. Aucune réponse correcte n'a été obtenue concernant les dates de rappel des vaccins contre l'hépatite B et l'hépatite A chez les patients pour lesquels un rappel était indiqué.



**Figure 17.** Pourcentage de réponse relative à la connaissance globale des dates de rappels des vaccinations en fonction des vaccins

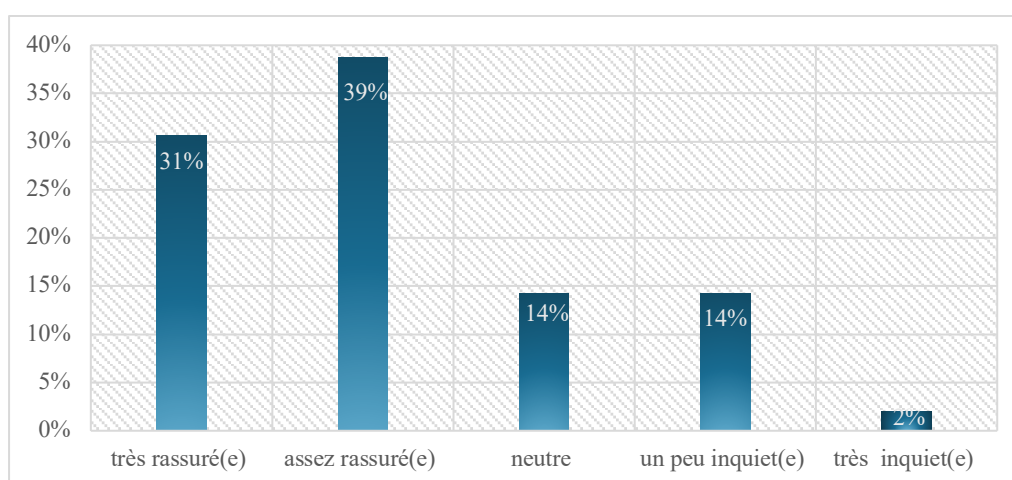
### f. Information, perception et suivi

Quatre-vingt-quatorze pour cent (94%) des patients disent n'avoir jamais été hospitalisés pour une maladie évitable par la vaccination depuis leur greffe, les 6% restants ont répondu positivement pour la covid-19 (figure H – annexe 7).

Parmi les 14 patients ayant voyagé hors Europe au cours des trois dernières années, aucun n'a bénéficié de la consultation voyageur proposée par l'hôpital (figure I – annexe 7).

La majorité des patients (59%) n'avaient pas été informée de la disponibilité d'un nouveau vaccin contre le zona auquel ils pourraient désormais avoir accès (figure J – annexe 7).

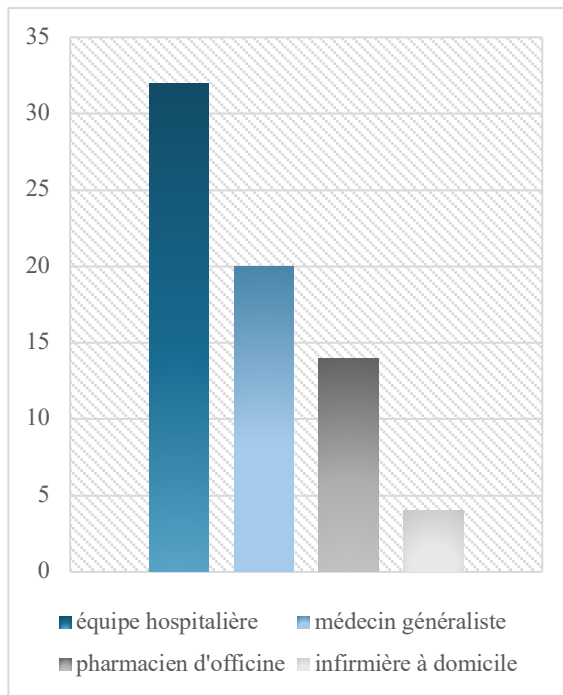
Globalement, les patients se déclaraient rassurés concernant les vaccinations post-greffe bien que plus d'un quart restent tout de même inquiet (figure 18).



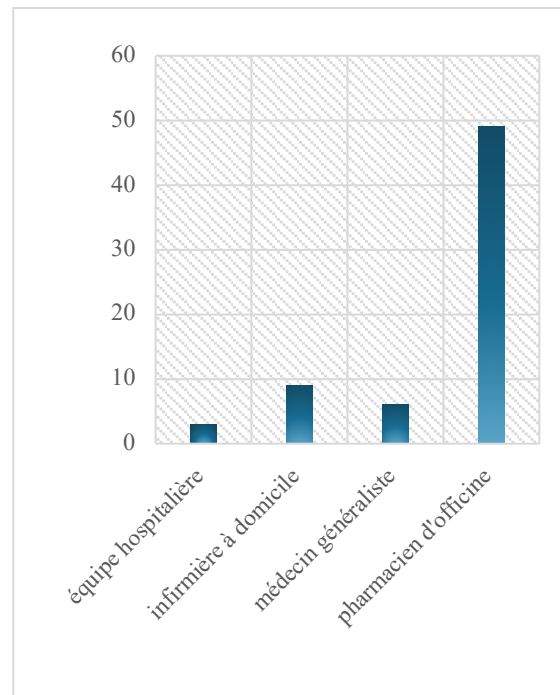
**Figure 18.** Pourcentage de réponses à la question 15 du questionnaire « Comment vous sentez-vous à propos des vaccinations après votre greffe »

Seulement 35% des patients avaient discuté du calendrier vaccinal recommandé après transplantation avec leur médecin ou pharmacien. La majorité (62%) estimait ne pas bénéficier d'un suivi vaccinal régulier (figure K et L – annexe 7).

Un suivi régulier assuré par l'équipe hospitalière était le choix privilégié des patients pour mettre à jour leurs vaccinations (figure 19) ; tandis que le pharmacien était le professionnel majoritairement désigné pour administrer les vaccins (figure 20).



**Figure 19.** Proportions des réponses à la question 18 du questionnaire, à choix multiple : “Avec quel(s) praticien(s) aimeriez-vous avoir un suivi afin de vous rappeler les vaccinations à réaliser”



**Figure 20.** Proportions des réponses à la question 19 du questionnaire, à choix multiple : “Avec quel(s) personnel(s) soignant(s) vous faites-vous habituellement vacciner?”

Enfin, 80% des patients considéraient la vaccination comme importante après greffe, 16% n’avaient pas d’avis et 4% considéraient qu’elle n’était pas importante (figure M – annexe 7). Par ailleurs, 43% se déclaraient favorables à un suivi plus régulier de leurs vaccinations et 37% considéraient avoir déjà un suivi idéal. Dix pour cent (10%) des patients se sont déclarés opposé à la vaccination (figure N – annexe 7).

### 3. Discussion

Afin d’évaluer la validité interne des données déclaratives, une analyse de concordance entre le statut vaccinal autodéclaré et le statut vaccinal vérifié a été réalisée chez 17 patients. La proportion de patients de cette analyse représente 33,3% de l’effectif total. Ces 17 patients ont été sélectionnés du fait de la traçabilité des vaccinations déclarées par le patient, permettant ainsi la réalisation de cette analyse. Néanmoins, le statut vaccinal a été vérifié, dans la mesure

des données disponibles, pour l'ensemble des patients de l'étude. Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison de la taille limitée de l'échantillon et du risque de biais de classement potentiel.

L'autodéclaration est globalement fiable. En effet, l'analyse de concordance montre un taux global de bonne déclaration de 83,5%, traduisant une fiabilité déclarative satisfaisante.

La sensibilité, permettant d'évaluer la capacité du patient à identifier qu'il est à jour, est modérée (79,6%), indiquant que les patients identifient moins bien quand ils sont réellement vaccinés, expliquant l'existence possible de faux négatifs. Ces résultats suggèrent que des patients vaccinés peuvent penser ne pas être ou ne pas se souvenir, être à jour.

En revanche, la spécificité est plus élevée (89,6%), suggérant que les patients identifient très bien quand ils sont non-vaccinés.

Le taux moyen d'erreur par vaccin, calculé auprès des 17 patients était de 21%, ce qui signifie qu'en moyenne, environ un statut vaccinal sur cinq est erroné pour un vaccin donné.

Bien que ce taux soit de 21%, plus de la moitié des patients (52,9%) présentaient au moins une discordance, soulignant une fragilité informationnelle. Les erreurs étaient particulièrement fréquentes pour les vaccins contre l'hépatite B (33,3%), l'hépatite A (37,5%) et le pneumocoque (38,5%) alors qu'aucune erreur n'a été observée pour la vaccination antigrippale. Cette différence est cohérente avec la littérature, qui montre une meilleure validité déclarative pour les vaccins récents ou administrés régulièrement (69).

L'étude de Rolnick et *al.* (70) portant sur 11 760 adultes, a montré une variabilité importante de la validité de l'auto-déclaration selon le vaccin. La sensibilité variait de 63% à 90% suivant les vaccins, tandis que la spécificité pouvait être très faible pour certains vaccins (jusqu'à 11% pour le DTP) et très élevée pour d'autres (90% pour coqueluche).

Ces résultats concordent avec nos observations. A titre d'exemple, l'étude de Rolnick rapporte une sensibilité limitée à 62,5% pour le vaccin contre l'hépatite A (70), illustrant la difficulté de connaître les dates des vaccinations/rappels, pour des vaccinations anciennes ou moins médiatisées.

Le taux moyen d'erreur mesuré dans notre étude pour le covid-19 (18,7%), vaccin fortement médiatisé, souligne le manque de connaissance dans les rappels vaccinaux à effectuer

régulièrement (les patients maîtrisant principalement les vaccinations obligatoires effectuées au moment de la pandémie).

Les données de la littérature montrent également que l'âge n'impacte pas les résultats de sensibilité. A l'inverse, la spécificité peut diminuer chez les sujets de plus de 65 ans pour certains vaccins, suggérant un biais de la mémoire et de la confusion avec d'autres injections, pouvant entraîner des sur-déclarations (70).

Ainsi, notre taux d'erreur de 21% apparaît cohérent avec les discordances décrites dans la littérature. Sur le plan méthodologique, nos résultats confirment que l'auto-déclaration constitue une source globalement acceptable pour les vaccinations récentes et répétées et probablement insuffisamment fiable pour les vaccins anciens. L'utilisation d'un registre électronique centralisé permettrait de réduire significativement le risque de classification erronée.

Dans ce contexte et en tenant compte des limites liées à l'auto-déclaration, ces données permettent néanmoins l'évaluation de la couverture vaccinale. Celle-ci a été réalisée selon trois définitions distinctes afin d'évaluer la robustesse des résultats.

Selon la définition stricte du retard vaccinal, qui est la présence d'au moins un vaccin déclaré non à jour, 46 patients sur 51 (90,2%) présentaient un statut vaccinal non à jour.

L'exclusion du vaccin contre la fièvre jaune réduisait ce taux à 84,3% (43 patients sur 51), soit une diminution de 6 points. Cette variation modérée suggère que bien que la fièvre jaune contribue au taux global de non-à-jour, par le fait qu'il s'agisse d'un vaccin vivant atténué et que son indication soit géographiquement conditionnée, elle n'en constitue pas le déterminant majeur.

Enfin, lorsque les réponses « ne sait pas » étaient intégrées comme statut non à jour, en plus de l'exclusion de la fièvre jaune, la proportion de patients concernés atteignait 96% (49/51 patients). Cette approche met en évidence l'impact de la méconnaissance vaccinale (réponse « je ne sais pas ») sur l'évaluation globale de la couverture.

Ces trois définitions montrent que, quelle que soit l'approche retenue, la proportion de patients présentant au moins un vaccin non actualisé demeure très élevée.

Afin de compléter cette analyse globale, un score moyen de vaccination a également été calculé pour l'ensemble des patients. Celui-ci était de 46%, ce qui correspond, parmi les 8 vaccins analysés, à une moyenne de 4 vaccins à jour par patient. Ce score augmente à 51% après exclusion du vaccin contre la fièvre jaune.

Aucune association significative n'a été observée entre le score vaccinal et les caractéristiques démographiques : sexe, âge ou le centre de suivi.

Toutefois, le score vaccinal moyen, hors fièvre jaune, pour la population féminine était de 58,2%, ce taux était évalué à 48,3% chez les hommes. Une différence de presque 10 points est à noter, permettant d'observer une tendance à une meilleure couverture vaccinale chez les femmes.

En moyenne, le score vaccinal moyen était de 46% pour les moins de 50 ans et de 52% pour les plus de 50 ans, ces taux respectifs sont de 41% et 47% en incluant la couverture contre la fièvre jaune.

Les taux de couverture vaccinal par centre ne montrent aucune tendance particulière. En raison du faible effectif de l'étude et de l'hétérogénéité des effectifs entre centre, aucune analyse comparative n'a pu être réalisée.

Ces résultats suggèrent que le retard vaccinal observé est globalement homogène dans la population étudiée et ne semble pas dépendre de facteurs démographiques simples.

En l'absence d'association entre la couverture vaccinale et les caractéristiques démographiques, il apparaît pertinent d'explorer d'autres déterminants potentiels, notamment l'adhésion vaccinale des patients. Le baromètre de Santé publique France (71), a établi l'état des lieux de celle-ci en 2024. Parmi ces données, 80% des adultes de 18 à 79 ans se déclarent favorables à la vaccination. Ces chiffres corroborent les résultats de notre étude qui révèlent à la fois que 86% des patients TH se sont fait vaccinés depuis leur greffe et que 80% estimaient qu'il était important de se faire vacciner.

Notre étude révèle que 14% des patients recensés n'ont pas reçu de vaccin depuis la greffe, la majeure partie étant contre la vaccination (43%). Actuellement, en France, 37% des patients se déclarent défavorables à certaines vaccination, pourcentage en augmentation d'après l'année 2021 (33%) (71) et supérieur à ceux de l'étude : au total, 10% se sont déclarés contre la vaccination.

Les vaccinations pour lesquelles les Français présentent des réticences importantes concernent les vaccins contre la covid-19 (25%), la grippe (7%) et les hépatites (2%) (71).

Ces données nationales sont similaires à celle de l'étude, pour qui les inquiétudes à l'égard des vaccins étaient majoritairement dirigées contre les vaccins contre la grippe (14%) et le covid-19 (39%).

Au regard de ces données nationales, les patients transplantés hépatiques de notre cohorte semblent présenter une adhésion vaccinale comparable, voire meilleure, que celle de la population générale.

Dans ce contexte, la comparaison du statut vaccinal avant et après la transplantation (tableau XXI) permet d'examiner l'évolution de la couverture vaccinale au cours du parcours de soins.

**Tableau XXI.** Comparaison des résultats obtenus entre notre première étude, évaluant la couverture vaccinale pré- transplantation, et notre étude actuelle

| <b>Vaccin</b>      | <b>Couverture<br/>Vaccinale pré-TH<br/>(%)</b> | <b>Couverture<br/>Vaccinale post-TH à<br/>3 ans (%)</b> |
|--------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Hépatite A</b>  | 58,7 %                                         | 49%                                                     |
| <b>Hépatite B</b>  | 50,4 %                                         | 61%                                                     |
| <b>Pneumocoque</b> | 45,5 %                                         | 51%                                                     |
| <b>Grippe</b>      | 24,4 %                                         | 69%                                                     |
| <b>COVID-19</b>    | 24,2 %                                         | 67%                                                     |
| <b>DTPC</b>        | 59,5 %                                         | 69%                                                     |
| <b>Zona</b>        | 1,7 %                                          | 14%                                                     |

Nos résultats montrent une amélioration globale de la couverture vaccinale après la transplantation, pour la majorité des vaccins étudiés. Cela suggère que le suivi médical renforcé

constitue une opportunité de mise à jour vaccinale. Les augmentations les plus marquées concernent les vaccinations contre la grippe et le covid-19, ce qui souligne probablement l'impact des campagnes vaccinales et l'accessibilité facilitée, notamment en pharmacie. Bien que l'accès à la vaccination en officine soit déjà possible en pré-transplantation, ces résultats suggèrent que les patients se sentent davantage concernés par la vaccination après la greffe. A l'inverse, certains vaccins recommandés, tels que le pneumocoque ou le zona restent insuffisamment réalisés, traduisant un défaut de suivi et du rôle des prescripteurs dans l'implication vaccinale des nouvelles recommandations.

