

# Vaccination et insuffisance rénale chronique

## Vaccination and chronic kidney disease

NICOLAS JANUS, SABINE AMET, SARAH RAPUCH-ZIMNER, GILBERT DERAY, VINCENT LAUNAY-VACHER

Service ICAR, Service de néphrologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris  
<nicolas.janus@psl.aphp.fr>

**Résumé.** Les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) et notamment les patients hémodialysés présentent un dysfonctionnement du système immunitaire les rendant plus sensibles aux maladies infectieuses. Il est donc important de vacciner ces patients pour prévenir les infections. Cependant, du fait de ce dysfonctionnement immunitaire, la réponse à la vaccination peut être diminuée chez ces patients, rendant ainsi les schémas usuels de vaccination inefficaces. Le but de cette revue est de synthétiser les études relatives à l'utilisation des vaccins chez les patients IRC, afin de déterminer s'il est nécessaire d'adapter les schémas posologiques des vaccins chez ces patients.

**Mots clés :** vaccination, insuffisance rénale chronique

**Abstract.** Chronic renal insufficiency (CRI) patients and especially hemodialysis patients present an impaired immune system and are thus more exposed to infectious diseases. Therefore, it is important to vaccinate these patients in order to prevent infectious diseases. However, because of this impaired immune system, responsiveness to vaccination in CRI patients may be reduced and usual vaccination schedules can be ineffective. The aim of this article is to review the studies on the use of vaccines in CRI patients, in order to determine whether dosage adjustment may be necessary in these patients.

**Key words:** vaccination, chronic kidney disease

Les infections constituent la deuxième cause de mortalité chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux [1]. En effet, les patients dialysés présentent un dysfonctionnement immunitaire les rendant plus sensibles aux infections notamment en raison de leur exposition à des produits sanguins [2]. Ce dysfonctionnement immunitaire résulte d'une baisse de l'immunité humorale et cellulaire, diminuant ainsi l'activité des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T, monocytes, macrophages...). Cette dysfonction immunitaire se traduit alors par une baisse du taux de séroconversion et du taux d'anticorps, ainsi qu'une diminution plus rapide dans le temps des taux d'anticorps par rapport à des sujets sains [2]. Les schémas de vaccination usuels peuvent donc être moins performants voire inefficaces et il peut donc être nécessaire d'adapter le schéma posologique des vaccins chez ces patients. Toutefois, bien qu'il existe des recommandations claires et régulièrement remises à jour sur l'utilisation des vaccins dans la population générale [3], les données relatives à la vaccination des patients présentant des dysfonctionnements immunitaires sont moins nombreuses.

## Vaccin de l'hépatite B

L'hépatite virale B (VHB) est une des infections les plus importantes dans le monde. Il est estimé que 200 à 500 millions de personnes sont infectées. Le virus peut être transmis par voie sanguine (et autres fluides corporels), verticalement ou horizontalement parmi les groupes de patients à risque dont les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC). En effet, ces patients sont exposés à des produits sanguins et à une possible contamination par la dialyse [2]. L'utilisation de vaccins contre le VHB et de mesures de prévention de contamination ont permis de réduire l'incidence moyenne annuelle des infections par le VHB en dialyse de 3 % à 0,05 % entre 1976 et 1997 aux USA [4]. Il est donc important de vacciner les patients dialysés contre le VHB. Les doses usuelles de vaccins chez l'adulte vont de 10 à 20 µg par injection avec un schéma d'administration usuel de 3 injections dans le temps (à 0, 1, 6 mois) [3] ou avec un schéma de 4 injections dans le temps (à 0, 1, 2, 12 mois).

Chez le patient IRC, la vaccination contre le VHB est moins efficace que chez les sujets normo-rénaux [2]. En effet, ces patients ont des taux de séroconversion et des taux d'anticorps moins élevés. De plus, le taux d'anticorps décroît dans le temps plus rapidement [5] et certains facteurs ont un impact négatif sur la séroconversion chez les patients

\* Correspondance et tirés à part : N. Janus

IRC (âge, sexe, obésité, nutrition, tabac). Ainsi, de nombreuses études ont cherché, à travers différentes méthodes, à augmenter chez ces patients, la réponse immunitaire aux vaccins du VHB.

Plusieurs études (tableau 1) ont testé l'efficacité de doses plus élevées de vaccins avec des injections de 40 µg avec un schéma posologique à 4 injections. Les taux de séroconversion ont ainsi atteint 60 à 90,5 % chez les patients dialysés [6-10].

Toutes ces études ont cherché à améliorer la réponse immune aux vaccins en augmentant les doses. Ainsi, une étude a comparé la dose usuelle de 20 µg avec une dose plus élevée de 40 µg chez 121 patients insuffisants rénaux modérés en utilisant un schéma posologique de 3 administrations (à 0, 1 et 6 mois). Les taux de séroconversion étaient plus élevés chez les patients ayant reçu 3 doses de 40 µg que chez ceux ayant reçu 3 doses de 20 µg. Toutefois, cette différence n'était pas significative. Les auteurs ont ainsi recommandé de recourir à 3 doses de 20 µg chez les patients IRC et de recourir éventuellement à une 4<sup>e</sup> dose de 20 µg en cas de non-réponse [11]. Une autre étude a comparé la vaccination intradermique (ID) et intramusculaire (IM) chez les patients IRC. Les patients recevant une vaccination ID ont reçu une dose de 5 µg 2 fois par mois alors que les patients vaccinés par voie IM étaient traités par un schéma de 4 injections de 40 µg chacune. La plupart des patients de l'étude ont atteint un taux de séroconversion : 97,6 % des patients pour le groupe ID et 90,5 % des patients pour le groupe IM. Les auteurs ont ainsi recommandé d'administrer 5 µg toutes les 2 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux d'anticorps supérieur à 1 000 UI/L ou pour une durée totale d'administration de 18 mois [10].

