

Voyageur immunosupprimé: recommandations vaccinales

Drs GILLES EPERON^a, SILJA BÜHLER^b, NATALIA ENRIQUEZ^c et BERNARD VAUDAUX^d

Rev Med Suisse 2018; 14: 922-33

Depuis quelques années, le nombre de voyageurs immunosupprimés ne fait qu'augmenter. Nous pouvons bien entendu nous en réjouir, puisque ces patients bénéficient de traitements efficaces qui leur permettent dorénavant d'envisager une vie et des activités comparables à un individu sain. Si nous voulons conserver ce bénéfice, il est nécessaire de préparer et vacciner au mieux ces patients afin de diminuer leurs risques de pathologies infectieuses liées au voyage ou à l'expatriation dans des zones tropicales. En 2013, nous avons déjà publié une revue sur le sujet, et une réactualisation semblait nécessaire au vu du nombre croissant de traitements immunosuppresseurs disponibles sur le marché suisse.

The immunosuppressed traveler: vaccination guidelines

The number of immunosuppressed travelers has exponentially increased in the past few years. This is a positive development as these patients, owing to much improved management, are now in a condition allowing them to plan activities abroad comparable to healthy persons. However, pre-travel consultation and vaccinations are particularly important to reduce the risks and/or the complications of travel-related diseases. Although we already published a review on this topic in 2013, the recent increase of immunosuppressive agents available in Switzerland justifies this update.

INTRODUCTION

De tout temps, l'humain a eu soif de découvertes pour des raisons économiques, scientifiques ou de loisir. En lien avec l'amélioration technologique et la baisse des coûts, l'augmentation du nombre de voyageurs internationaux depuis l'an 2000 est sans précédent.¹ Dans notre société moderne, il n'est pas rare d'avoir des collègues ou amis à l'autre bout du globe. Les patients immunosupprimés ne font pas exception. Suite à l'augmentation des traitements immunosuppresseurs (biothérapie et autres), les malades, autrefois limités dans leurs déplacements, bénéficient maintenant de traitements efficaces les mettant en condition de réaliser des voyages.² Combiné avec l'essor économique, le développement des

infrastructures et la facilité du voyage, le nombre de voyageurs immunosupprimés a littéralement explosé. A titre d'exemple, en cinq ans et depuis la précédente revue,³ le nombre de médicaments immunosuppresseurs a triplé et celui de consultations des voyageurs immunosupprimés dans le service de médecine tropicale et humanitaire des HUG a presque décuplé (données non publiées).

La multiplication des traitements rend ce type de consultations complexes. Bien que regroupés sous un nom commun, ces patients sont hétérogènes et présentent des particularités qu'il faut, autant que possible, prendre en compte, sachant que peu d'évidence existe dans ce domaine. Les recommandations suivantes se basent par conséquent essentiellement sur des avis d'experts. Le **tableau 1**⁴ liste la majorité des traitements utilisés actuellement en Suisse que ce soit en transplantation, immunologie, rhumatologie, neurologie ou gastroentérologie.

Avant de poursuivre, il est important de rappeler certaines généralités de vaccinologie. La qualité et la durée de la réponse immune (ou son immunogénicité et sa longévité) dépendent de la nature de l'antigène. De même, il est nécessaire de différencier la construction de la réponse immune (ou primovaccination) de son entretien (ou rappel). Les antigènes polysaccharidiques purs ne permettent pas l'élaboration d'une immunité mémoire, et seulement une réponse immune humorale de faible avidité. Au contraire, les antigènes peptidiques ou polysaccharides conjugués à des protéines permettent, via la costimulation par des lymphocytes T, d'obtenir une réponse immune humorale mémoire et, lors de rappels, une immunité de longue durée et à forte avidité. Les antigènes vivants permettent en plus une immunité cellulaire mais exposent le patient immunosupprimé à un risque de maladie vaccinale. En Suisse, la grande majorité des vaccins disponibles (**tableau 2**)⁴⁻¹⁰ présentent les caractéristiques physico-chimiques des deux dernières catégories. Il faut rappeler qu'il existe évidemment d'autres facteurs dans l'immunogénicité d'un vaccin et que, par conséquent, deux vaccins dans la même catégorie ne permettront pas d'avoir la même efficacité ou durée d'efficacité, d'où la spécificité des schémas vaccinaux de chacun.