Afin de situer ces résultats dans un contexte plus large, il est pertinent de les comparer aux données de couverture vaccinale observées dans la population générale française.

Ainsi, les données de couverture vaccinale observées en France en 2024 (72), sont les suivantes :

- le taux de vaccination contre la grippe chez les moins de 65 ans à risque est de 25,3% ;
- le taux de vaccination contre la grippe chez les 65 ans et plus est de 53,7% ;
- le taux de vaccination contre le covid-19 chez les 65 ans et plus est de 30,2%.

Les patients TH bénéficient des mêmes recommandations vaccinales que les personnes âgées de 65 ans et plus, pour les vaccinations contre le Covid-19 et la grippe, les taux de référence sont donc comparables.

Dans ce contexte, les résultats de notre étude mettent en évidence des taux de vaccination plus élevés (67% pour le covid-19 et 69% pour la grippe) que ceux rapportés par l'étude nationale de 2024. Par ailleurs, l'âge moyen des patients inclus dans notre étude étant de 59 ans, la comparaison avec les personnes de moins de 65 ans à risque met en évidence un écart particulièrement marqué.

Dans le même sens, en 2011, 44% des patient français âgés de 65 ans étaient à jour de leur rappel DTP, taux inférieur à celui rapporté au cours de notre étude (69%) chez les patients TH.

Plusieurs études ont également évalué le statut vaccinal chez les patients transplantés, permettant de situer nos résultats par rapport à ceux rapportés dans d'autres cohortes (tableau XXII). Parmi elles, deux études allemandes ont analysé l'ensemble des vaccinations recommandées chez les patients transplantés (62,65), tandis qu'une étude française (73) s'est spécifiquement intéressée à la couverture contre la grippe.

**Tableau XXII.** Comparaison des taux de couverture vaccinale entre notre étude et trois autres cohortes de patients transplantés, comprenant deux études allemandes et une étude française (62,65,73)

| <b>Vaccin</b>       | <b>Notre étude</b> | <b>Weltermann A.<br/>Figure 1.<br/>(Allemagne,<br/>2016)</b> | <b>Remane Y.<br/>Table 1.<br/>(Allemagne,<br/>2025)</b> | <b>Dumortier J.<br/>(Française,<br/>2022)</b> |
|---------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Hépatite B</b>   | 61%                | 40%                                                          | 55,4%                                                   |                                               |
| <b>Hépatite A</b>   | 49%                | 23%                                                          | 37%                                                     |                                               |
| <b>Grippe</b>       | 69%                | 24%                                                          | 50%                                                     | 65%                                           |
| <b>Covid-19</b>     | 67%                |                                                              | 26%                                                     |                                               |
| <b>DTPc</b>         | 69%                | 30-39%                                                       | 85-98%                                                  |                                               |
| <b>Pneumocoque</b>  | 51%                | 60%                                                          | 48%                                                     |                                               |
| <b>Zona</b>         | 14%                |                                                              | 27%                                                     |                                               |
| <b>Fièvre Jaune</b> | 14%                |                                                              |                                                         |                                               |

*Les taux inférieurs à ceux de notre étude sont indiqués en rouge, les taux supérieurs en vert et les taux équivalents (+/- 10% des résultats de notre étude) sont indiqués en bleu.*

En comparaison avec l'étude allemande de Weltermann *et al.*, menée en 2014, pour qui les 444 patients évalués étaient en moyenne à 7 ans post-greffe, notre étude met en évidence des taux de vaccinations nettement plus élevés pour la majorité des vaccins évalués, en dehors du vaccin contre le pneumocoque.

Lorsque l'on considère la seconde étude allemande, plus récente (2025), les proportions observées apparaissent globalement comparables à celles de notre étude. Toutefois, certains écarts sont notables. Les taux de vaccination contre la grippe et le covid-19 sont relativement plus élevés dans notre étude. Ils sont par ailleurs très proches de ceux rapportés dans l'étude française de 2021, suggérant que nos résultats sont représentatifs de la population française de patients transplantés hépatiques.

A l'inverse, les taux de vaccination contre le pneumocoque et l'hépatite B sont très similaires entre l'étude de Remane *et al.* et la nôtre. Notre étude montre des taux faibles pour la vaccination contre le DTPc et le zona comparativement à l'étude allemande de 2025.

L'étude de Remane Y. retrouvait également un taux de statut vaccinal ciblé, complet et à jour de 0,9% (1 patients sur 115). En comparaison, dans notre étude, en excluant la vaccination contre la fièvre jaune, le taux de patients présentant un statut vaccinal complet et à jour était de 15,7% avec en moyenne 51% des patients à jour pour un vaccin donné.

Il est intéressant de constater que notre cohorte présente les taux de vaccination les plus élevés contre le covid-19 et la grippe, alors même qu'il s'agit des vaccins suscitant le plus de doute, en raison de leur sécurité et leur nécessité.

Pour autant, le rappel annuel de ces vaccins, présente un certain avantage. En effet, le patient mémorise plus facilement son statut vaccinal actuel et peut anticiper le prochain rappel. Nos résultats vont dans ce sens puisque 53% des patients maîtrisent la date de rappel du vaccin contre le covid-19 et 65% maîtrisent celui de la grippe.

Bien que la couverture vaccinale observée dans notre cohorte soit globalement satisfaisante et comparable à celle rapportée dans d'autres cohortes européennes, elle demeure insuffisante au regard des recommandations et du niveau de risque infectieux auquel ces patients sont exposés. Dans ce contexte, nos résultats suggèrent que la couverture vaccinale dépend davantage de l'organisation du suivi et de la visibilité des recommandations que d'une hésitation vaccinale des patients.

Au-delà des taux de couverture observés, il apparaît important d'analyser les facteurs pouvant expliquer ces lacunes vaccinales. L'évaluation des raisons de non mise à jour des vaccins met en évidence que le manque de connaissance semble être le principal facteur à l'origine des lacunes vaccinales. En effet, notre étude met en évidence :

- la méconnaissance du délai de vaccination après-greffe ;
- la méconnaissance des patients à l'égard de leur statut vaccinal : taux d'erreur moyen de 21%, avec plus de 3 patients sur 10 qui se trompent de statut pour les vaccins contre l'hépatite A, B et le pneumocoque ;

- l'ignorance de la mise sur le marché d'un vaccin contre le zona pour lequel les patients sont tous concernés ;
- la méconnaissance de l'existence d'une consultation voyageur sur le CHRU pour appréhender un voyage hors Europe.

Les conséquences sont marquées : plus d'un patient sur deux a manqué au moins 1 vaccin recommandé depuis sa greffe.

Par ailleurs, les patients déclarant un manque d'information présentent en moyenne 2,94 vaccins non à jour contre 2,05 chez ceux ne rapportant pas ce déficit informatif. Cela suggère que l'information insuffisante ou mal comprise pourrait fortement contribuer à l'accentuation de la non-couverture.

Cette analyse permet de suggérer que l'amélioration de la couverture vaccinale est liée à la connaissance du patient de son statut vaccinal et à l'organisation du suivi vaccinal proposé. Le suivi régulier et la discussion médicale pourraient ainsi apparaître comme des facteurs protecteurs majeurs.

Afin d'affiner l'interprétation, les motifs ont été regroupés en deux grandes catégories analytiques :

- les facteurs organisationnels et informationnels : manque d'information, oubli des rappels ;
- les facteurs de perception individuelle : inquiétude liée à la sécurité et estimation de non nécessité.

L'oubli des rappels concernait principalement les vaccins nécessitant des administrations régulières, notamment le DTPc. Ce constat évoque davantage un défaut de rappel structuré qu'une opposition vaccinale active.

Par ailleurs, bien que l'oubli des rappels ne constitue pas le principal motif déclaré de non-mise à jour vaccinale, l'évaluation de la connaissance des dates de rappels a mis en évidence une méconnaissance quasi-généralisée. En effet, 94% des patients ne connaissaient pas leur date de rappel (ou l'existence ou non d'un besoin de rappel) pour le vaccin contre le pneumocoque. Les vaccins pour la grippe et le covid-19, sont ceux pour lesquels les patients maîtrisaient le mieux

la date du rappel (65% et 53% de réponses correctes respectivement), probablement en raison des campagnes vaccinales et de leurs administrations régulières. Toutefois, pour le covid-19, la proportion de réponses correctes (53%) était presque équivalente à celle des réponses « je ne sais pas » (47%), témoignant que même pour des vaccins faisant l'objet de campagnes vaccinales régulières et notamment malgré l'envoi de courriers de rappel, le manque de connaissance est important. Le rôle du pharmacien d'officine, fortement impliqué dans ces campagnes peut également contribuer à favoriser le rappel. En effet, d'après la fédération française des pharmaciens d'officine, en novembre 2025, 6,4 millions de vaccins contre la grippe ont été administrés en officine, soit près des deux tiers des doses délivrées, illustrant l'implication majeure des pharmaciens, alors même que la campagne vaccinale n'était pas terminée (74).

Concernant les facteurs individuels, les inquiétudes liées à la sécurité vaccinale concernaient principalement les vaccins contre le covid-19, la grippe et le zona. De même, l'estimation de non-nécessité était plus fréquemment rapportée pour certains vaccins spécifiques (fièvre jaune, covid-19, grippe et zona), bien que la grippe et le zona soient tous deux fortement recommandés. Une étude française, citée précédemment, portant sur la vaccination antigrippale, chez les patients transplantés hépatiques a montré que le principal motif de non-vaccination était le refus (51%), justifié par des inquiétudes relatives aux effets secondaires ou à l'efficacité du vaccin (73).

Parmi notre cohorte, ces motifs ne semblaient pas être associés de manière significative au score global vaccinal. Leur impact paraît davantage ciblé sur ces vaccins en particulier (comme la grippe) que sur la couverture vaccinale globale. La proportion de réponses évoquant un sentiment d'insécurité est évaluée à 8,5% et celle estimant que la vaccination n'est pas nécessaire à 28,5%, ainsi davantage de réponses sont en faveur des facteurs organisationnels. La même étude, avait déterminé que l'absence de prescription médicale (24%) et l'oubli (10%) étaient les deux autres motifs de non-vaccination. Ces résultats illustrent l'association de déterminants perceptionnels et organisationnels (73).

L'exploration des motifs de non-vaccination par vaccin met en évidence une hétérogénéité des raisons :

- les vaccins médiatisés (covid-19 et grippe) sont plus fréquemment associés à des inquiétudes liées à la sécurité et à une perception de non-nécessité,
- les vaccins moins médiatisés (hépatites, pneumocoques et zona) sont majoritairement associés à un manque d'information,
- les vaccins à rappels périodiques (DTPc) sont plus souvent associés à l'oubli.

Parmi la littérature, plusieurs travaux ont exploré les barrières à la vaccination chez les patients transplantés. Feldman *et al.* (64) ont identifié cinq obstacles majeurs à l'actualisation vaccinale : une connaissance inexacte de l'innocuité et du calendrier vaccinal avant transplantation, un défaut de coordination et de communication entre les équipes médicales, l'absence de centralisation des dossiers vaccinaux, la difficulté à suivre les échéances de rappel ainsi que la faible priorisation de la vaccination dans le parcours de soins. Ces éléments mettent en évidence l'importance des déterminants organisationnels dans la couverture vaccinale post-greffe.

D'autres études se sont intéressées à la motivation vaccinale des patients transplantés (65). Il ressort que la principale motivation à se faire vacciner est la volonté de se protéger contre les infections, notamment en raison de la conscience de l'immunosuppression. Les recommandations des médecins traitants constituent également un facteur déterminant. A l'inverse, les freins à la vaccination concernent principalement la crainte d'effets indésirables et la perception d'une utilité limitée du vaccin. Bien qu'aucune corrélation significative entre connaissance et confiance vaccinale n'ait été démontrée dans certaines de ces études, les motifs rapportés présentent une similitude notable avec ceux observés dans notre cohorte.

Dans notre étude, bien que 80% des patients considèrent la vaccination comme importante, une proportion non négligeable demeure hésitante. Néanmoins, cette hésitation apparaît moins marquée que dans la population générale et ne semble pas constituer le principal obstacle à la mise à jour vaccinale.

La distinction, entre facteurs perceptionnels et organisationnels, également décrite dans la littérature (75) met en évidence le rôle central du déficit informationnel et de la structuration du suivi dans la survenue d'un retard vaccinal. La méconnaissance du calendrier vaccinal

apparaît ainsi comme un facteur de vulnérabilité supplémentaire chez des patients déjà exposés à un risque infectieux accru.

Un autre axe important est la systématisation de l'information. En effet, on observe un décalage dans notre étude, entre le taux majeur de patients qui considèrent la vaccination importante après la greffe (80%) et ceux ayant discuté du calendrier vaccinal avec un professionnel de santé (35%). Cet écart est davantage marqué puisque 62% des patients estiment ne pas bénéficier d'un suivi vaccinal régulier.

Cinquante-neuf pourcent (59%) des patients n'avaient pas été informés de la disponibilité du nouveau vaccin contre le zona. Parmi les patients non à jour, 62,5% expliquaient ce statut par un manque d'information, ce qui apparaît cohérent avec ce résultat.

De la même façon, aucun des patients ayant voyagé hors Europe n'a bénéficié d'une consultation voyageur. Ces données mettent en avant les moyens insuffisants mis en place pour la circulation des informations à destination des patients à risques.

La perception du suivi est hétérogène, 43% souhaitent un suivi plus régulier alors que 37% considèrent leur suivi comme idéal. La demande d'un encadrement renforcé est majoritaire mais un besoin d'harmonisation des pratiques est à évoquer. Le rôle central de l'équipe hospitalière est mis en avant, en effet, le suivi vaccinal hospitalier est l'option privilégiée pour la mise à jour vaccinal. Toutefois, le développement d'un modèle coordonné entre l'hôpital et le pharmacien officinal, majoritairement désigné pour administrer les vaccins, pourrait également être à envisager.

Une étude a évalué l'impact de l'intervention d'un pharmacien, dans le suivi vaccinal des patients transplantés (76). Les patients ayant reçu ses recommandations de mises à jour, présentaient un taux supérieur de 7,5% de vaccinations à jour. Cette augmentation significative suggère que le pharmacien possède un rôle important à intégrer dans ce suivi.

Une communication individualisée apparaît nécessaire à intégrer dans ce suivi, notamment car 16% n'exprimaient pas d'opinion sur l'importance de la vaccination.

En conclusion, nos résultats suggèrent que l'organisation du suivi vaccinal constitue un levier majeur d'amélioration de la couverture vaccinale. La couverture vaccinale des patients à 3 ans

de la greffe apparaît cohérente avec les données disponibles et globalement représentative de la population étudiée. Elle se révèle globalement satisfaisante mais demeure en deçà des proportions attendues au regard du risque infectieux de cette population. L'amélioration de la coordination entre les professionnels de santé, la mise en place de rappels systématisés et l'implication accrue des pharmaciens pourraient contribuer à renforcer l'actualisation vaccinale dans cette population à haut risque.

## IV. Stratégie et outils d'optimisation de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques.

### 1. Amélioration de la couverture vaccinale chez les patients transplantés hépatiques : propositions d'outils et d'optimisation du suivi

Les résultats de ces études mettent en évidence une couverture vaccinale insuffisante chez les patients transplantés hépatiques, principalement liée à un manque d'information et à une organisation insuffisamment structurée du suivi vaccinal. Dans ce contexte, plusieurs outils ont été élaborés afin d'améliorer l'information des patients et l'implication des professionnels de santé dans l'actualisation vaccinale.