Une autre possibilité était de recourir à une dose standard de 20 µg de façon répétée. Une étude a ainsi tenté d'augmenter le taux de protection chez des patients dialysés en utilisant 20 µg tous les mois jusqu'à ce qu'ils atteignent un taux d'anticorps de 100 UI/L, ou jusqu'à l'administration totale de 10 doses. Après 5 mois d'étude, le taux de séroconversion était de 42 %, puis de 70 % après 12 mois [12].

La vaccination précoce des patients IRC avant la mise en dialyse a également été investiguée afin d'améliorer l'efficacité des vaccins. L'une des plus importantes études réalisée sur ce thème comprenait 61 patients IRC. Les auteurs ont conclu que les patients IRC non dialysés avaient une meilleure réponse immunitaire au vaccin contre le VHB que les patients dialysés [13].

Toutefois, ces études sont hétérogènes et certains facteurs pourraient influencer sur les taux d'anticorps. Ainsi, il semble que les patients plus âgés présentent des taux de séroconversion plus faibles que les patients jeunes [11, 12, 14]. De façon plus inattendue, il n'a pas été trouvé de corrélation apparente entre les taux de séroconversion et le stade de l'insuffisance rénale dans une étude ayant inclu des patients présentant une IRC légère à modérée [11]. Toutefois, une seconde étude a révélé une association entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le taux de séroconversion de patients IRC sévères [6]. Ces différents résultats peuvent être dus à des disparités au niveau des critères d'inclusion des patients dans les études. En effet, les patients de la seconde étude présentaient une insuffisance rénale plus avancée [6] que dans la première [11].

La vaccination contre le VHB est un enjeu majeur chez les patients dialysés, car ils constituent un groupe à haut risque d'infection. Ainsi, les patients IRC doivent être vaccinés dès que possible et de préférence avant la mise en dialyse.

Les résultats des études sont hétérogènes et présentent une grande disparité. Cela peut être dû à certains facteurs influençant la réponse immunogène des patients aux vaccins. Ainsi, un âge avancé, les hommes et le recours à des transfusions sanguines antérieures sont associés à un faible taux de séroconversion [2]. Plusieurs méthodes ont été testées pour améliorer les taux de séroconversion avec des résultats différents.

Le schéma de vaccination recommandé est de 4 doses de 40 µg chacune de Engerix B<sup>®</sup> (GlaxosmithKline) à 0, 1, 2, 6 mois ou de 3 doses de 20 µg de Recombivax HB<sup>®</sup> (Merck) à 0, 1 et 6 mois [15-17]. Des doses supplémentaires (Booster doses) peuvent être administrées aux patients dont les taux d'anticorps sont inférieurs

**Tableau 1.** Synthèse des études sur la vaccination contre le VHB des patients IRC.

Etude	Patients	Dose, vaccin, mode	Schéma de vaccination	Taux de séroconversion*
Kara <i>et al.</i> [7]	15 HD	40 µg, Engerix B ou HB Vax IIB, IM	0, 1, 2, 6 mois	12 (80 %)
Liu <i>et al.</i> [8]	47 HD	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 6 mois	37 (78,7 %)
	22 PD	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 6 mois	17 (77,3 %)
Bel'eed <i>et al.</i> [9]	136 HD	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 3 mois	90 (66 %)
	55 PD	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 3 mois	36 (66 %)
	19 ND	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 3 mois	13 (68 %)
Charest <i>et al.</i> [10]	41 HD	5 µg, vaccin recombinant, ID	Toutes les 2 semaines	40 (97,6 %)
	42 HD	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 6 mois	38 (90,5 %)
DaRoza <i>et al.</i> [6]	165 ND	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 6 mois	136 (82 %)
McNulty <i>et al.</i> [11]	51 ND	20 µg, Engerix B, IM	0, 1, 6 mois	29 (57 %)
	55 ND	40 µg, Engerix B, IM	0, 1, 6 mois	37 (67 %)
Jadoul <i>et al.</i> [12]	23 HD	20 µg, Engerix B, IM	Tous les mois	16 (70 %) après 12 mois
Tong <i>et al.</i> [18]	82 ND ou HD	20 µg, Engerix B, IM	0, 1, 2, 6 mois	84 %
	83 ND ou HD	20 µg, Fendrix, IM	0, 1, 2, 6 mois	91 %

HD : patients hémodialysés ; PD : patients en dialyse péritonéale ; ND : patients non dialysés ; IM : intramusculaire ; ID : intradermique ;

\*Taux d'anticorps > 10 UI/L.

à 10 UI/L [5]. Toutefois, l'administration des vaccins du VHB en voie ID peut également représenter une alternative [10].

De plus, Tong *et al.* [18] ont testé un nouveau vaccin contenant un adjuvant, le Fendrix® (GlaxoSmithKline) destiné aux patients pré-dialysés et dialysés. Les auteurs ont ainsi rapporté une augmentation du taux d'anticorps anti-HBs, mais pas d'augmentation du nombre de patients ayant atteint une séroconversion après l'administration de 20 µg Fendrix® administré à 0, 1, 2 et 6 mois par rapport à l'Engerix B® (40 µg selon le même schéma d'administration).

Par conséquent, il est recommandé de vacciner les patients IRC contre le VHB. De plus, il est préférable de vacciner les patients IRC le plus tôt possible avant le stade de la dialyse. Les posologies recommandées chez le patient adulte et dialysé sont de 4 doses de 40 µg d'Engerix B®, 3 doses de 40 µg d'HBVAXpro® (Sanofi Pasteur), 5 doses de 20 µg de Genhevac B® (Sanofi Pasteur), 3 doses de 40 µg de Recombivax® ou 4 doses de 20 µg de Fendrix® (tableau 2) [3, 16, 17]. Ces 2 derniers ne sont toutefois pas disponibles en France.