LE PARADOXE DU VOYAGEUR IMMUNOSUPPRIMÉ

Voyager expose l'individu à des pathologies. Mais, bien que près de la moitié des voyageurs développent une maladie en cours ou au retour de voyage, seule une minorité requiert une consultation médicale.^{11,12} Il ne faut cependant pas négliger l'impact qu'un voyage peut avoir sur le risque de colonisation par des bactéries multirésistantes,¹³ et par conséquent des complications infectieuses secondaires.¹³ D'un autre côté, les

^aService de médecine tropicale et humanitaire, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, 1211 Genève 14,

^bService des maladies infectieuses et clinique des voyageurs, Département de santé publique, Institut d'épidémiologie, biostatistique et prévention, Université de Zurich, Hirschengraben 84, 8001 Zurich, ^cService des maladies infectieuses, Département des spécialités de médecine, Centre de vaccinologie, HUG, 1211 Genève 14, ^dUnité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne
gilles.eperon@hcuge.ch | silja.buehler@uzh.ch
NataliaBeatriz.Enriquez@hcuge.ch | Bernard.Vaudaux@gmail.com

TABLEAU 1

Liste des médicaments et groupe selon effet pharmacologique⁴

Nom générique	Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Dénomination commerciale
6-mercaptopurine	Avec précaution vaccinale	Antirejets (inhibiteur de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)
abatacept		Inhibiteurs costimulateurs de lymphocytes T
acétate de glatiramère	Sans précaution vaccinale	Immunostimulants/immunomodulateurs
adalimumab	Avec précaution vaccinale	Anticytokiniques – anti-TNF
alemtuzumab		Anti-CD52 (lymphocytes B et T, NK, etc.)
anakinra		Anticytokiniques – anti-IL-1
aprémilast		Anti-PDE4
ATG (antithymocyte globulin)		Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)
azathioprine		
baracitinib		Anti-JAK
basiliximab		Anticytokiniques – anti-IL-2
bélimumab		Dépléteurs de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)
canakinumab		Anticytokiniques – anti-IL-1
certolizumab pégol		Anticytokiniques – anti-TNF
ciclosporine		Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)
cyclophosphamide, etc.		Cytostatiques
daclizumab		Anticytokiniques – anti-IL-2
dénosumab		Sans précaution vaccinale
diméthyl fumarate	Avec précaution vaccinale	Dépléteurs périphériques de lymphocytes B et T
éculizumab		Anti-C5
étanercept		Anticytokiniques – anti-TNF
évérolimus		Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)
fingolimod		Dépléteurs périphériques de lymphocytes B et T
golimumab		Anticytokiniques – anti-TNF
infliximab		
interféron-β	Sans précaution vaccinale	Immunostimulants/immunomodulateurs
IVIG	Immunisation passive	
léflunomide	Avec précaution vaccinale	Dépléteurs périphériques de lymphocytes B et T
mépolizumab	Sans précaution vaccinale	Anticytokiniques – anti-IL-5
mésalazine		Immunostimulants/immunomodulateurs
méthotrexate	Avec précaution vaccinale	Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)
mycophénolate mofétil		
natalizumab	Sans précaution vaccinale	Inhibiteurs interaction VCAM-1 et intégrine α4β1
obinutuzumab	Avec précaution vaccinale	Dépléteurs de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)
ocrélizumab		
ofatumumab		
omalizumab	Sans précaution vaccinale	Anti-IgE

TABLEAU 1		Suite	
Nom générique	Groupe selon catégorie de l'immunosuppression		Dénomination commerciale
rituximab	Avec précaution vaccinale	Dépléteurs de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)	Mabthera
sécukinumab		Anticytokiniques – anti-IL-17A	Cosentyx
sirolimus		Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)	Rapamune
sulfasalazine	Sans précaution vaccinale	Immunostimulants/immunomodulateurs	Salazopyrin
tacrolimus	Avec précaution vaccinale	Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, etc.)	Advagraf, Crilomus, Prograf, Tacni
térfilunomide		Dépléteurs périphériques de lymphocytes B et T	Aubagio
tocilizumab		Anticytokiniques – anti-IL-6R	Actemra
tofacitinib		Anti-JAK	Xeljanz
ustékinumab		Anticytokiniques – anti-IL-12 et 23	Stelara
védolizumab	Sans précaution vaccinale	Anti-intégrines intestinales	Entyvio