## A. Outils d'information destinés aux patients transplantés

### a. Flyer d'information sur la vaccination après transplantation

Les résultats de notre deuxième étude mettent en évidence une méconnaissance importante du calendrier vaccinal et des vaccins recommandés après la greffe. Afin d'améliorer l'information des patients et de favoriser leur implication dans le suivi vaccinal, un flyer pédagogique a été élaboré. L'objectif de ce flyer (figure 21) est d'ouvrir un suivi personnalisé, uniquement destiné au patient transplanté hépatique.

Figure 21.A.

**Les schémas à condition :**

Si vous avez plus de 75 ans :

**Vaccin contre le VRS**  
Dose unique si âgé de plus de 75 ans

Si vous avez moins de 26 ans :

**Vaccin contre HPV**  
3 doses jusqu'à 26 ans révolus

**Vaccin contre le méningocoque ACWY et B :**  
Dose unique (ACWY) et 2 doses (B) jusqu'à 24 ans révolus

**Autres vaccins :**

Vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B suivant un schéma de plusieurs doses, demander à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Les professionnels de santé :**

Vous pouvez vous adresser à :

- Votre **pharmacien**, il peut **prescrire et administrer** l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal
- Votre **médecin traitant**
- Votre **infirmière à domicile**
- L'équipe **hospitalière**

**Nos conseils :**

- **Conserver votre carnet de vaccination** et apporter le à chaque nouvelle vaccination
- Renseignez-vous pour connaître les dates des **campagnes de vaccinations** à venir

  
**SUIVI VACCINAL**  
du patient transplanté hépatique

E. RUBIO

## Pourquoi se faire vacciner ?

La vaccination est un moyen sûr et efficace pour se protéger de nombreuses maladies infectieuses.  
En tant que patient à risque, vous êtes plus sensible aux différents pathogènes présents dans notre environnement.  
La vaccination vous permet d'acquies une immunité avant une éventuelle rencontre avec ce pathogène

**Plus d'une hospitalisation sur 10 chez le patient transplanté du foie est liée à une maladie évitable par la vaccination.**

## Les risques ?

- Les vaccins sont très bien tolérés
- Des études ont prouvé qu'ils n'y avait pas de surrisque de rejet après la vaccination



## Les vaccins à réaliser ?

### Les rappels réguliers :

#### Vaccin contre le DTPc

Rappel tous les 10 ans  
NB : rappel rapproché si voyage dans un pays à risque.

#### Vaccin contre la grippe saisonnière

Rappel tous les ans

#### Vaccin contre le covid-19

Rappel tous les 6 mois

### Les schémas courts :

#### Vaccin contre le pneumocoque

Dose unique  
NB : administration à espacer de 1 à 5 ans suivant le précédent schéma vaccinal

#### Vaccin contre le zona

2 doses espacées de 2 à 6 mois

### A retenir :

- les vaccins vivants sont contre-indiqués après la greffe
- Un délai de 6 mois est nécessaire pour être vacciné après la greffe

**Figure 21.A et 21.B.** Flyer à destination des patients transplantés hépatiques

*En annexe 8 est répertoriée une version en grand format du flyer.*

Le flyer a été élaboré afin de répondre spécifiquement aux attentes des patients, identifiées à l'aide du questionnaire (partie III.). Dans un premier temps, il rappelle l'importance de la vaccination, mais également les risques auxquels ces patients sont exposés à la suite de la greffe. Un point concernant les risques liés à la vaccination est également présent, afin de fournir au patient toutes les informations nécessaires à une prise de décision pour sa santé.

Les vaccinations recommandées, réparties en trois classes distinctes, sont également présentées dans le flyer :

- Les rappels réguliers : comprenant les vaccins contre le DTPc, la grippe saisonnière et le covid-19 ;
- les schémas courts : comprenant les vaccins contre le pneumocoque et le zona
- et les schémas à condition : concernant les vaccinations spécifiques des patients de plus de 75 ans et de moins de 26 ans.

Une autre classe, nommée « autres vaccins » informe de l'existence des vaccins contre les hépatites A et B. Elle a été volontairement moins détaillée car ces vaccinations sont adaptées spécifiquement aux patients, suivant leurs immunisations naturelles ou leurs pathologies.

Enfin, la dernière partie de ce flyer, informe les patients des différents professionnels de santé pouvant être impliqués dans ce suivi vaccinal. Il rappelle notamment que le pharmacien d'officine peut prescrire et administrer les vaccins. Parmi la partie « nos conseils » du flyer, la conservation du carnet de vaccination est mentionnée afin de sensibiliser les patients à la traçabilité des actes vaccinaux.

Ce flyer est un outil simple, facile de production et qui peut être individualisé si nécessaire en fonction du patient. Il permet au patient d'être autonome dans ses vaccinations et d'améliorer sa compréhension du suivi vaccinal.

#### **b. Affiches d'information en salle d'attente du service de Chirurgie digestive et Transplantation hépatique**

Les campagnes vaccinales et l'information visuelle constituent des leviers efficaces pour améliorer la connaissance des patients. Dans ce contexte, des affiches d'informations destinées à la salle d'attente des consultations de suivi des patients TH ont été conçues (figure 22 et 23).

L'objectif de ces affiches est de sensibiliser le patient lors de son suivi hospitalier, à la fois sur les risques de ces maladies évitables et sur la nécessité de la vaccination. Les deux affiches proposées portent sur la vaccination contre la grippe et le covid-19. Ce sont les deux vaccins pour qui les patients ont présenté le plus de doute quant à la nécessité et la sécurité, d'après les résultats d'une de nos études (partie III).

Le contenu de ces affiches, réaliser selon le même format, permet de présenter les symptômes de ces deux maladies, les moyens de protection à mettre en place et rappeler la notion de « personne à risque », catégorie de personne dont les patients TH font désormais partie depuis la greffe. Dans une seconde partie, différenciée par la couleur, l'affiche mentionne les bénéfices de la vaccination et rappelle les recommandations.

## Quels sont les symptômes ?

- fièvre
- perte soudaine de l'odorat +/- du goût
- toux
- essoufflement
- maux de gorge
- grande fatigue

Les symptômes apparaissent entre 5 à 7 jours après la contamination



## Quels sont les risques pour un patient greffé ?

En présentant un système immunitaire affaibli, vous êtes considéré comme **personne à risque**.

⇒ C'est-à-dire plus à risque de décéder à la suite de **complications**.

## La vaccination

### PAR QUI ?

- Votre pharmacien d'officine
- Votre médecin traitant
- Votre infirmier



### La vaccination est le meilleur moyen de se protéger :

→ Elle limite le risque de **développement de forme grave**.

→ Elle limite la **faculté à transmettre le virus**

L'immunité fournie par la vaccination baisse avec le temps ce qui nécessite des **rappels vaccinaux** pour continuer d'être protégé efficacement.

### A QUEL MOMENT ?

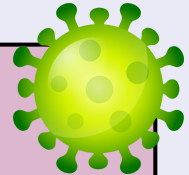
Généralement **2 campagnes** de vaccination par an en fonction du virus

### AVEC QUEL DELAI ?

- A partir de **6 mois après la greffe**
- Délai de **3 mois** après avoir été malade du covid-19 et/ou après un rappel vaccinal

# Réagir face au COVID-19

## Comment se protéger ?



Il existe les gestes barrières :

- Porter un masque jetable
- Se laver les mains régulièrement
- Tousser / éternuer dans son coude
- Utiliser des mouchoirs à usage unique
- Bien aérer

**La vaccination représente la méthode la plus efficace pour se protéger.**

Figure 22. Affiche « réagir face au covid-19 »

## Quels sont les symptômes ?

- fièvre élevée
- Frissons
- toux
- douleur articulaire et musculaire
- maux de tête
- grande fatigue

Les symptômes apparaissent entre 1 à 3 jours après la contamination



## Quels sont les risques pour un patient greffé ?

En présentant un système immunitaire affaibli, vous êtes considéré comme **personne à risque**.

⇒ C'est-à-dire plus à risque de décéder à la suite de **complications**.

## La vaccination

### PAR QUI ?

- Votre **pharmacien d'officine**
- Votre médecin traitant
- Votre infirmier



### La vaccination est le meilleur moyen de se protéger :

- Permet une **production d'anticorps** contre les virus de la grippe
- Permet d'éviter les **formes sévères** du virus

Les virus de la grippe ne sont pas stables. Ils mutent régulièrement, ce qui explique que la **composition** du vaccin soit légèrement **différente** d'une année sur l'autre.

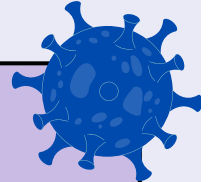
### A QUEL MOMENT ?

Doit être renouvelé **tous les ans**.  
Il faut en général **14 jours** pour que l'**efficacité** du vaccin soit **maximale**

### QUELLE DUREE D'ACTION ?

La protection apportée par le vaccin est limitée dans le temps. Elle ne dure que **6 à 8 mois**.

# Réagir face à la grippe



## Comment se protéger ?

Les mesures d'hygiène permettent de limiter la transmission du virus :

- Porter un masque jetable
- Se laver les mains régulièrement
- Tousser / éternuer dans son coude
- Utiliser des mouchoirs à usage unique
- Bien aérer
- Limiter les contacts avec les personnes à risques

**La vaccination représente la méthode la plus efficace pour se protéger.**

Figure 23. Affiche « Réagir face à la grippe »

Ces affiches ont principalement un but de sensibilisation et d'information, elles ont été réalisées selon un format commun pour faciliter la recherche d'informations. D'autres affiches pourraient également être réalisées, notamment pour les vaccins contre le pneumocoque et le zona, présentant de nouvelles recommandations et dont les couvertures vaccinales, d'après nos études, sont insuffisantes.

## B. Implication des professionnels de santé dans le suivi vaccinal

### a. Rôle du pharmacien dans la vaccination

D'après la littérature actuelle, le rôle croissant des pharmaciens, officinaux et hospitaliers, dans le suivi vaccinal est notable.

Plusieurs travaux ont mis en évidence le rôle du pharmacien hospitalier dans l'évaluation et la coordination du statut vaccinal chez les patients transplantés (77). Des programmes de recommandation pilotés par des pharmaciens hospitaliers ont notamment montré une amélioration significative de la couverture vaccinale (76) chez les patients transplantés.

En France, les pharmaciens d'officines occupent désormais une place centrale dans les campagnes vaccinales, notamment contre la grippe et le covid-19, avec plus de la moitié des doses administrées en officines. Leur accessibilité et leur proximité avec les patients en font des acteurs clés dans l'amélioration de la couverture vaccinale. Plusieurs études ont montré que l'élargissement du rôle vaccinal des pharmaciens est associé à une augmentation significative de la couverture vaccinale (78). De plus, l'implication des pharmaciens d'officine dans les recommandations et l'administration des vaccins permet d'améliorer l'identification des patients non à jour et facilite l'accès à la vaccination (79).

### b. Affiche destinée aux pharmaciens d'officine

Une affiche d'information destinée aux pharmaciens d'officine a été élaborée afin d'accompagner les pharmaciens dans leur rôle croissant de prescripteurs et d'administrateurs de vaccins. L'objectif de cette affiche (figure 24) est de rappeler les recommandations

vaccinales chez les patients transplantés et d'encourager l'implication des pharmaciens d'officine dans leur suivi vaccinal.

Cette affiche est également une source d'informations pour donner suite à la transmission des conciliations de sortie des patients lors de leur séjours hospitaliers. Cette conciliation a été optimisée (Annexe 9) afin d'inclure les échéances vaccinales de ces patients et intégrer le pharmacien d'officine dans cette prise en charge. En effet, à chaque sortie d'hospitalisation d'un patient greffé hépatique, un mail est adressé à sa pharmacie habituelle afin de transmettre la conciliation de sortie, mentionnant les traitements instaurés à l'hôpital, le statut vaccinal actuel du patient ainsi que les rappels vaccinaux à réaliser. Ces informations sont également reprises directement dans l'e-mail accompagnant la conciliation. L'affiche réalisée pourrait également être transmise avec cet e-mail afin d'accompagner les pharmaciens dans cette démarche vaccinale.

# VACCINATION DU PATIENT TRANSPLANTÉ HÉPATIQUE A L'OFFICINE

## EN PRATIQUE :

- Les VVA sont **contre-indiqués**.
- **Délai de 6 mois post-greffe** avant vaccination.
- Le pharmacien peut **prescrire** et **administrer** l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal.
- La prise de **paracétamol** est conseillée en cas de douleur post-injection, de même pour un patient transplanté hépatique.

## LES RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES :

|            |                                                                                                                 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DTPc       | rappel tous les 10 ans                                                                                          |
| Covid-19   | rappel tous les 6 mois                                                                                          |
| Hépatite B | Double dose EngerixB® à M0-M1-M2-M6 (soit 40 mcg) *<br>Injection de rappel 1/an en fonction du taux d'anticorps |
| Hépatite A | Schéma M0-M6 *                                                                                                  |

\*dose supplémentaire possible en fonction de la réponse sérologique, contrôle du taux d'anticorps 1 mois après la dernière dose.

## LES RECOMMANDATIONS GLOBALES :

- Schéma court : Vaccin contre le pneumocoque et le zona
- Si < 26 ans : vaccin contre HPV
- Si < 24 ans : vaccin contre méningocoque ACWY
- Si >75 ans : vaccin contre le VRS

## REPONDRE AUX QUESTIONS :

"J'ai peur du risque de rejet."

D'après les études, la vaccination n'entraîne pas de surrisque de rejet.<sup>1</sup>

"J'ai peur des effets indésirables."

Les vaccins sont sûrs, les EI relevés pour ces patients sont les mêmes que pour la population générale : des réactions locales, bénignes et transitoires. Des réactions plus graves peuvent avoir lieu mais restent exceptionnelles.

"Je ne suis pas concerné."

Etant sous traitement immunosuppresseur, le patient est à risque de développer des formes graves face aux pathogènes. D'après les études, environ 1 patient sur 2 déclare une infection la première année.<sup>2</sup>

## LES DONNÉES :

- Possibilité d'hyporéponse ou de non-réponse vaccinale.<sup>3</sup>
- La vaccination avant la transplantation favorise la réponse vaccinale.<sup>3</sup>
- 13% des hospitalisations des patients transplantés proviennent de maladies évitables par la vaccination.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Mulvey WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. The Journal of Heart and Lung Transplantation. jull 2018;37(7):844-52.

<sup>2</sup> Hausel-Debry P, Camus C, Rayat M, Lakehal M, Jaquet EB, Uguen T, et al. Useful management of the liver transplant recipient. 2018;25.

<sup>3</sup> Stark K, Gonther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzie U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. Lancet. 2002;359(9310):957.

<sup>4</sup> Sahal A, Kohli I, Chaudhry H, Singh I, Arora K, Kalra S, et al. Vaccine-Preventable Illness Leads to Adverse Outcomes in Liver Transplant Recipients. Dig Dis Sci. fevr 2024;69(2):588-95

Figure 24. Affiche « Vaccination du patient transplanté à l'officine

Pour cela, l’affiche rappelle les règles de vaccination des patients TH et la réglementation autorisant le pharmacien à vacciner cette population dans la partie « en pratique ».

Elle rappelle également les recommandations vaccinales particulières de ces patients, pour les vaccins contre le DTPc, le covid-19, l’hépatite B et l’hépatite A ; mais aussi les recommandations globales de façon simplifiée.

Enfin, cette affiche permet également de donner les réponses clés au pharmacien d’officine, face aux questions auxquelles il peut être amené à répondre lorsqu’il propose un vaccin à ses patients transplantés. Chacune des réponses proposées dans l’affiche est sourcées afin de proposer au pharmacien une réponse plus détaillée si besoin. La partie « les données » permet également de mieux identifier les caractéristiques des patients transplantés.

### C. Perspectives de ces outils dans l’amélioration de la couverture vaccinale

Ces outils ont été élaborés pour répondre au manque d’informations et au besoin de coordination entre les différents professionnels de santé, d’après les résultats obtenus dans nos études. La mise en place d’interventions de même type a déjà pu être analysée et les résultats étaient en faveur d’une optimisation de la couverture vaccinale.