## Vaccin de l'hépatite virale A (VHA)

La vaccination contre le virus de l'hépatite A (VHA) a été utilisée depuis des décennies dans la population générale. Toutefois, les données relatives à l'utilisation de cette vaccination chez les patients IRC sont limitées. Il est recommandé d'administrer deux doses de 160 unités à 0, et entre 6 et 12 mois de d'Avaxim® (Sanofi-Pasteur) ou de deux doses de 1 440 unités Elisa d'Havrix® (GlaxoSmithKline) selon le même schéma [3]. En effet, une étude a montré que l'utilisation de 3 doses de 720 unités Elisa d'Havrix® à 0, 1 et 6 mois était aussi efficace chez les patients adultes IRC que chez des sujets sains. Seule la forme pharmaceutique pédiatrique de 720 unités Elisa était disponible à l'époque. Les auteurs ont conclu que le vaccin était sûr et efficace chez les patients IRC [19].

En conclusion, la vaccination contre le VHA chez les patients IRC est bien tolérée et immunogène [19, 20]. Ainsi, il est recommandé de ne pas modifier le schéma posologie du vaccin de l'hépatite A chez les patients IRC. L'ACIP (*Advisory Committee on Immunisation Practices*) recommande de vacciner ces patients en utilisant le schéma posologique usuel, soit 2 doses de 1 440 unités Elisa de Havrix® à 0 et entre 6 à 12 mois [16]. Il n'existe en revanche aucune étude ni aucune recommandation relative à l'utilisation de l'Avaxim® chez les patients IRC.

## Vaccination contre le virus de la varicelle

La varicelle est une maladie infectieuse bénigne et commune, touchant essentiellement les enfants. Cependant, cette infection peut être sévère voire fatale en pédiatrie chez les enfants dialysés immunodéprimés. De plus, les patients adultes et les patients âgés peuvent être atteints d'une réactivation virale de ce virus responsable du zona. Il est donc essentiel de pouvoir vacciner ces patients. Le schéma posologique usuel chez les sujets sains de plus de 13 ans est de 2 doses de 1 350 unités formant plages (UFT) à 4-8 semaines d'intervalle de Varivax® (Sanofi-Pasteur) ou de deux doses de 10<sup>3.7</sup> UFT à 6-8 semaines d'intervalle.

Plusieurs études ont testé l'efficacité de cette vaccination chez des enfants IRC, dialysés en attente de transplantation rénale. D'une façon générale, la vaccination était bien tolérée et la plupart des enfants ont pu atteindre un taux d'anticorps protecteurs. Toutefois, une seconde et une troisième dose supplémentaires (*booster*) de 1 350 à 2 000 UFT chacune [21, 22] ont été nécessaires pour augmenter le taux de séroconversion ainsi que pour obtenir un taux d'anticorps persistant dans le temps. Par la suite, plusieurs de ces enfants ont été transplantés du rein et les cas de zona ou de varicelle ont été limités [21, 23]. Par ailleurs, la varicelle était plus fréquente et plus sévère chez les patients non vaccinés que chez les patients vaccinés après la transplantation [23].

En conclusion, la vaccination contre la varicelle est efficace et bien tolérée chez les patients dialysés. Toutefois, une dose supplémentaire de vaccin peut s'avérer être nécessaire pour atteindre un taux d'anticorps suffisant et persistant chez les patients dialysés. Webb *et al.* recommandent ainsi de recourir à un schéma posologique de 2 doses de 2 000 UFT et d'évaluer régulièrement les taux d'anticorps IgG anti-VZV afin de déterminer si une troisième dose doit être administrée [21]. Cependant, chez les patients dialysés âgés de plus de 12 ans, les recommandations préconisent d'administrer 2 doses, sans dose supplémentaire [16, 17].

## La vaccination antigrippale

La grippe saisonnière (AH3N2) est une maladie paradoxale, souvent perçue comme une maladie bénigne par le grand public, il s'agit d'une infection courante responsable de nombreux décès. En effet, de 1972 à 1992, la grippe AH3N2 a été responsable du décès de 426 000 personnes aux États-Unis d'Amérique [24]. En

Tableau 2. Synthèse des études sur la vaccination contre le virus de la grippe chez les patients IRC.

Études	Patients	Vaccins/doses	Taux de séroconversion		
			H3N2	H1N1	B
Antonen <i>et al.</i> [26]	42 HD	Vaxigrip/15 µg	36 %	60 %	78 %
	15 PD		67 %	79 %	79 %
	20 ND		35 %	70 %	90 %
Antonen <i>et al.</i> [27]	23 HD	Vaxigrip/15 µg	78 %	-	-
Vogtländer <i>et al.</i> [28]	44 HD	Influvac/15 µg (0, 8 semaines)	77 %	46 %	87 %

HD : patients hémodialysé ; PD : patients en dialyse péritonéale ; ND : patients non dialysés ; IM : intramusculaire ; ID : intradermique.

raison de la virulence et du pouvoir pathogène du virus, la vaccination de la population générale et surtout des personnes à risque de complications est fréquente et relativement efficace après l'administration d'une dose unique. Chez les patients IRC, la vaccination est également recommandée. En effet, chez les patients hémodialysés, les risques d'hospitalisation ou de décès sont plus faibles chez les patients vaccinés que chez les patients non vaccinés. De même, les patients en dialyse péritonéale (DP) et vaccinés ont un risque d'hospitalisation moindre que chez les patients en DP et non vaccinés [25]. La posologie usuelle chez le sujet sain adulte est d'une seule injection [3].