TABLEAU 2		Catégories, caractéristiques physico-chimiques et recommandations des vaccins utilisés en Suisse ⁴⁻¹⁰	
-----------	--	--	--

^aimmunosuppression; ^brappel à effectuer tous les dix ans; ^crecommandé spécifiquement en cas d'hépatopathie chronique; ^d*Haemophilus influenzae* type b; ^erecommandé spécifiquement en cas d'asplénie; ^fvaccination contre-indiquée sous immunosuppression avérée; ^gRougeole-Oreillons-Rubéole; ^hcontrôle de l'immunité et vaccination avant immunosuppression selon résultat; ⁱrecommandé spécifiquement si âgé de 50 à 79 ans.

	Cibles(s) du vaccin	Dénomination commerciale (Suisse)	Caractéristiques physico-chimiques de l'antigène	Indications (selon)		
				de base	exposition	IS ^a
Vaccins inactivés	Diphthérie – Tétanos	<i>Boostrix, Boostrix-polio</i> , tous les produits <i>Infanrix, Revaxis, Td pur, Pentavac, Tetravac</i>	Protéine	+		+ ^b
	Coqueluche	<i>Boostrix, Boostrix-polio</i> , tous les produits <i>Infanrix, Pentavac, Tetravac</i>		+		
	Poliomyélite	<i>Boostrix-polio, Revaxis, Poliorix</i>		+		
	Grippe – influenza	<i>Agrippal, Fluarix Tetra, Influvac, Mutagrip</i>				+
	Papillomavirus (HPV)	<i>Cervarix, Gardasil</i>		+		
	Hépatite A	<i>Havrix, Twinrix</i>			+	(+) ^c
	Hépatite B	<i>Engerix-B20, HBVaxPro, Infanrix Hexa, Twinrix</i>		+	+	+
	Encéphalite à tiques	<i>Encepur, FSME-Immun</i>			+	
	Encéphalite japonaise	<i>Ixiaro</i>			+	
	Rage	<i>Rabipur</i>			+	
	Hib ^d	<i>Hiberix, Infanrix DTpa-IPV-Hib, Infanrix Hexa, Pentavac</i>	+			
	Pneumocoques	<i>Prevenar 13</i>	Polysaccharide conjugué	+		+
	Méningocoque C	<i>Menjugate, NeisVac-C</i>		+		
	Méningocoques ACW ₁₃₅ Y	<i>Menveo</i>			+	(+) ^e
Fièvre typhoïde (injectable)	<i>Typhim Vi</i> (non disponible en Suisse, hors pharmacie internationale ou centres des voyageurs)	Polysaccharide pur		+		
Vaccins vivants atténués ^f	ROR ^{g,h}	<i>MMRVaxPro, Priorix</i>	Antigène vivant	+		
	Varicelle ^h	<i>Varilrix, Varivax</i>		+		+
	Zona	<i>Zostavax</i>				(+) ⁱ
	Fièvre jaune	<i>Stamaril</i>			+	
	Fièvre typhoïde (oral)	<i>Vivotif</i>			+	
	Tuberculose (BCG)					

patients immunosupprimés présentent un risque augmenté de maladies infectieuses secondaires à leurs maladies, par exemple en cas de maladies inflammatoires (IMID),¹⁴ ou secondaires aux traitements utilisés.^{14,15} Bien qu'il soit compliqué d'en apporter la preuve scientifique, les voyageurs immunosupprimés semblent présenter un risque doublé de pathologies liées aux voyages,¹⁶ et ont, de manière significative, plus de risque de présenter des complications de ces pathologies.¹⁷ En définitive, le patient qui nécessite une immunosuppression s'expose à deux risques liés au voyage: la réactivation d'une maladie chronique latente ou opportuniste acquise lors d'un précédent voyage, et le risque d'infections aiguës plus sévères. Au vu du risque de réactivation d'une maladie, il est conseillé d'effectuer des investigations préalables avant l'immunosuppression (figure 1). Pour diminuer le risque de maladie aiguë, il est recommandé d'effectuer des vaccinations et de donner des messages spécifiques de prévention.