En effet, les interventions éducatives visant à améliorer les connaissances des patients constituent une stratégie reconnue pour augmenter l’adhésion vaccinale. La revue systématique de Jaca et *al.* montre que les patients bénéficiant d’intervention éducative présentent une probabilité plus élevée de se faire vacciner. Dans cette optique, la mise à disposition d’un support d’information tel que le flyer développé dans cette étude peut contribuer à améliorer les connaissances des patients et favoriser l’adhésion à la vaccination.

Des campagnes promotionnelles et de communication peuvent également contribuer à améliorer l’adhésion vaccinale en augmentant la sensibilisation du public à la vaccination (80). Ainsi, l’utilisation d’affiches d’information dans les lieux de soins constitue un outil de communication permettant de renforcer la visibilité et la sensibilisation à la vaccination. Jaca

et *al.* avaient justement montré une augmentation de la vaccination contre la grippe chez les patients ayant profité des campagnes promotionnelles.

Enfin, les interventions ciblant les professionnels de santé constituent aussi une stratégie reconnue d'amélioration de la couverture vaccinale, en comprenant notamment des actions éducatives et des stratégies de sensibilisation destinées à améliorer les pratiques vaccinales (80). La mise à disposition d'une affiche d'information destinée aux pharmaciens d'officine s'inscrit dans ce type d'intervention et peut contribuer à renforcer leur rôle dans la promotion de la vaccination.

## D. Autres perspectives d'amélioration du suivi vaccinal

La complexité du parcours de soins et la multiplicité des professionnels impliqués dans la prise en charge des patients transplantés hépatiques, explique la difficulté de la mise en pratique des recommandations vaccinales. Ce parcours est à l'origine de difficultés de coordination et de traçabilité du statut vaccinal. Notre étude (partie III) a également mis en avant le manque de structuration du suivi vaccinal. Pour répondre à cette demande, différentes perspectives d'amélioration de ce suivi ont également été étudiées et présentent des résultats positifs.

La revue systématique de Jacobson Vann et *al.* (81) met en évidence l'efficacité des interventions de type « reminder/recall », telles que les rappels par courrier, téléphone ou SMS, qui permettent d'identifier les patients en retard vaccinal et d'augmenter significativement les taux de vaccination. Ces approches reposent sur l'existence de systèmes permettant d'identifier les patients nécessitant un rappel.

Chez les patients transplantés, les difficultés semblent toutefois dépasser l'adhésion des patients. En effet, Feldman et *al.* (64) soulignent que la sous-vaccination est en grande partie liée à la fragmentation du parcours de soins et au manque de coordination entre les différents professionnels impliqués dans la prise en charge. L'étude met en avant l'intérêt de solutions numériques, telles que des registres vaccinaux électroniques, des alertes dans les dossiers médicaux ou des outils de suivi accessibles aux patients. Ces solutions permettent d'identifier les vaccins manquants et de faciliter le partage d'information entre les équipes hospitalières et les professionnels de ville.

Dans cette même perspective, une étude récente évaluant la mise en place de consultations spécialisées en maladies infectieuses en pré-transplantation et à six mois post-transplantation a également mis en évidence une augmentation significative de la couverture vaccinale des patients transplantés (66). Ce type de consultation, déjà mise en place dans certains centres hospitaliers, est également présent au CHRU de Tours depuis 2023. Ces entretiens sont menés par les infirmières de coordination du service de Chirurgie digestive et Transplantation hépatique. Ainsi, chacun des patients hospitalisés à Tours pour un bilan pré-greffe, se voit remettre un calendrier vaccinal personnalisé des vaccinations à réaliser, les ordonnances nécessaires ainsi qu'un carnet de vaccination pour permettre la traçabilité de ces actes. Ce suivi est également poursuivi en post-transplantation, puisqu'une consultation à 6 mois post-greffe est réalisée par ces infirmières pour évaluer les vaccinations des patients suivis à Tours (soit environ 50% des patients TH à Tours). Les comptes-rendus de ces consultations, reprenant les vaccinations à réaliser, sont transmis au médecin traitant et de nouvelles ordonnances sont données au patient. A ces consultations, s'ajoutent celles faites par le pharmacien hospitalier qui, en lien avec le pharmacien officinal et le patient, s'assurent de la réalisation (ou non) de ces vaccinations. La mise en place de ces consultations contribue à l'amélioration de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques à Tours.

Par ailleurs, une stratégie combinant une information directe aux patients et la transmission de recommandations écrites aux médecins traitants a également montré de bons résultats. Après trois ans de suivi, cette intervention a permis une amélioration significative du statut vaccinal des patients (82), soulignant l'importance d'une communication structurée entre l'hôpital et les professionnels de ville afin de clarifier les recommandations et de faciliter leur mise en pratique.

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine pourrait constituer un acteur clé de cette coordination, du fait de son accessibilité et de ses contacts réguliers avec les patients transplantés. En complément des équipes hospitalières et des médecins traitants, il pourrait contribuer à l'identification des retards vaccinaux, à la diffusion d'informations et aux rappels des recommandations. Son implication pourrait ainsi renforcer la coordination entre les acteurs du parcours de soins et améliorer le suivi vaccinal des patients transplantés.

Ainsi, l'implication du pharmacien d'officine dans les stratégies déjà mises en place, en particulier à Tours, pourrait être un moyen d'optimisation voire d'amélioration de la couverture vaccinale des patients transplantés.

## V. Conclusion

Les patients transplantés hépatiques représentent une population à risque accru d'infection. Une couverture vaccinale importante présente donc un intérêt majeur chez ces patients, pour lesquels les maladies évitables par la vaccination sont associées à un risque accru d'hospitalisation et à une mortalité plus importante. Bien que la vaccination constitue un moyen de prévention accessible en France, les taux de couverture vaccinale évalués au travers des deux études menées dans cette thèse, bien qu'encourageants, restent encore insuffisants.

La première étude a permis de déterminer la couverture vaccinale des patients pré-greffe, pour lesquels une moyenne de 2,6 vaccins sur les 7 évalués était à jour. Elle a également mis en évidence la fragmentation des sources nécessaires à la détermination du statut vaccinal des patients, ainsi que les difficultés rencontrées par les équipes soignantes pour optimiser leur prise en charge vaccinale.

La seconde étude a montré une amélioration de la couverture vaccinale en post-greffe, avec en moyenne 4 vaccins sur les 7 évalués à jour par patient. Elle a également mis en évidence que les connaissances insuffisantes des patients concernant les vaccinations et leurs rappels constituaient les principaux facteurs de non mise à jour vaccinale. Par ailleurs, le manque d'information concernant la nécessité des vaccinations constituait la principale raison évoquée pour expliquer une vaccination non réalisée. A l'inverse, l'opposition vaccinale ne semblait pas constituer le principal frein à la vaccination, et ne concernait qu'une minorité de patients.

Au sein des deux études, les taux de couverture variaient selon les vaccins, avec des couvertures plus faibles pour les vaccins récemment mis sur le marché. Enfin, la place centrale du pharmacien d'officine dans la réalisation des vaccinations, identifié à la majorité par les patients de la seconde étude, souligne son potentiel rôle majeur dans l'amélioration de la couverture vaccinale des patients transplantés hépatiques.

Ainsi, ces deux études ont permis la création de différents outils, notamment des affiches de sensibilisation à la vaccination, des flyers à destination des patients ainsi que l'intégration des données vaccinales dans les conciliations médicamenteuses, en vue d'optimiser le suivi

vaccinal des patients transplantés hépatiques et de renforcer la coordination ville-hôpital. Des consultations spécialisées dédiées à la vaccination ont également été initiées pour les patients transplantés et suivis à Tours, avec le soutien des infirmières de coordination.

Cette optimisation repose également sur le renforcement de l'implication du pharmacien d'officine dans le suivi vaccinal de ses patients transplantés hépatiques. Cette démarche s'appuie notamment sur la création d'une affiche d'information à destination des pharmaciens et sur la transmission des informations vaccinales au travers des conciliations médicamenteuses de sortie. L'ensemble de ces travaux vise ainsi à faciliter la transmission des informations entre l'hôpital et la ville et à encourager une prise en charge coordonnée des patients transplantés hépatiques.

Il est cependant nécessaire de rappeler certaines limites de ces études, notamment des effectifs restreints et un possible biais déclaratif, malgré la volonté d'appuyer les résultats sur plusieurs sources de données. De plus, la seconde étude concerne des patients greffés depuis environ trois ans, il serait ainsi pertinent de réévaluer ultérieurement la couverture vaccinale de cette population afin de mesurer les bénéfices et l'impact sur la prise en charge des patients, des optimisations récemment mises en place.

Enfin, le développement du rôle vaccinal du pharmacien d'officine, associé à un renforcement de la coordination ville-hôpital et à une amélioration du partage des données vaccinales entre les professionnels de santé, apparaît comme un enjeu majeur pour optimiser durablement la prise en charge des patients transplantés hépatiques.

# Annexes

**Annexe 1 :** Tableau de suivi vaccinal intégré dans les conciliations d'entrées

| SUIVI VACCINATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|----|-------------------|---------------------|----------------------|------------------------------------|
| <b>Sources :</b><br><input type="checkbox"/> DPP (1) <input type="checkbox"/> Patient (3) <input type="checkbox"/> Médecin traitant (5) <input type="checkbox"/> Entourage (7)<br><input type="checkbox"/> Pharmacie d'officine (2) <input type="checkbox"/> Carnet vaccination (4) <input type="checkbox"/> DMP (6) |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| Pré/ post-greffe                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| VACCIN contre                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | RECOMMANDATION<br><i>Date de vaccination</i>                                                                                     |                     |                                                             |    | STATUT            |                     |                      | RAPPEL A FAIRE                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    | <i>A<br/>jour</i> | <i>En<br/>cours</i> | <i>Immu<br/>nisé</i> |                                    |
| <b>Hépatite B</b><br><i>Engerix B20® 20 µg double<br/>dose</i>                                                                                                                                                                                                                                                       | M0                                                                                                                               | M1                  | M2                                                          | M6 |                   |                     |                      | Annuel si ac anti-HBs<br>< 10 UI/L |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>Hépatite A</b><br><i>Avaxim160®<br/>(Rappel entre M6 et M36)<br/>Havrix 1440®<br/>(Rappel entre M6 et M60)<br/>Vaqta 500®<br/>(Rappel entre M6 et M18)</i>                                                                                                                                                        | M0                                                                                                                               | Selon spécialité    |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>Pneumocoque</b><br><i>Prevenar 20®</i>                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dose unique<br><i>Pour ancien schéma vaccinal, dose unique:</i><br>>1 an après 1 dose VPC13<br>>5 ans après séquence VPC12-VPP23 |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>Covid-19</b><br><i>Comirnaty Omicron JN1®<br/>Pfizer</i>                                                                                                                                                                                                                                                          | Campagne<br>printemps                                                                                                            | Campagne<br>automne | Infection<br><6 mois<br>patient TH<br><3 mois<br>patient ID |    |                   |                     |                      |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>Grippe saisonnière</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rappel annuel                                                                                                                    |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>DTPCa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Dernière vaccination                                                                                                             |                     |                                                             |    |                   |                     |                      | Tous les 10 ans                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>Zona</b><br><i>Shingrix®</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | M0                                                                                                                               | M2                  |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| Pré-greffe uniquement                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |
| <b>Fièvre jaune</b><br><i>Stamaril®</i>                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                  |                     |                                                             |    |                   |                     |                      |                                    |

Pharmacie habituelle :

Tel :

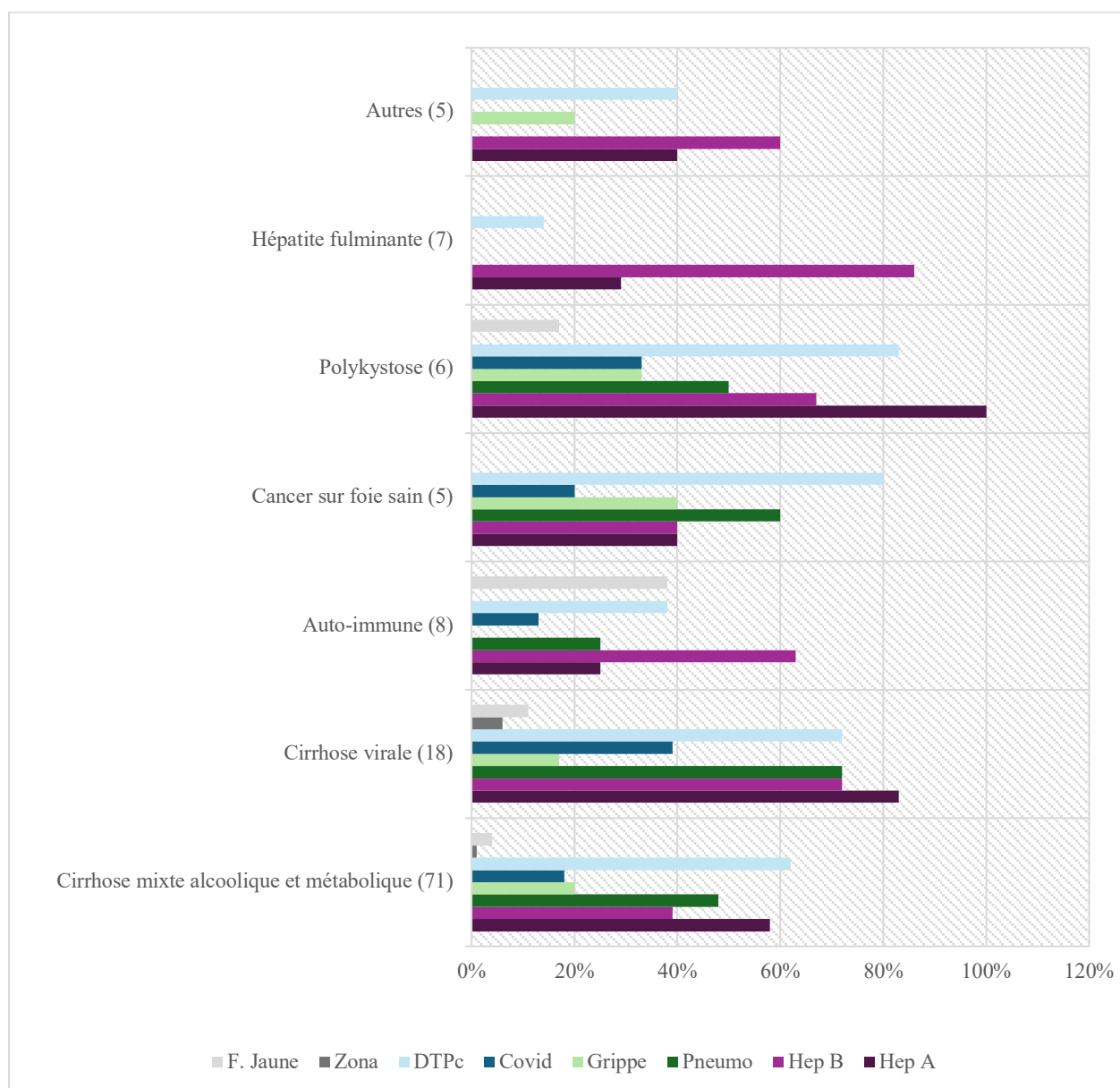
Médecin traitant :

Tel :