Plusieurs études ont rapporté que les taux de réponse aux vaccins étaient comparables entre les patients IRC et les sujets sains. Ainsi, la vaccination antigrippale est efficace et bien tolérée chez ces patients même si une baisse de la réponse immunitaire a été observée [26-29] (tableau 2). Par ailleurs, certaines variabilités de réponse à la vaccination ont été observées selon le type de dialyse et selon le type d'antigène viral. De plus, la correction d'une éventuelle carence en vitamine D en hémodialyse semble améliorer l'immunité des patients [26]. Enfin, l'administration d'une dose supplémentaire de vaccin ne semble pas augmenter les taux d'anticorps [28]. Il n'existe en revanche aucune étude clinique relative à la vaccination contre la pandémie grippale AH1N1 apparue en 2009 chez le patient IRC. Plusieurs études ont trouvé des taux de séroconversion de l'ordre de 46 à 79 % pour la souche AH1N1 [26, 28], toutefois, il s'agissait de vaccins différents de ceux proposés depuis 2009.

En conclusion, la vaccination contre la grippe AH3N2 est fortement recommandée chez les patients IRC afin de réduire les risques de mortalité et d'hospitalisation liés à la grippe chez ces patients. L'injection d'une dose unique montre une bonne efficacité pour les patients IRC, même si la réponse immunitaire à la vaccination peut être plus faible par rapport aux sujets sains. De plus, la répétition annuelle de la vaccination (1 dose par an) permet d'améliorer la réponse aux vaccins. Il est par conséquent essentiel de commencer à vacciner ces patients au plus tôt et chaque année pour optimiser ce traitement préventif [16, 17]. De plus, d'après les recommandations des sociétés savantes de néphrologie, de dialyse, et de transplantation, il est recommandé de vacciner les patients présentant des maladies rénales contre la grippe H1N1. Il est donc possible d'administrer une première dose, suivie éventuellement, en cas de non-réponse, d'une seconde dose, 3 semaines après la première injection. Par ailleurs, un délai de 3 semaines est nécessaire entre la vaccination anti-AH3N2 et la vaccination anti-AH1N1.

## Vaccin contre le virus de l'*Haemophilus influenzae* de type B

Il existe peu de données quant à l'utilisation du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* B chez les patients dialysés. Dans une étude clinique, une bonne efficacité et une bonne tolérance ont été observées chez 10 enfants en DP et vaccinés. En effet, dans cette étude, 90 % des patients ont atteint un taux d'anticorps protecteurs [30]. Par conséquent, il est recommandé de vacciner les patients IRC à la posologie usuelle [16].

## Rougeole, oreillons et rubéole

Il est nécessaire de vacciner tous les enfants contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, y compris les patients dialysés. Les taux de séroconversion à cette vaccination ont été évalués chez 10 patients dialysés : 8 ont répondu au vaccin de la rougeole, 5 à celui des oreillons et 8 à celui de la rubéole. Toutefois, seulement 3 patients ont répondu aux 3 vaccins [31]. Par conséquent, il est ainsi recommandé d'évaluer la séroconversion des patients après la vaccination à la dose usuelle pour les patients IRC [16].

## Vaccin antipoliomyélite

L'utilisation de vaccins inactivés contre la poliomyélite n'est pas commune. En effet, d'une part ces vaccins sont destinés à des groupes spécifiques d'individus et, d'autre part, la population générale n'est pas très exposée aux poliovirus. Toutefois, il est nécessaire de vacciner les individus de ces groupes spécifiques, y compris si ces personnes présentent une IRC. Les effets et la tolérance du vaccin inactivé ont été investigués chez 49 patients IRC où 86 % des patients ont atteint un taux suffisant d'anticorps pour être protégés contre l'infection [32]. Par conséquent, il est recommandé de vacciner les patients IRC selon le schéma usuel, soit 2 doses à un mois d'intervalle, suivies d'une 3<sup>e</sup> dose 6 à 12 mois après la 2<sup>e</sup> dose pour la primovaccination du sujet adulte [3].

## Vaccination contre le *Staphylococcus aureus*

Le *Staphylococcus aureus* est un des grands responsables des infections nosocomiales et communautaires. Les patients dialysés représentent un groupe à risque d'infection en raison de la violation de la barrière cutanée. De plus, il s'agit d'une cause importante de complications et de mortalité chez ces patients [33]. Malheureusement, plusieurs études ont démontré une altération de la réponse immunologique à la vaccination par rapport aux sujets sains [34-36]. En effet, une réduction de la production de 50 % des IgG a été observée 6 mois après l'administration de 25 µg d'un vaccin conjugué monovalent [34]. Toutefois, les taux d'anticorps ont atteint le seuil protecteur (80 µg/ml) pendant environ 6 mois. Dans une autre étude, l'utilisation du StaphVax<sup>®</sup> (Nabi, 25 µg pour chacun des 2 polysaccharides capsulaires) a permis d'obtenir une réponse immunologique avec une bonne tolérance. Toutefois, la protection vaccinale était ici aussi moins bonne et limitée dans le temps chez les patients dialysés par rapport aux sujets sains. Cette baisse de l'efficacité est survenue 40 semaines après la vaccination, avec une bonne tolérance durant l'étude [35].

Aussi, afin d'améliorer la réponse immunologique à ce vaccin, une dose plus élevée de vaccin StaphVax<sup>®</sup> (Nabi, 100 µg pour chacun des 2 polysaccharides capsulaires) a été testée chez les patients dialysés contre placebo. La vaccination a permis d'obtenir une réponse immunologique suffisante pendant 40 semaines avec une bonne tolérance. Toutefois, après la 50<sup>e</sup> semaine,

les patients sous placebo présentaient une bactériémie similaire à ceux ayant été vaccinés (pas de différence statistiquement significative) [36].

Il existe peu de données sur la vaccination contre le *Staphylococcus aureus* chez les patients IRC et il n'y a aucune recommandation sur l'utilisation du vaccin chez ces patients. Cependant, compte tenu des données existantes, la réponse immunologique au vaccin est partielle et limitée à quelques mois dans le temps.