Par ailleurs, et indépendamment de l'augmentation des risques de pathologies liées au voyage et de présentations sévères, il ne faut pas oublier de penser aux conséquences de certaines de ces pathologies sur la prise de médicaments. En effet, une hépatite virale, par exemple, pourrait exposer le patient à une toxicité indiquant l'arrêt d'un médicament (métabolisé par le foie) essentiel au contrôle de la maladie.

Le paradoxe du voyageur immunosupprimé est que, plus à risque de maladies infectieuses, il présente une moins bonne protection vaccinale. Celle-ci est moindre par crainte de la vaccination, justifiée (maladie vaccinale, lors d'utilisation de vaccins vivants) ou non (controverses de réponses immunes

délétères comme cause de maladies autoimmunes ou de complications),¹⁸⁻²⁰ mais aussi en raison d'une diminution de l'immunogénicité des vaccins dans cette population spécifique.²¹⁻²³ En conséquence, il est essentiel d'effectuer tous les vaccins (de base + spécifiques pour l'immunosuppression concernée + indiqués par le voyage) avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur (tableau 2). En effet, sauf exception (anti-CD20, anti-CD52, greffe hématopoïétique allogénique, etc.), l'immunité mémoire préexistante persiste malgré l'immunosuppression et peut être stimulée par la vaccination, même si l'efficacité et la durée d'efficacité sont altérées. En pratique, les difficultés sont organisationnelles et médicales. Il est illusoire de concevoir une vaccination spécifique à un voyage avant sa planification par le patient. Il est donc important, avant une immunosuppression, de discuter avec le patient des indications et contre-indications des vaccins existants et de proposer assez largement certaines vaccinations (par exemple, une vaccination contre la rage, l'encéphalite à tique ou la fièvre jaune, même en l'absence d'indication immédiate). Médicalement, il peut être compliqué d'effectuer certaines vaccinations en tenant compte non seulement des délais selon la pathologie de base (figure 2),^{5-10,20,24,25} du type de vaccin, mais aussi du médicament immunosuppresseur utilisé ou prévu (tableaux 3 et 4).^{3,4,6,10,21,28-33}

Il est aussi nécessaire d'informer le patient des limites de la vaccination (en particulier, la primovaccination) sous immunosuppression (tableau 4). Celle-ci peut nécessiter des schémas ou des doses particulières,²³ et il est important d'évaluer systématiquement la réponse immunitaire habituellement un mois après la vaccination, puis régulièrement (1x/1-2 ans) tant que l'immunosuppression se poursuit. Selon les résultats, de

FIG 1 Investigations recommandées pré-immunosuppression (recommandation SMTH-HUG)

^ale seuil qui définit la période minimum de voyage à risque est discuté. Certains experts recommandent un seuil de trois mois; ^bsi négatif, effectuer la vaccination avant l'immunosuppression. CMV: cytomegalovirus; EBV: virus d'Epstein-Barr; HTLV: virus T-lymphotrope humain; MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C; VHS: virus herpès simplex; VIH: virus de l'immunodéficience humaine; VZV: virus de la varicelle et du zona.