**Annexe 2 :** Tableau comparatif des raisons de non-mise à jour vaccinale selon le mode d'inclusion des patients

| Vaccin              | Mode d'inclusion  |                           | Schéma incomplet | Non vacciné | NA     | Non répondeur | Inconnu |
|---------------------|-------------------|---------------------------|------------------|-------------|--------|---------------|---------|
|                     | Lors de la greffe | Lors du suivi post-greffe |                  |             |        |               |         |
| <b>Hépatite B</b>   | X                 |                           | 48,6 %           | 31,4 %      |        | 8,6 %         | 11,4 %  |
|                     |                   | X                         | 50,0 %           | 41,7 %      |        |               | 8,3 %   |
| <b>Hépatite A</b>   | X                 |                           | 36,0 %           | 40,0 %      |        | 8,0 %         | 16,0 %  |
|                     |                   | X                         | 60,9 %           | 21,7 %      |        |               | 17,4 %  |
| <b>Pneumocoque</b>  | X                 |                           | 20,9 %           | 44,2 %      |        |               | 34,9 %  |
|                     |                   | X                         | 40,9 %           | 36,4 %      |        |               | 22,7 %  |
| <b>Grippe</b>       | X                 |                           |                  | 55,7 %      | 13,5 % |               | 30,8 %  |
|                     |                   | X                         |                  | 6,7 %       | 60,0 % |               | 33,3 %  |
| <b>COVID-19</b>     | X                 |                           |                  | 52,8 %      | 13,2 % |               | 34,0 %  |
|                     |                   | X                         |                  | 19,1 %      | 42,8 % |               | 38,1 %  |
| <b>DTPC</b>         | X                 |                           | 56,3 %           |             |        |               | 43,8 %  |
|                     |                   | X                         | 62,5 %           |             |        |               | 37,5 %  |
| <b>Zona</b>         | X                 |                           | 8,2 %            | 64,4 %      |        |               | 27,4 %  |
|                     |                   | X                         | 2,2 %            | 73,3 %      |        |               | 24,4 %  |
| <b>Fièvre jaune</b> | X                 |                           |                  | 72,5 %      |        |               | 27,5 %  |
|                     |                   | X                         |                  | 56,0 %      |        |               | 44,0 %  |

**Annexe 3 :** Graphique représentant en pourcentage la couverture vaccinale en fonction du motif de greffe avec les motifs alcooliques, mixtes et métaboliques combinés sous la dénomination « cirrhose mixte alcoolique et métabolique »



## Annexe 4 : Questionnaire patient utilisé pour la seconde étude évaluant la couverture et le suivi vaccinal des patients transplantés hépatiques à Tours, 3 ans après la greffe

### Etude du statut vaccinal des patients greffés hépatiques au CHRU de Tours, 3 ans après leur transplantation

*Dans le cadre d'une thèse de pharmacie menée au CHU de Tours, nous vous invitons à participer à ce questionnaire qui a pour objectif d'analyser le statut vaccinal des patients transplantés hépatiques, trois ans après la greffe. Les informations recueillies permettront de mieux comprendre les pratiques actuelles et d'identifier les éventuels axes d'amélioration pour optimiser la prise en charge des patients transplantés hépatiques.*

*Toutes ces informations seront traitées de façon anonyme.*

Age : .....

Sexe (H/F/autre) : .....

1. Dans quelle ville êtes-vous actuellement suivi pour votre greffe hépatique ?  
.....
2. Avez-vous reçu des vaccins après votre greffe hépatique ?  
☐ Oui  
☐ Non
3. Combien de temps après votre greffe hépatique avez-vous commencé à recevoir des vaccins ?  
☐ Moins de 3 mois  
☐ Entre 3 et 6 mois  
☐ Entre 6 mois et 1 an  
☐ Plus d'1 an  
☐ Je ne sais pas
4. Avez-vous manqué un ou plusieurs vaccins recommandés après votre greffe ?  
☐ Oui  
☐ Non
5. Avez-vous rencontré des difficultés pour obtenir les vaccins prescrits après votre greffe ?  
☐ Oui  
☐ Non
6. Si oui, quelles difficultés avez-vous rencontrées ?  
☐ Disponibilités des vaccins  
☐ Coûts des vaccins  
☐ Difficulté à obtenir une ordonnance  
☐ Difficulté à prendre un rendez-vous  
☐ Autres à préciser : .....
7. Pensez-vous être à jour parmi les vaccins suivants : (faire une croix)

| Vaccin                                          | A jour | Pas à jour | Ne sait pas |
|-------------------------------------------------|--------|------------|-------------|
| Hépatite B                                      |        |            |             |
| Hépatite A                                      |        |            |             |
| Covid-19                                        |        |            |             |
| Grippe                                          |        |            |             |
| Diphtérie/ tétanos/<br>poliomyélite/ coqueluche |        |            |             |
| Pneumocoque                                     |        |            |             |
| Zona                                            |        |            |             |
| Fièvre jaune                                    |        |            |             |

8. A remplir uniquement par le pharmacien, patient à jour des vaccins suivants :

| Vaccin                                          | A jour | Pas à jour | Réponse P/Ph :<br>vrai/ faux |
|-------------------------------------------------|--------|------------|------------------------------|
| Hépatite B                                      |        |            |                              |
| Hépatite A                                      |        |            |                              |
| Covid-19                                        |        |            |                              |
| Grippe                                          |        |            |                              |
| Diphtérie/ tétanos/<br>poliomyélite/ coqueluche |        |            |                              |
| Pneumocoque                                     |        |            |                              |
| Zona                                            |        |            |                              |
| Fièvre jaune                                    |        |            |                              |

9. Uniquement pour les vaccins pour lesquels vous n'êtes pas à jour, pouvez-vous nous dire pourquoi ?  
*plusieurs réponses possibles.*

| Vaccin                                                | J'estime que la<br>vaccination<br>n'est pas<br>nécessaire | J'éprouve des<br>inquiétudes<br>liées à la<br>sécurité du<br>vaccin | J'ai oublié<br>de faire le<br>rappel<br>vaccinal | J'ai manqué<br>d'informations<br>sur la nécessité<br>du vaccin | Problème<br>d'accès | Autres<br>à<br>préciser |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Hépatite B                                            |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Hépatite A                                            |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Covid-19                                              |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Grippe                                                |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Diphtérie/<br>tétanos/<br>poliomyélite/<br>coqueluche |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Pneumocoque                                           |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Zona                                                  |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |
| Fièvre jaune                                          |                                                           |                                                                     |                                                  |                                                                |                     |                         |

10. Connaissez-vous les dates de rappels des vaccinations ? Si oui, pouvez-vous les préciser ?

| Vaccin                                             | Rappel à faire à partir de ... | Je n'ai plus de<br>rappel à faire<br>pour ce vaccin | Je ne sais pas |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------|
| Hépatite B                                         |                                |                                                     |                |
| Hépatite A                                         |                                |                                                     |                |
| Covid-19                                           |                                |                                                     |                |
| Grippe                                             |                                |                                                     |                |
| Diphtérie/ tétanos/<br>poliomyélite/<br>coqueluche |                                |                                                     |                |
| Pneumocoque                                        |                                |                                                     |                |
| Zona                                               |                                |                                                     |                |

11. Au cours de ces 3 dernières années, avez-vous été hospitalisés pour une de ces maladies ?

| Vaccin     | Oui | Non |
|------------|-----|-----|
| Hépatite B |     |     |
| Hépatite A |     |     |
| Covid-19   |     |     |
| Grippe     |     |     |
| Tétanos    |     |     |

|                    |  |  |
|--------------------|--|--|
| <b>Coqueluche</b>  |  |  |
| <b>Pneumocoque</b> |  |  |
| <b>Zona</b>        |  |  |
| <b>Tuberculose</b> |  |  |

**12. Avez-vous voyagé hors Europe au cours des 3 dernières années ?**

- ☐ Oui  
☐ Non

**13. Si oui, avez-vous profité de la consultation voyageuse proposée par votre hôpital ?**

- ☐ Oui  
☐ Non, *pourquoi ?* .....

**14. Avez-vous été informé de la disponibilité d'un vaccin contre le zona, auquel vous pourriez désormais avoir accès ?**

- ☐ Oui  
☐ Non

**15. Comment vous sentez-vous à propos des vaccinations après votre greffe ?**

- ☐ Très rassuré(e)  
☐ Assez rassuré(e)  
☐ Neutre  
☐ Un peu inquiet/inquiète  
☐ Très inquiet/ inquiète

**16. Avez-vous discuté avec votre médecin ou votre pharmacien du calendrier vaccinal recommandé après votre transplantation ?**

- ☐ Oui  
☐ Non

**17. Actuellement, recevez-vous un suivi régulier pour la mise à jour de vos vaccinations ?**

- ☐ Oui, régulièrement  
☐ Non, je n'ai pas de suivi spécifique

**18. Par quel praticien aimeriez-vous avoir un suivi afin de vous rappeler les vaccinations à réaliser ?**

- ☐ Pharmacien d'officine  
☐ Médecin généraliste  
☐ Infirmière à domicile  
☐ Équipe hospitalière

**19. Avec quel personnel soignant vous faites-vous habituellement vacciner ?**

- ☐ Pharmacien d'officine  
☐ Médecin généraliste  
☐ Infirmière à domicile  
☐ Équipe hospitalière

**20. Selon vous, en tant que patient(e) greffé(e), diriez-vous qu'il est important pour vous de se faire vacciner ?**

- ☐ Oui  
☐ Non, *pourquoi ?* .....  
☐ Je ne sais pas

**21. Seriez-vous intéressé(e) par un rappel ou un suivi plus régulier de votre calendrier vaccinal ?**

- ☐ Oui  
☐ Non, le suivi est déjà idéal  
☐ Non, je suis contre la vaccination  
☐ Peut-être

## Annexe 5 : Lettre d'information de la recherche à destination patient

ACRONYME si existant

### LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Version n°1 du 30/01/2025

*Etude du statut vaccinal des patients greffés hépatiques au CHRU de Tours, 3 ans après leur transplantation*

**Coordonnateur de la recherche :**

*Berthy Elise*

*Pharmacien*

*Pharmacie*

*Hopital Trousseau, Pharmacie Logipole, CHRU de Tours, avenue de la république, 37000 Tours*

*e.berthy@chu-tours.fr*

Téléphone : 02 47 47 83 90

Madame, Monsieur,

**Vous avez été invité(e) à participer à une recherche. Son objectif est d'étudier le statut vaccinal des patients transplantés hépatiques au CHRU de Tours 3 ans après leur transplantation.**

Cette recherche ne comporte aucun risque ni contrainte pour vous. Cette étude entre dans le cadre d'une recherche n'impliquant pas la personne humaine, du fait de la réutilisation de données collectées dans le cadre du soin et du suivi clinique.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour décider si vous souhaitez vous opposer à ce que les données qui vous concernent soient utilisées dans le cadre de cette recherche

### **QUE SE PASSERA-T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?**

Le fait de participer à cette recherche ne changera pas votre prise en charge.

Si vous ne vous opposez pas à participer à cette recherche, les données vous concernant seront recueillies et traitées afin de répondre à l'objectif.

Pour cela, nous utiliserons les données suivantes : sexe, âge, centre de suivi hépatique, statut vaccinal quand aux vaccins contre

- les hépatites A et B
- la grippe et le covid
- le zona
- le pneumocoque
- le DTPc (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche)
- la fièvre jaune

Nous vous demanderons également si vous avez été hospitalisé au cours de ces 3 dernières années pour une de ces infections et si vous avez réalisé des voyages hors-Europe.

Vos données seront conservées jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Pour obtenir les publications ou les résultats globaux de la recherche, vous pouvez contacter le coordonnateur de cette recherche.

#### **EST-CE QUE JE PEUX RENONCER A MA PARTICIPATION ?**

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes donc libre de changer d'avis à tout moment et de vous opposer, sans avoir à vous justifier, au traitement de vos données dans le cadre de cette recherche. Votre décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devrez avertir le coordonnateur de cette recherche.

#### **EST-CE QUE MA PARTICIPATION RESTERA CONFIDENTIELLE ?**

Un fichier informatique comportant vos données va être constitué. **Toutes ces informations seront traitées et analysées de manière confidentielle.** Vos noms et prénoms ne figureront pas dans ce fichier. Seuls les professionnels de santé, personnellement en charge du suivi, auront connaissance de ces données.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 (Loi RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification des données. En application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Vous disposez également d'un droit de limitation ou d'opposition au traitement des données. En revanche, s'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d du Règlement (EU) 2016/679), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer.

Ces droits peuvent s'exercer auprès du coordonnateur de cette recherche.

En cas de difficulté pour l'exercice de vos droits, vous avez la possibilité de saisir le délégué à la protection des données de l'établissement ([dpo@chu-tours.fr](mailto:dpo@chu-tours.fr)) ou la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorité de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

#### **QUI A APPROUVÉ LA RECHERCHE ?**

En application de la loi Informatique et Libertés, le traitement de vos données sera enregistré au registre interne des traitements du CHRU de Tours

#### **QUI POURRAI-JE CONTACTER SI J'AI DES QUESTIONS ?**

Le coordonnateur de cette recherche est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires.

**FORMULAIRE D'OPPOSITION**  
**A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA RECHERCHE**  
Version n°1 du 30/01/2025

*Etude du statut vaccinal des patients greffés hépatiques au CHRU de Tours, 3 ans après leur transplantation*

**Coordonnateur de la recherche :**

*Berthy Elise*

*Pharmacien*

*Pharmacie*

*Hopital Trousseau, Pharmacie Logipole, CHRU de Tours, avenue de la république, 37000 Tours*

*e.berthy@chu-tours.fr*

*Téléphone : 02 47 47 83 90*

***A compléter par la personne qui se prête à la recherche uniquement en cas d'opposition***

**Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :**

*Nom :* .....

*Prénom :* .....

☐ **Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.**

☐ **Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.**

Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

*Date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_*

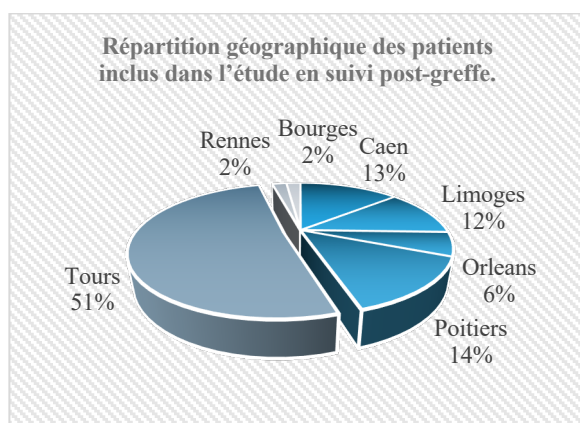
*Signature :*

*Après avoir complété ce document, merci de le remettre au coordonnateur de la recherche ou par mail, au DPO.*

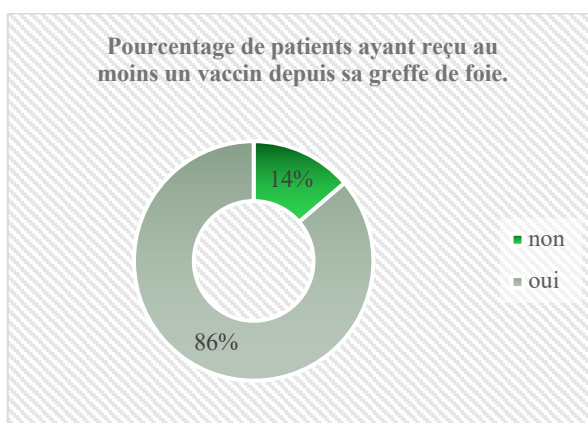
**Annexe 6 :** Tableau statistique globale de l'étude « Questionnaire d'évaluation de la couverture et du suivi vaccinale des patients transplantés hépatiques à Tours, 3 ans après la greffe. »

| Variables                               | Population totale (%) | A jour (%) | Nombre vaccin non à jour (n) | Non à jour global n(%) |
|-----------------------------------------|-----------------------|------------|------------------------------|------------------------|
| <b>Sexe, n (%)</b>                      |                       |            |                              |                        |
| Homme                                   | 73%                   | 52,7%      |                              |                        |
| Femme                                   | 27%                   | 43,6%      |                              |                        |
| <b>Âge (années), moyenne (ET)</b>       |                       |            |                              |                        |
| >50 ans                                 | 84,3%                 | 47,1%      |                              | (43) 82,6%             |
| <50 ans                                 | 15,7%                 | 40,6%      |                              | (8) 17,4%              |
| <b>Statut vaccinal déclaré</b>          |                       |            |                              | (46) 90,2%             |
| Hépatite B                              |                       | 58,8%      |                              |                        |
| Hépatite A                              |                       | 45,1%      |                              |                        |
| Pneumocoque                             |                       | 45,1%      |                              |                        |
| Grippe                                  |                       | 68,6%      |                              |                        |
| Covid                                   |                       | 64,7%      |                              |                        |
| Zona                                    |                       | 11,7%      |                              |                        |
| Fièvre jaune                            |                       | 11,7%      |                              |                        |
| DTPC                                    |                       | 62,7%      |                              |                        |
| <b>Justification de non mise à jour</b> |                       |            |                              |                        |
| Manque information                      | 62,7%                 |            |                              | (31) 67,4%             |
| Avec                                    |                       |            | 2,94                         |                        |
| Sans                                    |                       |            | 2,05                         |                        |
| Inquiet de la sécurité                  | 15,7%                 |            |                              | (8) 17,4%              |
| Estimation de la non nécessité          | 41,2%                 |            |                              | (21) 45,6%             |
| Oublie du rappel                        | 13,7%                 |            |                              | (7) 15,2%              |
| Avec                                    |                       |            | 3,71                         |                        |
| Sans                                    |                       |            | 2,43                         |                        |
| <b>Voyage hors Europe</b>               | 13,7%                 |            |                              |                        |
| Consultation voyageur                   | 0%                    |            |                              |                        |
| <b>Suivi régulier</b>                   |                       |            |                              |                        |
| Avec                                    | 38%                   |            | 2,33                         | (17) 36,9%             |
| Sans                                    | 62%                   |            | 2,75                         | (29) 63,0%             |
| <b>Discussion avec un médecin</b>       |                       |            |                              |                        |
| Avec                                    | 35%                   |            |                              | (30) 34,8%             |
| Sans                                    | 65%                   |            |                              | (16) 65,2%             |