## Vaccination contre la diphtérie et le tétanos

La réponse immunologique et les taux de séroconversion sont plus faibles chez les patients dialysés par rapport aux sujets sains après vaccination contre la diphtérie et le tétanos [37]. Une étude a permis de montrer que les taux de séroconversion étaient de 96,5 % chez des patients hémodialysés après vaccination contre le tétanos et une dose de boost. Toutefois, le taux d'anticorps a également diminué après 6 mois [38]. Dans une étude plus longue, le statut immunologique a été observé après vaccination contre la diphtérie et le tétanos chez 21 patients hémodialysés. Cinq ans après la vaccination, 15 patients (71 %) avaient un taux d'anticorps protecteurs pour le tétanos et 7 (33 %) pour la diphtérie. Les auteurs ont ainsi recommandé de doser les anticorps régulièrement et de recourir à des doses supplémentaires de vaccins contre la diphtérie au besoin [39].

En conclusion, il est possible de protéger les patients IRC contre la diphtérie et le tétanos en vaccinant ces patients. Toutefois, il est nécessaire de réaliser régulièrement des sérologies et d'administrer des doses supplémentaires si nécessaire, notamment pour prévenir la diphtérie.

## Vaccination contre le pneumocoque

La vaccination contre le pneumocoque est répandue et efficace chez les patients normo-rénaux avec des taux d'anticorps perdurant pendant plusieurs années. De plus, il s'agit d'un vaccin bien toléré. Toutefois, chez les patients IRC, la réponse immunitaire diminue dans le temps. En effet, même si plus de 75 % des patients dialysés vaccinés présentent une réponse immunologique adéquate, leurs taux d'anticorps demeurent bien inférieurs à ceux des patients normo-rénaux. De plus, les taux d'anticorps des patients IRC diminuent rapidement dans le temps (6 mois à 5 ans) alors qu'ils demeurent suffisamment élevés chez les patients normo-rénaux après plus de 5 ans [40-42].

Il est donc recommandé de vacciner les patients IRC avec une dose usuelle de vaccin contre le pneumocoque avec un rappel dans les 3 à 5 ans suivant la première administration [16].

## Vaccination chez les patients IRC infectés par le VIH

Les réponses immunologiques à la plupart des vaccins sont diminuées chez les patients IRC. Ainsi, il peut être nécessaire de modifier les doses et/ou le schéma vaccinal chez ces patients. Par ailleurs, l'impact de l'infection par le VIH sur l'efficacité et la tolérance de la vaccination est très peu décrit dans la littérature.

En effet, les seules études sur ce sujet concernent la vaccination contre le VHB. En théorie, les patients IRC et infectés par le VIH présentent un double risque de déficit immunitaire, et devraient donc présenter des taux de séroconversion plus bas que chez les patients IRC non infectés par le VIH. En pratique, plusieurs études conduites chez des patients ayant une fonction rénale normale ont montré que les taux d'anticorps sont faibles et qu'ils diminuent plus rapidement dans le temps après la vaccination anti-VHB (20 µg de GenHevac®) chez des patients infectés par le VIH que chez des patients non infectés par le VIH [43, 44]. De la même façon, des réponses immunologiques plus faibles à la vaccination contre le tétanos et le pneumocoque ont été observées chez des patients normo-rénaux infectés par le VIH par rapport à des patients non infectés [45]. Ainsi, l'infection par le VIH semble effectivement avoir un impact délétère sur la réponse immunologique aux vaccins.

Les données relatives à la vaccination des patients IRC et infectés par le VIH sont rares. Une étude a évalué la réponse immunologique à la vaccination anti-VHB chez des patients hémodialysés et infectés par le VIH [46]. Elle révèle que 53,4 % des patients ont atteint un taux protecteur d'anticorps après administration du vaccin à la même dose que pour les patients IRC non infectés. Les auteurs concluent qu'il est possible de proposer à ces patients une vaccination anti-VHB à tous les patients IRC infectés par le VIH.

Par conséquent, la vaccination doit être proposée le plus tôt possible aux patients IRC infectés par le VIH à la posologie de 3 à 4 doses de 40 µg de vaccin VHB afin d'obtenir la meilleure réponse possible, des doses supplémentaires doivent être administrées dans le cas où le taux d'anticorps anti-HBs descendrait en dessous de 10 UI/L [47, 48]. Il existe plusieurs recommandations dans la littérature relatives à la nécessité de recourir à des vaccins (autres qu'anti-VHB) [49], toutefois en l'absence de données cliniques, il est impossible d'émettre des recommandations précises pour les autres vaccins ou d'extrapoler les données existantes sur le vaccin du VHB.

## Les thérapies adjuvantes à la vaccination

Si beaucoup d'études ont cherché à améliorer la réponse immunitaire à l'aide de doses ou de fréquences d'administration plus élevées, d'autres ont cherché à utiliser des thérapies adjuvantes à la vaccination pour stimuler les fonctions immunitaires des patients IRC. Plusieurs molécules ou composés ont ainsi été testés, comme la thymopentine, le lévamisole, le zinc, les interleukines, les interférons, les agents stimulateurs de l'érythropoïèse... L'un des médicaments les plus étudiés est le facteur de croissance stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages ou GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*).