Voyage(s) > 4 semaines* ou pays d'origine	Investigations recommandées		Médicaments immunosuppresseurs/immunomodulateurs	Vaccins recommandés
	Amérique latine	Autres régions		
Amérique latine	Sérologie anguillulose (si patient en cours d'immunosuppression: ajouter recherche spécifique [Baermann et culture])	Sérologies de la maladie de Chagas	Dépresseurs de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)	VHS CMV
Brésil	PCR <i>E. histolytica</i> dans les selles: uniquement si MICI ou si exposition avérée (par exemple origine)	Sérologies Leishmaniose	Anti-CD52 (lymphocytes B et T, NK, etc.)	
Afrique orientale, Sous-continent indien	Sérologie anguillulose (si patient en cours d'immunosuppression: ajouter recherche spécifique [Baermann et culture])	Sérologies des helminthiases tropicales	Cytostatiques (hors utilisation oncologique)	Rougeole ^b VZV ^b
Autre origine tropicale	PCR <i>E. histolytica</i> dans les selles: uniquement si MICI ou si exposition avérée (par exemple origine)	Sérologies Leishmaniose	Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, anti-prolifératifs, méthotrexate > 20 mg/semaine)	VHS, CMV, EBV, Toxoplasme, HTLV-1+2
Bassin méditerranéen	Sérologie anguillulose (si patient en cours d'immunosuppression: ajouter recherche spécifique [Baermann et culture])	Sérologies Leishmaniose	Méthotrexate ≤ 20 mg/semaine	
Origine d'Europe du Nord/centrale et absence de voyage	Sérologie anguillulose (si patient en cours d'immunosuppression: ajouter recherche spécifique [Baermann et culture])	Sérologies Leishmaniose	Anticytokiniques (anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-2, anti-IL-6R, anti-IL-12 et 23, anti-IL-17A)	Rougeole ^b VZV ^b
			Dépresseurs périphériques de lymphocytes B et T	
			Inhibiteurs costimulateurs de lymphocytes T	
			Anti-JAK	
			Anti-PDE4	
			Anti-C5	
			Corticostéroïdes ≥ 20 mg/jour prednisone-équivalent x ≥ 2 semaines	
			Anti-intégrines intestinales	
			Anticytokiniques: anti-IL-5	CMV
			Anti-IgE	
			Anti-RANKL	
			Inhibiteurs interaction VCAM-1 et intégrine α4β1	
			Immunostimulants/immunomodulateurs; corticostéroïdes topiques/locaux ou systémiques < 2 semaines	Virus JC

nouvelles doses vaccinales peuvent alors être proposées. Malheureusement, cette évaluation n'est pas non plus exempte de difficultés, car le corrélat de protection, connu pour certaines pathologies, est inconnu ou insuffisamment précis pour d'autres (tableau 5).^{7,8}

Un contrôle sérologique pré-immunosuppression (par exemple rougeole, varicelle) est aussi recommandé afin d'évaluer la nécessité d'une vaccination par un vaccin vivant tant que ce dernier n'est pas contre-indiqué (figure 1). L'immunité contre la fièvre jaune doit aussi être vérifiée

FIG 2 Restrictions, délais et particularités à l'emploi de vaccins selon le type de pathologie^{5-10, 20, 24, 25}

Indépendamment des traitements utilisés; voir tableaux correspondants si traitement, ^aaprès dernière dose de chimiothérapie; ^bvaccin contre la grippe annuelle indiqué pour tous. DiTePer: diphtérie-tétanos-coqueluche; GVHD: graft vs host disease; Hib: *Haemophilus influenzae* type b; MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; Pol: poliomyélite; VHB: virus de l'hépatite B; VPH: virus du papillome humain; VZV: virus de la varicelle et du zona.

Pathologie	Vaccins vivants	Vaccins inactivés	Voyage	Particularités ^a						
Asplénie	Aucun délai nécessaire			Menveo et Prevenar 13						
Greffe solide (SOT)	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: red; color: white; padding: 5px; writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Contre-indiqués</div> <table border="1" style="margin-left: 10px;"> <tr> <td style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Possibles si</td> <td>≥ 12</td> </tr> <tr> <td></td> <td>≥ 24</td> </tr> <tr> <td></td> <td>≥ 3</td> </tr> </table> </div>	Possibles si	≥ 12		≥ 24		≥ 3	Idéalement ≥ 6 mois	≥ 12 mois strict	Prevenar 13, autres vaccins selon bilan sérologique
Possibles si		≥ 12								
		≥ 24								
		≥ 3								
Greffe hématopoïétique (HSCT)	mois strict	Idéalement ≥ (3-) 6 mois	≥ 12 mois strict	Rattrapage vaccinal: DiTePer, Pol, Hib, VHB, Prevenar 13, grippe, VPH, Menveo, ROR, (VZV), etc.						
Autogreffe			≥ 24 mois strict							
Allogreffe			≥ 3 mois strict ^a	Prevenar 13						
Néoplasies ^a	A discuter de cas en cas									
Néoplasies hématologiques chroniques (SMD, LMC, etc.)	Aucun délai nécessaire									
Maladies rhumatismales autoimmunes inflammatoires	Aucun délai nécessaire									
MICI										
Sclérose en plaques	> 4-6 semaines d'une poussée aiguë			Vaccin contre la fièvre jaune: contre-indication relative						