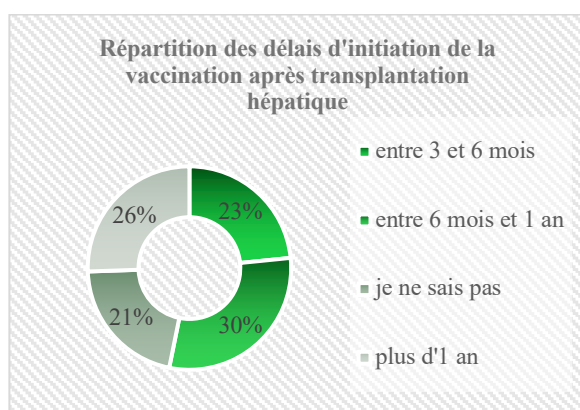
## Annexe 7 : Figures supplémentaires de la seconde étude



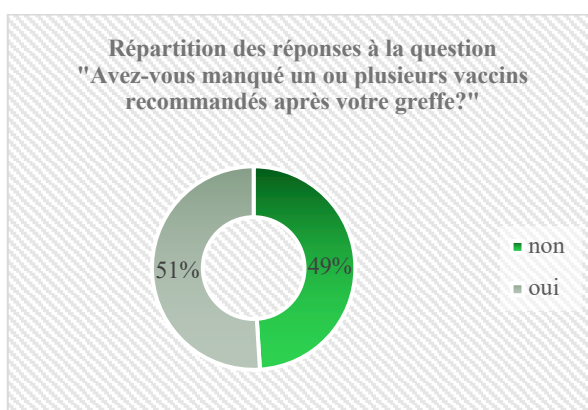
**Figure A.**



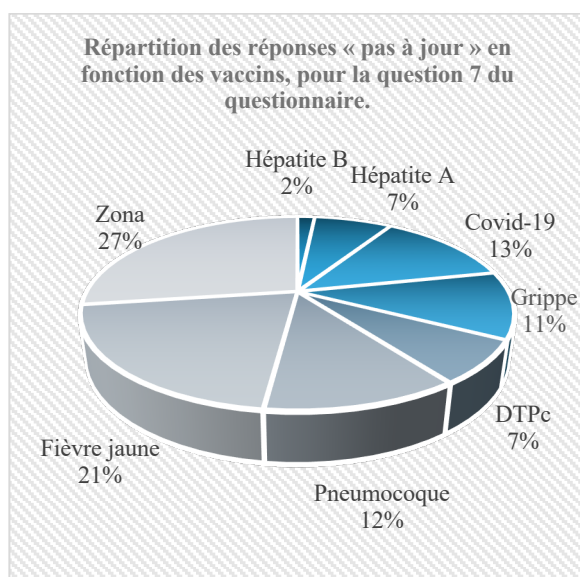
**Figure B.**



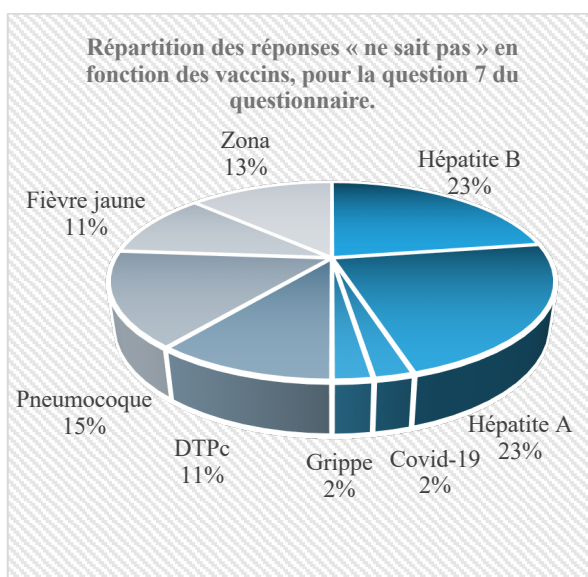
**Figure C.**



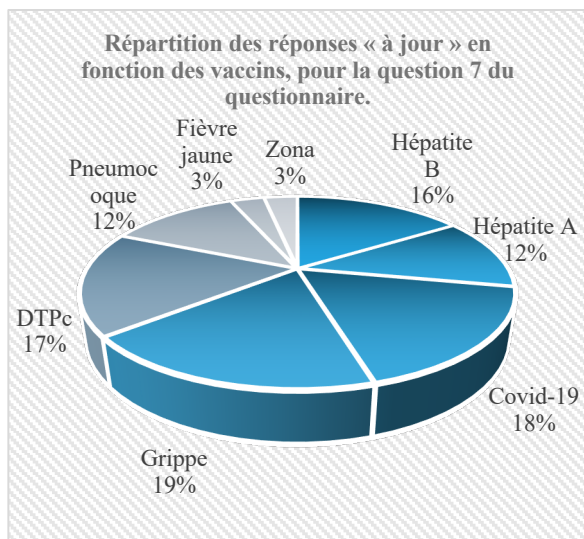
**Figure D.**



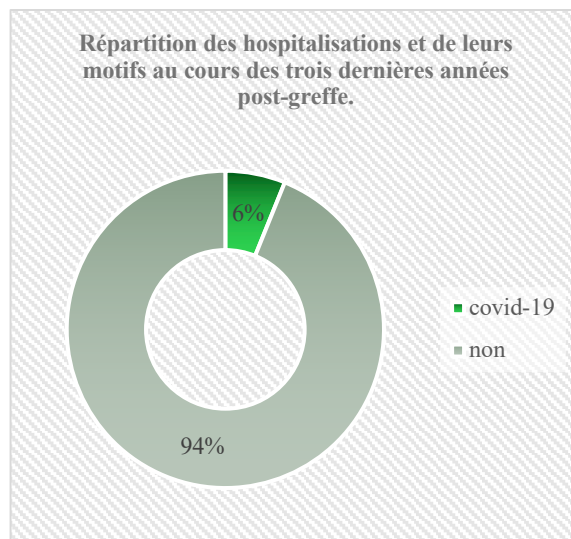
**Figure E.**



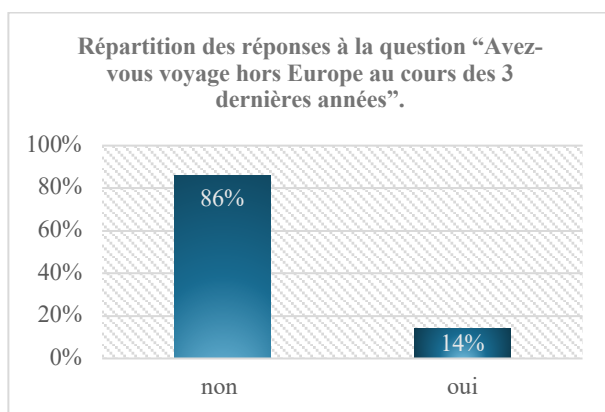
**Figure F.**



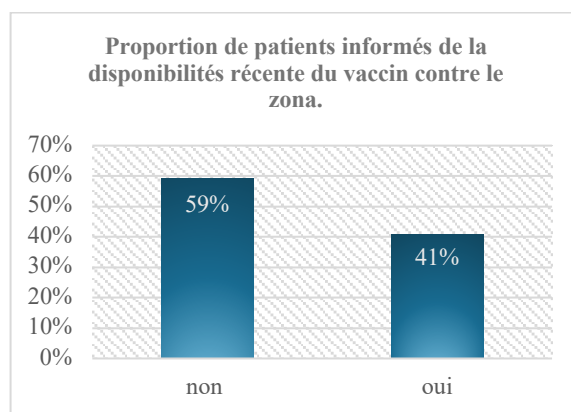
**Figure G.**



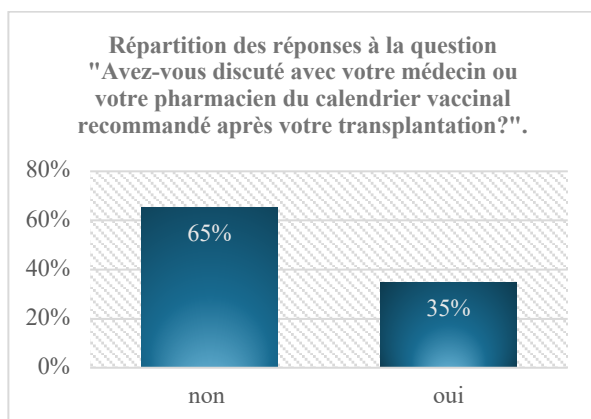
**Figure H.**



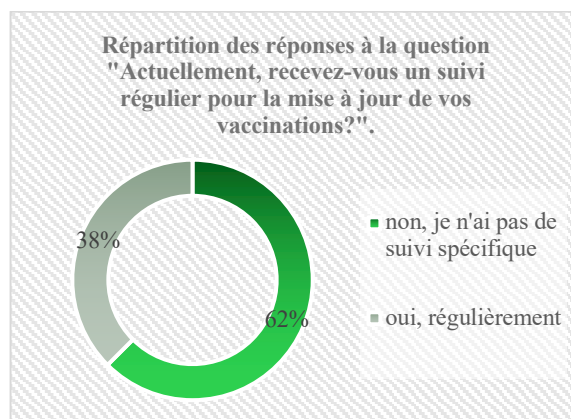
**Figure I.**



**Figure J.**



**Figure K.**



**Figure L.**

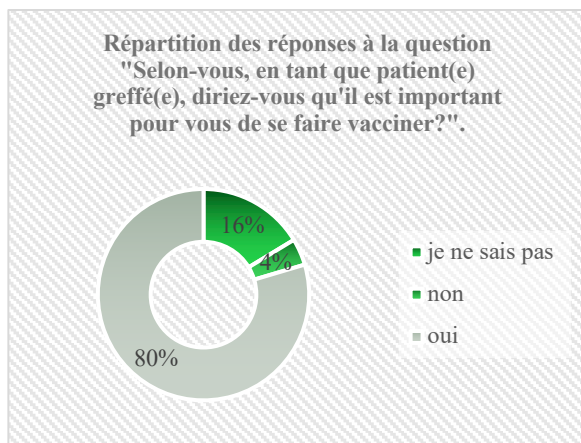


Figure M.

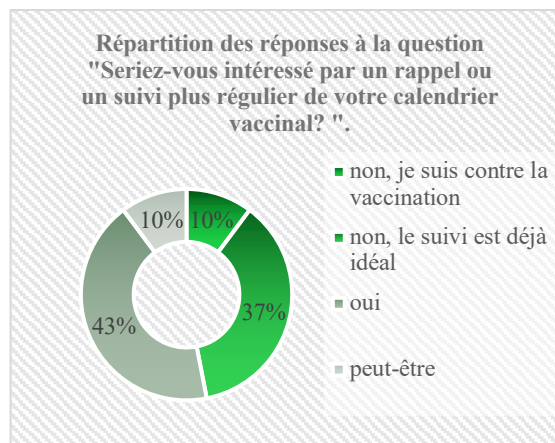


Figure N.

### Les schémas à condition :

#### Si vous avez plus de 75 ans :

##### Vaccin contre le VRS

Dose unique si âgé de plus de 75 ans

#### Si vous avez moins de 26 ans :

##### Vaccin contre HPV

3 doses jusqu'à 26 ans révolus

##### Vaccin contre le méningocoque ACWY et B :

Dose unique (ACWY) et 2 doses (B) jusqu'à 24 ans révolus

### Autres vaccins :

Vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B suivant un schéma de plusieurs doses, demander à votre médecin ou à votre pharmacien.

E. RUBIO

## Les professionnels de santé :

#### Vous pouvez vous adresser à :

- Votre **pharmacien**, il peut **prescrire et administrer** l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal
- Votre **médecin traitant**
- Votre **infirmière à domicile**
- L'équipe **hospitalière**

## Nos conseils :

- **Conserver votre carnet de vaccination** et apporter le à chaque nouvelle vaccination
- Renseignez-vous pour connaître les dates des **campagnes de vaccinations** à venir



# SUIVI VACCINAL

du patient transplanté hépatique

## Pourquoi se faire vacciner ?

La vaccination est un moyen sûr et efficace pour se protéger de nombreuses maladies infectieuses.

En tant que patient à risque, vous êtes plus sensible aux différents pathogènes présents dans notre environnement.

La vaccination vous permet d'acquies une immunité avant une éventuelle rencontre avec ce pathogène

**Plus d'une hospitalisation sur 10 chez le patient transplanté du foie est liée à une maladie évitable par la vaccination.**

## Les risques ?

- Les vaccins sont très bien tolérés
- Des études ont prouvé qu'ils n'y avait pas de surrisque de rejet après la vaccination



## Les vaccins à réaliser ?

### Les rappels réguliers :

#### Vaccin contre le DTPc

Rappel tous les 10 ans

NB : rappel rapproché si voyage dans un pays à risque.

#### Vaccin contre la grippe saisonnière

Rappel tous les ans

#### Vaccin contre le covid-19

Rappel tous les 6 mois

### Les schémas courts :

#### Vaccin contre le pneumocoque

Dose unique

NB : administration à espacer de 1 à 5 ans suivant le précédent schéma vaccinal

#### Vaccin contre le zona

2 doses espacées de 2 à 6 mois

### A retenir :

- les vaccins vivants sont contre-indiqués après la greffe
- Un délai de 6 mois est nécessaire pour être vacciné après la greffe

## Annexe 9 : Exemple de conciliation de sortie des patients transplantés hépatiques

### CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À LA SORTIE

Entretien pharmaceutique réalisé par :

Externe en pharmacie du service de chirurgie digestive et TH

Patient :

Après analyse des sources suivantes :

**X Patient (1)**

**X Pharmacie d'officine (2)**

**X Ordonnances (3)**

**X Dossier patient (papier ou DPP : OMH, CRC, CRH, conciliation précédente ...) (4)**

☐ Etablissement extérieur (5)

☐ Courrier d'hospitalisation (6)

☐ Médecin traitant (7)

☐ Médecin Spécialiste (8)

☐ Dossier d'anesthésie (9)

☐ Entourage (10)

☐ Médicament apportés (11)

☐ Dossier pharmaceutique (12)

☐ Infirmière à domicile (13)

☐ Autre (14) : à préciser

AR : attente réception

Nous avons procédé à la réalisation du bilan médicamenteux optimisé de Mr et l'avons comparé à l'ordonnance médicale à l'entrée du dans le service de Chirurgie digestive & Transplantation hépatique.