En effet, le GM-CSF peut promouvoir la prolifération et la maturation des précurseurs en colonies de granulocytes et de macrophages. Plusieurs études ont cherché à associer le GM-CSF à la vaccination anti-VHB pour en améliorer la réponse immunologique chez les patients IRC. Deux méta-analyses ont notamment regroupé 17 études cliniques (environ 180 patients) sur ce sujet et ont conclu que l'utilisation du GM-CSF était efficace et bien tolérée chez les patients dialysés [50, 51]. Toutefois, les études cliniques sélectionnées présentent d'importantes hétérogénéités sur

le GM-CSF, ainsi que sur les doses de vaccins (50 à 300 µg et 20 µg x 1 à 40 µg x 4, respectivement). Ainsi, il est difficile d'émettre des recommandations précises sur l'utilisation du GM-CSF dans cette indication et d'autres études seront nécessaires afin de pouvoir proposer un schéma thérapeutique associant le GM-CSF avec les vaccins anti-VHB.

D'autres médicaments ont été testés pour améliorer la réponse immunitaire à la vaccination chez les patients hémodialysés. Certains d'entre eux ont montré des résultats prometteurs comme le lévamisole qui augmente les taux d'anticorps suite à la vaccination anti-VHB [52-54]. En revanche, d'autres composés comme la thymopentine n'ont pas montré de résultats probants [55, 56].

Plusieurs médicaments ont montré leur efficacité pour améliorer la réponse vaccinale chez les patients dialysés comme le GM-CSF et le lévamisole. Toutefois, il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation précise quant à l'utilisation de ces produits dans cette indication, aussi il est pour l'instant recommandé de vacciner les patients à l'aide des vaccins du VHB. Par ailleurs, les données relatives à l'utilisation d'adjuvants pour d'autres vaccins chez les patients dialysés sont très limitées.

## Vaccination et technique de dialyse

La plupart des études traitant de l'efficacité des vaccins chez les patients dialysés ont été conduites chez des patients hémodialysés et seulement quelques études ont porté sur des patients en DP ayant été vaccinés contre le VHB ou la grippe.

Les patients en DP ont présenté des taux de réponses similaires aux patients hémodialysés, 66 à 77,3 % contre 66 à 78,7 % respectivement en DP et en hémodialyse, dans deux études précédemment décrites [8, 9]. De plus, une méta-analyse a spécifiquement étudié l'impact de la technique de dialyse sur la réponse immunologique à la vaccination anti-VHB après administration de 5 à 40 µg de vaccin VHB avec des schémas d'administration allant de 3 à 5 doses de vaccins. Les auteurs concluent que la technique de dialyse (DP ou hémodialyse) n'a pas d'impact sur les taux de séroconversion après vaccination contre le VHB [57]. D'autres études ont décrit le possible impact des techniques de dialyse chez des patients dialysés vaccinés contre le virus de la grippe. Les auteurs ont mis en évidence de légères différences entre les patients en DP et les patients hémodialysés. Lors de l'utilisation de doses usuelles de vaccins contre la grippe, les patients en DP ont atteint des taux d'anticorps plus élevés que les patients hémodialysés, toutefois ces taux demeuraient inférieurs à ceux des patients ayant une fonction rénale normale [26-29]. Ainsi, dans la mesure où il est recommandé de vacciner les patients hémodialysés contre la grippe à la posologie usuelle chaque année et dans la mesure où les patients en DP répondent mieux à la vaccination que les patients hémodialysés, il semble raisonnable de proposer de vacciner les patients en DP à la même posologie usuelle chaque année.

Par conséquent, les patients en DP doivent être vaccinés à la même posologie que les patients hémodialysés. Cette recommandation n'est toutefois validée que pour la vaccination contre le VHB, mais il est théoriquement possible

d'étendre cette recommandation aux autres vaccins et notamment pour ceux ne nécessitant pas d'adaptation posologique comme celui de la grippe.

## Patients IRC non dialysés

Les données relatives à la vaccination des patients IRC non-dialysés sont rares. De plus, les quelques études sur la vaccination de ces patients ont été conduites chez des patients insuffisants rénaux terminaux (stade V) pas encore dialysés. En revanche, deux études ont décrit l'association possible entre le débit de filtration glomérulaire et les taux de séroconversion chez des patients IRC non-dialysés vaccinés contre le VHB [6, 11]. Toutefois, les résultats n'ont pas permis de conclure quant au lien (ou l'absence de lien) entre ces deux paramètres. Ainsi, en l'absence de données cliniques sur la vaccination des patients ayant une insuffisance rénale légère à sévère (stades 2, 3, 4), il est impossible d'émettre des recommandations spécifiques pour chaque vaccin et pour chaque stade de l'insuffisance rénale.

## Patients transplantés rénaux

Les patients transplantés rénaux (TR) présentent, comme les patients dialysés, une baisse de la réponse immunitaire à la vaccination contre le VHB et la grippe par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale [9, 29, 58, 59]. Mais seulement une étude a trouvé une réponse significativement plus basse chez des patients transplantés pour les 3 souches de la grippe (B, H3N2 et H1N1) [58]. Par ailleurs, la vaccination contre la grippe était bien tolérée sans rejet aigu parmi les patients TR [29]. Ces données sont similaires à celles décrites pour la vaccination contre le VHB chez les patients TR. Ces patients ont des taux de séroconversion inférieurs à ceux des sujets ayant une fonction rénale normale [59], et cela même à des hautes doses de vaccins [9]. Ainsi, bien qu'il n'y ait pas de recommandations précises relatives à la vaccination des patients TR, les données disponibles suggèrent qu'il est possible de proposer la vaccination contre la grippe et le VHB chez ces patients. De plus, d'après les recommandations de la Société de néphrologie, de la Société francophone de dialyse, et de la Société francophone de transplantation, il est recommandé de vacciner, contre la grippe H1N1, les patients présentant des maladies rénales dont les patients TR à l'aide d'un vaccin sans adjuvant à la posologie de 2 doses, à 3 semaines d'intervalle (au minimum). Il n'existe toutefois aucune étude clinique sur l'utilisation des vaccins anti-H1N1 utilisés dans le cadre de la pandémie 2009 chez les patients TR.