L'ordonnance de sortie date du , pour 1 mois.

Sa prise en charge médicamenteuse habituelle a été modifiée, il a notamment été ajouté un traitement immunosuppresseur.

Nous avons expliqué à Mr le principe des traitements immunosuppresseurs, lui avons rappelé de ne pas les arrêter sans avis médical. Nous lui avons expliqué les principaux effets secondaires potentiels et la conduite à tenir ainsi que le suivi biologique.

| Bilan Médicamenteux (BM) |                                                   |                              | S<br>TATUT | Ordonnance médicale à la sortie        |                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------|------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Sources                  | MÉDICAMENT<br>(DCI, dosage, voie)                 | POSOLOGIE                    |            | MÉDICAMENT<br>(DCI, dosage, voie)      | POSOLOGIE                                                 |
| Ordonnance du de         |                                                   |                              |            |                                        |                                                           |
| 1-2-4                    | Paracétamol 1000 mg<br>(DOLIPRANE®) PO            | 4x/j si<br>besoin<br>QSP 10j | R          | Paracétamol 1000 mg<br>(DOLIPRANE®) PO | 1 comprimé<br>toutes les<br>6h SB <b>pdt<br/>10 jours</b> |
|                          | SPASFON® 160mg PO                                 | 3x/j si<br>besoin<br>QSP 10j | R          | SPASFON® 160mg PO                      | 1 cp toutes<br>les 8h SB<br><b>pdt 10j</b>                |
|                          | Néfopam 30mg<br>(ACUPAN®) PO                      | 3x/j si<br>besoin<br>QSP 10j | R          | Néfopam 30mg<br>(ACUPAN®) PO           | 1 cp toutes<br>les 8h SB<br><b>pdt 10j</b>                |
|                          | Metformine 500 mg<br>(GLUCOPHAGE®) PO<br>500mg PO | 1-0-1<br>QSP 3 mois          | M          | Metformine 1000mg<br>(GLUCOPHAGE®) PO  | 1-0-1                                                     |
|                          | Enoxaparine 4000<br>UAXa (LOVENOX®) SC            | 1/j<br>QSP 21j               | R          | Enoxaparine 4000 UAXa<br>(LOVENOX®) SC | 1x/jour <b>pdt<br/>21 jours</b>                           |
|                          |                                                   |                              | AJ         | Tacrolimus 0,5mg<br>(PROGRAF®) PO      | 1-0-1 à 8h<br>et à 20h                                    |

|  |    |                                             |                           |
|--|----|---------------------------------------------|---------------------------|
|  | AJ | Mycophénolate mofétil 1000mg (CELLCEPT®) PO | 1-0-1 à 8h et à 20h       |
|  | AJ | Prednisone 15mg (COERTANCYL®) PO            | 1-0-0                     |
|  | AJ | Lansoprazole 30 mg (OGASTORO®) PO           | 1-0-0                     |
|  | AJ | Bisoprolol 1,25mg (BISOCE®) PO              | 1-0-0                     |
|  | AJ | Lercanidipine 10mg (LERCAN®) PO             | 1-0-0                     |
|  | AJ | Fluconazole 400mg (TRIFLUCAN®) PO           | 1-0-0 jusqu'au 09/04/2026 |
|  | AJ | Valganciclovir 450mg (ROVALCYTE®) PO        | 1-0-1                     |

**STATUT** : **R** = Reconduit ; **A** = Arrêté ; **S** = Suspendu ; **M** = Modifié ; **AJ** = Ajouté

| ALLERGIES | CONTRACEPTION | COMMENTAIRES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| X         | X             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instauration <b>Cellcept®</b>, <b>Prograf®</b>, <b>Cortancyl®</b> suite à la transplantation hépatique le 18/03/2026.</li> <li>- Ajout <b>Lansoprazole</b> pour prévention ulcère de stress et corticothérapie au long cours</li> <li>- Instauration <b>Enoxaparine</b> pour prévention thrombose pendant 21 jours à domicile</li> <li>- Ajout de <b>Valganciclovir</b> et <b>Fluconazole</b> pour prévention du risque d'infection au CMV (statut CMV D+/F-) et fongique. 3 mois de traitement pour le valganciclovir. Fin le 09/04/2026 pour le fluconazole.</li> <li>- Ajout de <b>Bisoprolol</b>, <b>Lercanidipine</b> pour hypertension</li> <li>- Réévaluation du traitement antidiabétique sur déséquilibre glycémique (du fait notamment de la corticothérapie)</li> </ul> |

Évaluation de l'observance du patient selon la fiche de l'assurance maladie :

- ☐ Bon observant
 ☐ Non observant
 ☐ Non applicable  
☒ Non observant mineur
 ☐ Non interrogeable
 ☐ Echelle « EvalObs » :

|                        |                 |
|------------------------|-----------------|
| Pharmacie habituelle : | Tel :<br>Mail : |
| Médecin traitant :     | Tel :           |

## SUIVI VACCINATION

Sources :

☐ DPP (1)

☐ Patient (3)

☐

DMP (5)

☐ Pharmacie d'officine (2)

☐ Carnet vaccination (4)

### Pré/ post-greffe

| VACCIN contre                                                                                                                                     | Date des vaccinations                                                                                                             |    |                  |    | STATUT |          |                   | RAPPEL A FAIRE                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------|----|--------|----------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                   |                                                                                                                                   |    |                  |    | A jour | En cours | Immuni sé         |                                                                             |
| <b>Hépatite B</b><br>Engerix B20® 20 µg<br><i>double dose</i>                                                                                     | M0                                                                                                                                | M1 | M2               | M6 |        |          | Non le / /2026    | Annuel si ac anti-HBs < 10 UI/L                                             |
|                                                                                                                                                   |                                                                                                                                   |    |                  |    |        |          |                   | Vaccination à commencer 6 mois après la greffe, soit à partir du ../../2026 |
| <b>Hépatite A</b><br>Avaxim160®<br>(Rappel entre M6 et M36)<br>Havrix 1440®<br>(Rappel entre M6 et M60)<br>Vaqta 500®<br>(Rappel entre M6 et M18) | M0                                                                                                                                |    | Selon spécialité |    |        |          | Oui le ../../2026 |                                                                             |
|                                                                                                                                                   |                                                                                                                                   |    |                  |    |        |          |                   |                                                                             |
| <b>Pneumocoque</b><br>Prevenar 20®                                                                                                                | Dose unique<br><i>Pour ancien schéma vaccinal, dose unique :</i><br>>1 an après 1 dose VPC13<br>>5 ans après séquence VPC12-VPP23 |    |                  |    | x      |          |                   |                                                                             |
|                                                                                                                                                   | ../../2026                                                                                                                        |    |                  |    |        |          |                   |                                                                             |
| <b>Covid-19</b>                                                                                                                                   | Date de dernière vaccination ou infection                                                                                         |    |                  |    |        |          |                   | Vaccination à faire à l'automne 2026                                        |
|                                                                                                                                                   |                                                                                                                                   |    |                  |    |        |          |                   |                                                                             |
| <b>Grippe saisonnière</b>                                                                                                                         | Rappel annuel                                                                                                                     |    |                  |    | x      |          |                   | Vaccination à faire à l'automne 2026                                        |
|                                                                                                                                                   | ../../2025                                                                                                                        |    |                  |    |        |          |                   |                                                                             |
| <b>DTPCa</b>                                                                                                                                      | Date de dernière vaccination                                                                                                      |    |                  |    | x      |          |                   | Tous les 10 ans                                                             |
|                                                                                                                                                   | ../../20..                                                                                                                        |    |                  |    |        |          |                   | ../../2036                                                                  |
| <b>Zona</b><br>Shingrix®                                                                                                                          | M0                                                                                                                                |    | M2               |    | x      |          |                   |                                                                             |
|                                                                                                                                                   | ../../26                                                                                                                          |    | ../../2026       |    |        |          |                   |                                                                             |
| Pré-greffe uniquement                                                                                                                             |                                                                                                                                   |    |                  |    |        |          |                   |                                                                             |
| <b>Fièvre jaune</b><br>Stamaril®                                                                                                                  |                                                                                                                                   |    |                  |    |        |          |                   |                                                                             |

Les informations obtenues sont placées dans le dossier du patient ainsi que dans le bureau des internes à la Pharmacie Logipôle de Trousseau.

# Bibliographie

1. *dp-chiffres-organes-tissus-2024\_def.pdf* [Internet]. [cité 25 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp-chiffres-organes-tissus-2024\\_def.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp-chiffres-organes-tissus-2024_def.pdf)
2. *ABM\_PG\_Organes\_Foie2023.pdf* [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: [https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2024-08/ABM\\_PG\\_Organes\\_Foie2023.pdf](https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2024-08/ABM_PG_Organes_Foie2023.pdf)
3. *ABM\_PG\_Organes\_Organes2023.pdf* [Internet]. [cité 27 févr 2025]. Disponible sur: [https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2024-08/ABM\\_PG\\_Organes\\_Organes2023.pdf](https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2024-08/ABM_PG_Organes_Organes2023.pdf)
4. *Liver Transplantation Treatment & Management: Medical Therapy, Surgical Therapy, Preoperative Details* [Internet]. 29 oct 2024 [cité 14 janv 2025]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/431783-treatment#d16?form=fpf>
5. *Anticalcineurines* [Internet]. [cité 27 août 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>
6. *Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate* [Internet]. [cité 27 août 2025]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate?highlight=WyJpbW11bm9zdXBwcmVzc2V1ciJd>
7. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 20 déc 2007;357(25):2601-14. doi:10.1056/NEJMra064928
8. Camus C. Complications infectieuses chez le transplanté hépatique. *Réanimation*. mai 2014;23(3):317-26. doi:10.1007/s13546-014-0888-7
9. Houssel-Debry P, Camus C, Rayar M, Lakehal M, Jacquet EB, Uguen T, et al. Useful management of the liver transplant recipient. Vol. 25. 2018;25.
10. Weiss E, Dahmani S, Bert F, Janny S, Sommacale D, Dondero F, et al. Early-onset pneumonia after liver transplantation: Microbiological findings and therapeutic consequences. *Liver Transplantation*. 2010;16(10):1178-85. doi:10.1002/lt.22132
11. Laurain A, Pol S. Situation actuelle et perspectives du dépistage et du traitement curatif des hépatites B et C en France. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. janv 2016;200(1):47-58. doi:10.1016/S0001-4079(19)30800-3
12. Liu L, Jiang Z, Liao H, Xu Z, Yu Y, Zhong L, et al. Epidemiology, antimicrobial resistance, and risk factors of infection among liver transplant patients: a retrospective study 2010–2023. *Navarathna DH, éditeur. Microbiol Spectr*. juill 2025;13(7):e00711-25. doi:10.1128/spectrum.00711-25
13. Feldman AG, Beaty BL, Curtis D, Juarez-Colunga E, Kempe A. Incidence of Hospitalization for Vaccine-Preventable Infections in Children Following Solid Organ Transplant and Associated Morbidity, Mortality, and Costs. *JAMA Pediatr*. mars 2019;173(3):260-8. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4954 PubMed PMID: 30640369; PubMed Central PMCID: PMC6439884.
14. Abbo LM, Grossi PA, the AST ID Community of Practice. Surgical site infections: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. sept 2019;33(9):e13589. doi:10.1111/ctr.13589
15. Baron A, Cadranet JF, Medmoun M, Seyrig JA, Laborne FX, Skinazi F, et al. SAT-430 Vaccir study: evaluation of vaccination coverage against diphtheria-tetanus-poliomyelitis, pneumococcus, hepatitis A and B, influenza and SARS-COV2 in cirrhotic patients in 17 french general hospitals. *Journal of Hepatology*. juin 2024;80:S640. doi:10.1016/S0168-8278(24)01852-X
16. Sohal A, Kohli I, Chaudhry H, Singh I, Arora K, Kalra S, et al. Vaccine-Preventable Illness Leads to Adverse Outcomes in Liver Transplant Recipients. *Dig Dis Sci*. févr 2024;69(2):588-95. doi:10.1007/s10620-023-08202-x
17. *Vaccins et vaccination : qu'est-ce que la vaccination ?* [Internet]. [cité 13 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination>
18. *Mode d'action des vaccins | Portail européen d'information sur la vaccination* [Internet]. [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://vaccination-info.europa.eu/fr/propos-des-vaccins/mode-daction-des-vaccins-0>
19. Gold T, Gualtieri R, Posfay-Barbe K, Wildhaber BE, McLin V, Blanchard-Rohner G. Assessing vaccine-induced immunity against pneumococcus, hepatitis A and B over a 9-year follow-up in pediatric

- liver transplant recipients: A nationwide retrospective study. *American Journal of Transplantation*. juin 2024;24(6):1070-9. doi:10.1016/j.ajt.2023.12.011
20. Viganò M, Beretta M, Lepore M, Abete R, Benatti SV, Grassini MV, et al. Vaccination Recommendations in Solid Organ Transplant Adult Candidates and Recipients. *Vaccines (Basel)*. 18 oct 2023;11(10):1611. doi:10.3390/vaccines11101611 PubMed PMID: 37897013; PubMed Central PMCID: PMC10611006.
  21. Thuluvath PJ, Roberts P, Chauhan M. Analysis of antibody responses after COVID-19 vaccination in liver transplant recipients and those with chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*. déc 2021;75(6):1434-9. doi:10.1016/j.jhep.2021.08.008
  22. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for Adult Solid-Organ Transplant Recipients: Current Recommendations and Protocols. *Clinical Microbiology Reviews*. juill 2003;16(3):357-64. doi:10.1128/cmr.16.3.357-364.2003
  23. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. *Recommandations*. déc 2014.
  24. pdf\_calendrier\_vaccinal-12-2025.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2026]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pdf\\_calendrier\\_vaccinal-12-2025.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pdf_calendrier_vaccinal-12-2025.pdf)
  25. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet*. 20020316;359(9310):957. doi:10.1016/S0140-6736(02)08028-5
  26. decision\_n\_2025.00113.dc.sespev\_du\_30\_avril\_2025\_du\_college\_de\_la\_has\_portant\_adoption\_de\_la\_recommandation\_vaccinale\_contre.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/decision\\_n\\_2025.00113.dc.sespev\\_du\\_30\\_avril\\_2025\\_du\\_college\\_de\\_la\\_has\\_portant\\_adoption\\_de\\_la\\_recommandation\\_vaccinale\\_contre.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-05/decision_n_2025.00113.dc.sespev_du_30_avril_2025_du_college_de_la_has_portant_adoption_de_la_recommandation_vaccinale_contre.pdf)
  27. Günther M, Neuhaus R, Bauer T, Jilg W, Holtz JA, Bienzle U. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: Antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine. *Liver Transpl*. févr 2006;12(2):316-9. doi:10.1002/lt.20674
  28. Hépatite B | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Hepatite-B>
  29. Grippe saisonnière | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 15 oct 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Grippe-saisonniere>
  30. recommandations\_voyageurs\_2025\_27\_juin.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2025]. Disponible sur: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations\\_voyageurs\\_2025\\_27\\_juin.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/recommandations_voyageurs_2025_27_juin.pdf)
  31. Adult Immunization Schedule Notes | Vaccines & Immunizations | CDC [Internet]. [cité 18 janv 2026]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-notes.html>
  32. Haute Autorité de Santé - FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) - Vaccin antigrippal [Internet]. [cité 28 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3600306/fr/fluenz-vaccin-grippal-trivalent-vivant-attenué-nasal-vaccin-antigrippal](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3600306/fr/fluenz-vaccin-grippal-trivalent-vivant-attenué-nasal-vaccin-antigrippal)
  33. Pittet LF, Gualtieri R, Verolet CM, L'Huillier AG, Wildhaber BE, McLin VA, et al. Long-term persistence of seroprotection against measles following measles-mumps-rubella vaccination administered before and after pediatric liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. janv 2025;25(1):170-80. doi:10.1016/j.ajt.2024.07.017
  34. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice TAIC of. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13563. doi:10.1111/ctr.13563
  35. Mulley WR, Dendle C, Ling JEH, Knight SR. Does vaccination in solid-organ transplant recipients result in adverse immunologic sequelae? A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. juill 2018;37(7):844-52. doi:10.1016/j.healun.2018.03.001
  36. Lawal A, Basler C, Branch A, Gutierrez J, Schwartz M, Schiano TD. Influenza Vaccination in Orthotopic Liver Transplant Recipients: Absence of Post Administration ALT Elevation. *American Journal of Transplantation*. nov 2004;4(11):1805-9. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00564.x
  37. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. 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*. 1 mars 2017;35(9):1216-26. doi:10.1016/j.vaccine.2017.01.048