Pour conclure, il est nécessaire de vacciner les patients TR contre le virus de la grippe aux posologies usuelles [17]. Concernant la vaccination contre le VHB, l'approche la plus raisonnable consiste à vacciner les patients le plus tôt possible avant la dialyse pour optimiser la réponse immunitaire aux vaccins et ainsi obtenir des taux d'anticorps protecteurs chez ces patients avant la transplantation rénale [17, 59]. Enfin, les vaccins dits « vivants » ne doivent pas être utilisés chez les patients TR, y compris ceux du ROR, de la varicelle et le vaccin oral contre la polio [60].

**Tableau 3.** Synthèse des principales recommandations vaccinales pour les patients adultes dialysés.

Vaccins	Posologies	Schémas d'administration
Hépatite B, Engerix B	40 µg (IM)	0, 1, 2, 6 mois
Hépatite B, Fendrix	20 µg (IM)	0, 1, 2, 6 mois
Hépatite B, GenHevac B	20 µg (IM)	0, 1, 2, 4, 12 mois
Hépatite B, HBVAXpro	40 µg (IM)	0, 1, 6 mois
Hépatite B, Recombivax	40 µg (IM)	0, 1, 6 mois
Hépatite A, Avaxim	Pas de données	Pas de données
Hépatite A, Havrix	1 440 U (IM)	0, 6 à 12 mois
Grippe saisonnière	0,5 mL (IM)	Annuel
Grippe, Pandémie H1N1	0,5 mL (IM)	0, 3 semaines (si non réponse)
Pneumocoque	0,5 mL (IM ou SC)	Revaccination dans 3 à 5 ans
ROR	0,5 mL (SC)	Administration unique
Varicelle	0,5 mL (min 1 350 UFP) (SC)	0, 4 à 8 semaines

IM : intramusculaire ; ID : intradermique ; ROR : rougeole, oreillons et rubéole ; SC : sous-cutanée ; UFP : unité formant plaque.

## Les vaccins contre-indiqués

De nombreux vaccins ont été utilisés pendant des années chez les patients IRC, toutefois, malgré ce recul, plusieurs vaccins ne doivent pas être utilisés chez ces patients.

Les vaccins vivants, c'est-à-dire ceux de la fièvre jaune, de la polio, de la varicelle, du ROR, doivent en général être évités [3] à cause d'un risque théorique de développer une infection induite par le vaccin [16]. Toutefois, plusieurs études ont montré qu'il était possible de recourir à certains de ces vaccins chez les patients dialysés et notamment les vaccins contre le ROR et la varicelle. Au contraire, le vaccin oral contre la polio ne doit pas être utilisé chez les patients dialysés et les patients TR [16]. Ainsi, ces patients doivent être vaccinés en prévention de la polio à l'aide du vaccin inactivé.

## Conclusion

La vaccination contre les agents pathogènes les plus communs est très fréquente parmi les sujets ou patients immunocompétents. Toutefois, cette vaccination est moins fréquente chez les patients IRC à cause du risque théorique d'effets indésirables et des doutes sur l'efficacité de la vaccination de patients ayant un dysfonctionnement immunitaire. En effet, ces patients présentent un dysfonctionnement de l'immunité humorale et cellulaire réduisant ainsi l'activité des cellules du système immunitaire comme les lymphocytes B, les lymphocytes T, les monocytes et les macrophages. Ce dysfonctionnement se traduit par une baisse du taux de séroconversion ainsi que par une réduction de la période de protection contre les agents pathogènes.

Ainsi, les patients dialysés sont doublement exposés aux infections. D'une part, ce dysfonctionnement immunitaire rend les patients plus vulnérables aux infections et, d'autre part, les patients dialysés sont plus susceptibles de rencontrer des agents pathogènes (exposition à des produits sanguins, environnement hospitalier, machine de dialyse...).

D'une façon générale, il a été largement démontré qu'il est tout à fait possible de vacciner les patients IRC y compris les patients dialysés et que cette vaccination est bien tolérée aux doses usuelles ou à des doses plus fortes. Toutefois, cette vaccination n'est pas toujours efficace, il peut donc être nécessaire de recourir à des doses plus élevées et/ou à des doses supplémentaires pour renforcer l'immunité des patients dialysés. Il est également important de suivre régulièrement les taux d'anticorps afin de vérifier si les patients sont protégés contre l'agent pathogène. La vaccination de ces patients est essentielle et il est important de ne pas éviter de vacciner ces patients, d'autant plus dans le cas où des recommandations existent (tableau 3). ■

**Conflit d'intérêts :** aucun.

## Références

- van Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, *et al.* Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1120-9.
- Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. *Clin Pharmacokinet* 1992 ; 22 : 434-46.
- Direction générale de la santé, Comité technique de vaccination. *Guide de vaccinations*. Saint-Denis : Varia, 2008.
- Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *Asaio J* 1998 ; 44 : 98-107.
- Fabrizi F, Martin P. Hepatitis B vaccine and dialysis: current issues. *Int J Artif Organs* 2001 ; 24 : 683-94.
- DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, *et al.* Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 1184-92.
- Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004 ; 22 : 3963-7.
- Liu YL, Kao MT, Huang CC. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine* 2005 ; 23 : 3957-60.
- Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med J* 2002 ; 78 : 538-40.
- Charest AF, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 976-82.
- McNulty CA, Bowen JK, Williams AJ. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients: a comparison of two vaccination schedules. *Vaccine* 2005 ; 23 : 4142-7.
- Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clin Nephrol* 2002 ; 58 : 301-4.
- Dukes CS, Street AC, Starling JF, Hamilton JD. Hepatitis B vaccination and booster in predialysis patients: a 4-year analysis. *Vaccine* 1993 ; 11 : 1229-32.
- Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002 ; 35 : 1368-75.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR* 2001 ; 50 : 25.

16. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. *Semin Dial* 2000 ; 13 : 101-7.
17. Dinitz-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 997-1011.
18. Tong NK, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2298-303.
19. Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 1825-8.
20. Kuramoto I, Fujiyama S, Matsushita K, Sato T. Immune response after hepatitis A vaccination in haemodialysis patients : comparison with hepatitis B vaccination. *J Gastroenterol Hepatol* 1994 ; 9 : 228-31.
21. Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes DA, Brocklebank TJ, Judd BA, Lewis MA, et al. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. Trans-Pennine Paediatric Nephrology Study Group. *Arch Dis Child* 2000 ; 82 : 141-3.
22. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan C, Fivush BA, et al. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 33-8.
23. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation : long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 35-9.
24. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson GD, Stroup DF, Arden NH, Schonberger LB. The impact of influenza epidemics on mortality : introducing a severity index. *Am J Public Health* 1997 ; 87 : 1944-50.
25. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 738-43.
26. Antonen JA, Hannula PM, Pyhala R, Saha HH, Ala-Houhala IO, Pasternack AI. Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients. *Nephron* 2000 ; 86 : 56-61.
27. Antonen JA, Pyhala R, Hannula PM, Ala-Houhala IO, Santanen R, Ikonen N, et al. Influenza vaccination of dialysis patients : cross-reactivity of induced haemagglutination-inhibiting antibodies to H3N2 subtype antigenic variants is comparable with the response of naturally infected young healthy adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 777-81.
28. Vogtlander NP, Brown A, Valentijn RM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD. Impaired response rates, but satisfying protection rates to influenza vaccination in dialysis patients. *Vaccine* 2004 ; 22 : 2199-201.
29. Cavdar C, Sayan M, Sifil A, Artuk C, Yilmaz N, Bahar H, et al. The comparison of antibody response to influenza vaccination in continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and renal transplantation patients. *Scand J Urol Nephrol* 2003 ; 37 : 71-6.
30. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. Haemophilus influenzae type b immunization in infants on peritoneal dialysis. Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Pediatr Nephrol* 1996 ; 10 : 84-5.
31. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992 ; 6 : 187-9.
32. Sipila R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990 ; 5 : 352-5.
33. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993 ; 64 : 95-100.
34. Welch PG, Fattom A, Moore Jr J, Schneerson R, Shiloach J, Bryla DA, et al. Safety and immunogenicity of Staphylococcus aureus type 5 capsular polysaccharide-Pseudomonas aeruginosa recombinant exoprotein A conjugate vaccine in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 247-53.
35. Fattom A, Fuller S, Propst M, Winston S, Muenz Z, He D, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of Staphylococcus aureus types 5 and 8 capsular polysaccharide conjugate vaccine (StaphVAX) in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004 ; 23 : 656-63.
36. Shinefield H, Black S, Fattom A, Horwith G, Rasgon S, Ordonez J, et al. Use of a Staphylococcus aureus conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 491-6.
37. Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 454-60.
38. Guerin A, Buisson Y, Nutini MT, Saliou P, London G, Marchais S. Response to vaccination against tetanus in chronic haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 : 323-6.
39. Kruger S, Muller-Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B. A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 1264-70.
40. Linnemann Jr CC, First MR, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine in renal transplant and hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1981 ; 141 : 1637-40.
41. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Keuth B, Luticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 468-73.
42. Furth SL, Neu AM, Case B, Lederman HM, Steinhoff M, Fivush B, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease : a prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr* 1996 ; 128 : 99-101.
43. Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 630-1.
44. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000 ; 18 : 1161-5.
45. Opravil M, Fierz W, Matter L, Blaser J, Luthy R. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 84 : 185-9.
46. Ahuja TS, Kumar S, Mansoury H, Rodriguez H, Kuo YF. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1136-41.
47. Mandayam S, Ahuja TS. Dialyzing a patient with human immunodeficiency virus infection : what a nephrologist needs to know. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 511-21.
48. Ahuja TS, O'Brien WA. Special issues in the management of patients with ESRD and HIV infection. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 279-91.
49. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients : recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1559-85.
50. Fabrizi F, Ganeshan SV, Dixit V, Martin P. Meta-analysis : the adjuvant role of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on immunological response to hepatitis B virus vaccine in end-stage renal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 789-96.
51. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Mazzi R, Bosco O, Malena M, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant for hepatitis B vaccination : a meta-analysis. *Vaccine* 2007 ; 25 : 709-18.

52. Kayatas M. Levamisole treatment enhances protective antibody response to hepatitis B vaccination in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2002 ; 26 : 492-6.
53. Argani H, Akhtarishojaie E. Levamisole enhances immune responsiveness to intra-dermal and intra-muscular hepatitis B vaccination in chronic hemodialysis patients. *J Immune Based Ther Vaccines* 2006 ; 4 : 3.
54. Deniz Ayli M, Ensari C, Ayli M, Mandiroglu F, Mut S. Effect of oral levamisole supplementation to hepatitis B vaccination on the rate of immune response in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 2000 ; 84 : 291-2.
55. Dumann H, Meuer SC, Renschin G, Kohler H. Influence of thymopentin on antibody response, and monocyte and T cell function in hemodialysis patients who fail to respond to hepatitis B vaccination. *Nephron* 1990 ; 55 : 136-40.
56. Ervo R, Faletti P, Magni S, Cavatorta F. Evaluation of treatments for the vaccination against hepatitis B + thymopentine. *Nephron* 1992 ; 61 : 371-2.
57. Fabrizi F, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis : the dialysis mode and immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis population. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 1105-12.
58. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, *et al.* The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 295-302.
59. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan IS, *et al.* Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 365-72.
60. Waite E, Laraque D. Pediatric organ transplant patients and long-term care : a review. *Mt Sinai J Med* 2006 ; 73 : 1148-55.