38. Egli A, Humar A, Widmer LA, Lisboa LF, Santer DM, Mueller T, et al. Effect of Immunosuppression on T-Helper 2 and B-Cell Responses to Influenza Vaccination. *Journal of Infectious Diseases*. 1 juill 2015;212(1):137-46. doi:10.1093/infdis/jiv015
39. Armelle MPCV, Juan JCM, Gustavo P, Luis Eduardo MB, Guillermo RP, Jennifer CR. Immune response to Bordetella pertussis Vaccine in Candidates and Receptors of Solid Organ Transplant. *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4(suppl\_1):S717-S717. doi:10.1093/ofid/ofx163.1929
40. Soesman NMR, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Beyer WEP, Tilanus HW, Kemmeren MH, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol*. mai 2000;61(1):85-93. doi:10.1002/(SICI)1096-9071(200005)61:1%3C85::AID-JMV14%3E3.0.CO;2-H
41. Kernéis S, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY, Launay O. N-08: Persistance à long terme des réponses immunologiques après vaccination contre l'hépatite B pour trois catégories d'immunodépression : infection par le VIH, insuffisance rénale chronique et transplantation hépatique. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2014;44(6):76. doi:10.1016/S0399-077X(14)70273-2
42. Dengler TJ, Strnad N, Zimmermann R, Allers C, Markus BH, Nessen SV, Kübler W, Zielen S. Pneumokokkenimpfung nach Herz- und Lebertransplantation. Immunantworten bei immunsupprimierten Patienten und gesunden Kontrollpersonen [Pneumococcal vaccination after heart and liver transplantation. Immune responses in immunosuppressed patients and in healthy controls]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1996 Dec 6;121(49):1519-25. German. doi: 10.1055/s-2008-1043177. PMID: 8998919. [Internet]. [cité 28 janv 2026]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8998919/>
43. *prevenar-20-epar-product-information\_fr.pdf* [Internet]. [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_fr.pdf)
44. *capvaxive-epar-product-information\_fr.pdf* [Internet]. [cité 28 janv 2026]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_fr.pdf)
45. Murray SM, Pose E, Wittner M, Londoño MC, Schaub G, Cook J, et al. Immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with liver disease and liver transplant recipients. *Journal of Hepatology*. janv 2024;80(1):109-23. doi:10.1016/j.jhep.2023.10.009
46. Prévalence de la dénutrition chez 143 adultes en bilan prétransplantation hépatique.
47. Kulkarni AV, Jaggaiahgari S, Iyengar S, Simhadri V, Gujjarlalpuudi D, Rugwani H, et al. Poor immune response to coronavirus disease vaccines in decompensated cirrhosis patients and liver transplant recipients. *Vaccine*. nov 2022;40(48):6971-8. doi:10.1016/j.vaccine.2022.10.042
48. Lee Y, Min EK, Kim JI, Seong J, Kim DG, Joo DJ, et al. Immunoglobulin G dynamics and outcomes of hypogammaglobulinemia in liver transplant recipients. *Sci Rep*. 23 août 2025;15(1):31043. doi:10.1038/s41598-025-16543-y
49. Bégué P, Girard M, Bazin H, Bach JF. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012 ? *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. juin 2012;196(6):1177-81. doi:10.1016/S0001-4079(19)31748-0
50. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, Kim SJ, Kim S il, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and Safety of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Chronically Immunosuppressed Adults Following Renal Transplant: A Phase 3, Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2 janv 2020;70(2):181-90. doi:10.1093/cid/ciz177
51. Adler E, Krucker Y, Kolev M, Semmo N. Active hepatitis B virus vaccination in the prevention of viral reactivation in liver transplantation recipients with previous hepatitis B infection: a cohort study. *Swiss Med Wkly*. 30 mai 2025;155(5):4116. doi:10.57187/s.4116
52. Haddadin Z, Krueger K, Lora D. Thomas, Overton ET, Ison M, Halasa N. Alternative strategies of posttransplant influenza vaccination in adult solid organ transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. mars 2021;21(3):938-49. doi:10.1111/ajt.16295
53. Mombelli M, Neofytos D, Huynh-Do U, Sánchez-Céspedes J, Stampf S, Golshayan D, et al. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6938982/pdf/ciz177.pdf>. *Clinical Infectious Diseases*. 25 janv 2024;78(1):48-56. doi:10.1093/cid/ciad477
54. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, Aydillo T, Gavaldà J, Moreno 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. *Clinical Infectious Diseases*. 1 avr 2017;64(7):829-38. doi:10.1093/cid/ciw855
55. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J, Hoschler K, Ferreira V, Ashton P, et al. A Double-Blind, Randomized Trial of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in Adult Solid-Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. 17 mai 2018;66(11):1698-704. doi:10.1093/cid/cix1082

56. décret n°2023-736 [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/GRqEXBtcolqqdSAistw5ZDBSDHMuJoKO\\_yl5moGAVKs=/J\\_OE\\_TEXTE](https://www.legifrance.gouv.fr/download/file/GRqEXBtcolqqdSAistw5ZDBSDHMuJoKO_yl5moGAVKs=/J_OE_TEXTE)
57. Estimation des couvertures vaccinales des rappels contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite (DTP) chez les adolescents et les adultes en France, au 31 décembre 2024. [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/index.php/media/138343/download?inline>
58. Tableau VIS\_PRO PDF.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2025]. Disponible sur: [https://professionnels.vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/Tableau%20VIS\\_PRO%20PDF.pdf](https://professionnels.vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/Tableau%20VIS_PRO%20PDF.pdf)
59. Traçabilité de la vaccination | Vaccination Info Service [Internet]. [cité 22 oct 2025]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-pratiques/Acte-vaccinal/Tracabilite-de-la-vaccination>
60. Carnet de vaccination. Adolescents et adultes [Internet]. [cité 22 oct 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/brochure/carnet-de-vaccination.-adolescents-et-adultes>
61. Dehnen D, Milzkott M, Borchardt B, Graute A, Dehnen K, Herzer K, et al. Effectiveness of a Personal Vaccination Recommendation Letter to Liver Transplant Patients and Family Physicians for Improving the Vaccination Status: Improving Vaccinations: Whom to Contact? *Clinical Transplantation*. oct 2025;39(10):e70239. doi:10.1111/ctr.70239
62. Weltermann B, Herwig A, Dehnen D, Herzer K. Vaccination Status of Pneumococcal and Other Vaccines in 444 Liver Transplant Patients Compared to a Representative Population Sample. *Ann Transplant*. 7 avr 2016;21:200-7. doi:10.12659/AOT.896436
63. Feldman AG, Marsh R, Kempe A, Morris MA. Barriers to Pretransplant Immunization: A Qualitative Interview Study of Pediatric Solid Organ Transplant Stakeholders. *The Journal of Pediatrics*. déc 2020;227:60-8. doi:10.1016/j.jpeds.2020.07.038
64. Feldman AG, Atkinson K, Wilson K, Kumar D. Underimmunization of the solid organ transplant population: An urgent problem with potential digital health solutions. *American Journal of Transplantation*. janv 2020;20(1):34-9. doi:10.1111/ajt.15605
65. Remane Y, Klaus VC, Heinitz K, Ranft D, Kowald J, Herber A, et al. Assessment of vaccination rates and motivation among transplant patients using vaccination cards and interviews. *Sci Rep*. 15 mai 2025;15(1):16911. doi:10.1038/s41598-025-01491-4
66. Hanna Z, Birk N, Jarrah J, Parraga T, Williams J, McCorquodale J, et al. Improving Vaccination Rates in Adult Solid Organ Transplant Candidates: Impact of an Infectious Diseases Pretransplant Clinic. *Transplant Infectious Dis*. juill 2025;27(4):e70059. doi:10.1111/tid.70059
67. Askgaard G, Fleming KM, Crooks C, Kraglund F, Jensen CB, West J, et al. Socioeconomic inequalities in the incidence of alcohol-related liver disease: A nationwide Danish study. *The Lancet Regional Health - Europe*. sept 2021;8:100172. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100172
68. Tanaka T, Kakiuchi S, Tashiro M, Fujita A, Ashizawa N, Eguchi S, et al. Adherence to recommended vaccination policies for pre- and post-solid organ transplantation patients: A national questionnaire survey in Japan. *Vaccine*. 18 déc 2023;41(52):7682-8. doi:10.1016/j.vaccine.2023.11.033
69. Irving SA, Donahue JG, Shay DK, Ellis-Coyle TL, Belongia EA. Evaluation of self-reported and registry-based influenza vaccination status in a Wisconsin cohort. *Vaccine*. nov 2009;27(47):6546-9. doi:10.1016/j.vaccine.2009.08.050
70. Rolnick SJ, Parker ED, Nordin JD, Hedblom BD, Wei F, Kerby T, et al. Self-report compared to electronic medical record across eight adult vaccines: Do results vary by demographic factors? *Vaccine*. août 2013;31(37):3928-35. doi:10.1016/j.vaccine.2013.06.041
71. Baromètre de Santé publique France : résultats de l'édition 2024.
72. [bullnat\\_couverture\\_vaccinale\\_2025\\_20250428](#).
73. Dumortier J, Dharancy S, Bréard T, Séré O, Saliba F. Influenza vaccination adherence after liver transplantation: A collateral benefit of the COVID-19 pandemic (results of a patients' survey). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. avr 2022;46(4):101815. doi:10.1016/j.clinre.2021.101815
74. Campagne de vaccination antigrippale déjà 10 millions de vaccins délivrés ! – Fédération des Pharmaciens de France.
75. te Linde E, Hensgens MPM, Verbon A, Bruns AHW. Vaccination Coverage for Medically Indicated Vaccines in a Convenience Sample of Severely Immunocompromised Patients with COVID-19: An Observational Cohort Study. *Vaccines*. déc 2024;12(12):12. doi:10.3390/vaccines12121383

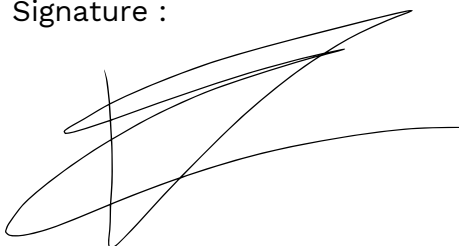
76. Carthon CE, Hall RC, Crowther BR. Impact of a pharmacist-led vaccine recommendation program for pediatric kidney transplant candidate. *Pediatric Transplantation*. sept 2017;21(6):e12989. doi:10.1111/petr.12989
77. Sweiss H, Anger LB, Kataria AD, Doligalski C, Iaria A, Pierce D, et al. National survey of transplant pharmacist ambulatory care practices. *J Am Coll Clin Pharm*. juin 2024;7(6):554-62. doi:10.1002/jac5.1949
78. Burson RC, Bottenheim AM, Armstrong A, Feemster KA. Community pharmacies as sites of adult vaccination: A systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. déc 2016;12(12):3146-59. doi:10.1080/21645515.2016.1215393
79. Isenor JE, Edwards NT, Alia TA, Slayter KL, MacDougall DM, McNeil SA, et al. Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. nov 2016;34(47):5708-23. doi:10.1016/j.vaccine.2016.08.085
80. Jaca A, Mathebula L, Malinga T, Rampersadh K, Zulu M, Hohlfeld ASJ, et al. Interventions to Improve Vaccination Uptake Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 30 juill 2025;13(8):811. doi:10.3390/vaccines13080811
81. Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 18 janv 2018;2018(1). doi:10.1002/14651858.CD003941.pub3
82. Dehnen D, Herwig A, Herzer K, Weltermann B. Improving the vaccination status of liver transplant patients: Effectiveness of personally addressing patients and written recommendations to family physicians after 3 years. *Transplant Infectious Dis*. oct 2019;21(5):e13140. doi:10.1111/tid.13140

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Madame Rubio Eva,  
Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou  
d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits  
d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet  
1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce mémoire.

Signature :



**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 22007409

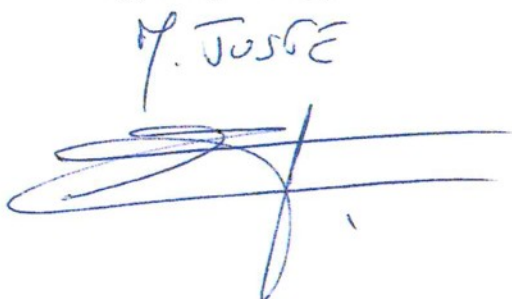
N° Thèse : 53

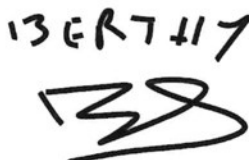
Nom et Prénom : Rubio Eva

Sujet : Optimisation du statut vaccinal des patients transplantés hépatiques au  
CHU de Tours : Contribution du pharmacien, lien hôpital-officine

Tours, le : 03/07/2026

Le(s) Directeur(s) de Thèse :  
Nom(s) et signature(s)

M. JOSSE  


13687417  


Vu et Transmis :  
Le Doyen Le directeur de la Faculté  
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



RUBIO, Eva

N° 53

### TITRE DE LA THÈSE

Optimisation du statut vaccinal des patients transplantés hépatiques au CHU de Tours : contribution du pharmacien, lien hôpital-officine

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La transplantation hépatique constitue une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge des maladies hépatiques, concernant plus de mille patients chaque année en France. Parmi les principaux enjeux du suivi médical complexe de ces patients, la prévention des infections occupe une place centrale en raison de l'immunosuppression chronique induite par les traitements antirejets.

Dans ce contexte, la vaccination représente un élément clé de la prévention. Toutefois, plusieurs études récentes mettent en évidence une couverture vaccinale insuffisante chez les patients transplantés. Cette situation s'explique par la complexité des calendriers vaccinaux, un manque d'information des patients, une hésitation vaccinale, ainsi qu'un défaut de coordination entre les professionnels de santé.

L'élargissement des compétences du pharmacien d'officine dans le domaine de la vaccination positionne la question de sa place dans le suivi vaccinal des patients transplantés hépatiques comme centrale. Le renforcement du lien ville-hôpital constitue une opportunité pour améliorer la couverture vaccinale, favoriser l'adhésion des patients et renforcer leur protection.

Une étude observationnelle menée au CHU de Tours a permis d'évaluer la couverture vaccinale des patients en attente de transplantation hépatique. Une seconde étude a analysé, trois ans après la greffe, le statut vaccinal ainsi que les connaissances et perceptions des patients vis-à-vis de la vaccination. Ces travaux ont conduit à proposer des outils visant à optimiser la prise en charge vaccinale des patients transplantés hépatiques et à renforcer la coordination entre les acteurs hospitaliers et de ville, en particulier le rôle du pharmacien d'officine.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Vaccination, optimisation, transplanté hépatique, lien hôpital-officine, pharmacien d'officine

### JURY

PRÉSIDENT : Monsieur BRAND Denys, Pharmacien, Professeur des Universités, Directeur de la faculté de pharmacie, Tours

MEMBRES :

Madame BARRAUD Hélène, Gastro-entérologue et hépatologue, Praticien hospitalier, CHU de Tours

Madame BERTHY Elise, Pharmacien, Praticien hospitalier, CHU de Tours

Madame HADDOUR Asma, Pharmacien adjoint, Pharmacie des Grands Champs, Saint-Avertin

Monsieur JUSTE Matthieu, Pharmacien, Maître de conférence, Directeur adjoint de la faculté de pharmacie, Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 26 JUIN 2026 à la faculté de Pharmacie Phillipe Maupas, Tours