TABLEAU 3 Restrictions et délais à l'emploi de vaccins vivants selon le type de thérapie^{1,4,6,10,21,26-33}

^aen cas d'immunosuppression (par exemple: comédication indépendamment du dosage; ou autres causes): contre-indication de principe; ^baucune donnée scientifique existante, recommandation théorique; ^cun dosage des lymphocytes (CD4, CD19+) peut être recommandé avant injection de vaccins vivants; ^ddélai entre le vaccin et début du traitement de six semaines;⁴ mais délai d'un mois selon pratiques usuelles pour tout immunosuppresseur³³; ^edélai entre la fin du traitement et le vaccin de 72 semaines⁴; ^ftolérance justifiée par l'absence de complication observée après administration de ce type de vaccin (y compris fièvre jaune); ^gdans des situations exceptionnelles et après avis d'experts, l'utilisation de vaccins vivants en cours de traitement peut être discutée; ^hvaccins oraux vivants, contre-indiqués; ⁱcertain experts utilisent le seuil de 280 mg de doses cumulées comme seuil.

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Nom générique	Vaccins vivants		
		Délai avant ^a début du traitement	En cours ^a de traitement	Délai après ^a la fin de traitement
Avec précaution vaccinale				
Dépléteurs de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)	bélimumab ^{b,c}	1 mois strict	Contre-indiqués	12 mois strict ^{b,c}
	obinutuzumab ^{b,c}			
	ocrelizumab ^{d,e}			
	ofatumumab ^{b,c}			
	rituximab			
Anti-CD52 (lymphocytes B & T, NK, etc.)	alemtuzumab ^{b,c,d}			> 12 mois strict ^{b,c}
Chimiothérapies cytotoxiques lors de néoplasie				Voir figure 2
Cytostatiques (hors utilisation oncologique)	cyclophosphamide, etc.			3 mois strict
	6-mercaptopurine			> 12 mois strict ^{b,c}
Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, antiprolifératifs, etc.)	ATG (antithymocyte globulin) ^{b,c}			3 mois strict
	azathioprine			
	ciclosporine			
	évérolimus ^{b,c}			
	mycophénolate mofétil			
	sirolimus ^{b,c}			
	tacrolimus			

TABLEAU 3		Suite						
Groupe selon catégorie de l'immunosuppression		Nom générique	Vaccins vivants					
			Délai avant ^a début du traitement	En cours ^a de traitement	Délai après ^a la fin de traitement			
Anticytokiniques	Méthotrexate	≤ 20 mg/semaine ^f	Aucun délai nécessaire					
		> 20 mg/semaine	1 mois strict	Contre-indiqués	1 mois strict			
	Anti-TNF	adalimumab			3 mois strict			
		certolizumab pégol			1 mois strict			
		étanercept			3 mois strict			
		golimumab			2 semaines strict ^b			
		infiximab			7 mois strict			
	Anti-IL-1	anakinra ^b			2 mois strict ^{b,c}			
		canakinumab ^b			4 mois strict			
	Anti-IL-2	basiliximab ^{b,c}			3 mois strict			
		daclizumab						
	Anti-IL-6R	tocilizumab ^b			1 mois strict			
	Anti-IL-12 et 23	ustékinumab			3 mois strict			
	Anti-IL-17A	sécukinumab ^b			1 mois strict			
Dépléteurs périphériques de lymphocytes B et T	diméthyl fumarate	2 mois strict						
	fingolimod	6 mois strict						
	léflunomide	3 mois strict						
	térfiflunomide	1 mois strict						
Inhibiteurs costimulateurs de lymphocytes T	abatacept	6 semaines strict						
Anti-JAK	baracitinib	2 semaines strict ^b						
	tofacitinib	3 mois strict ^b						
Anti-PDE4	aprémilast ^{b,g}							
Anti-C5	éculizumab ^b							
Sans précaution vaccinale								
Anti-intégrines intestinales	védolizumab ^{b,h}	Aucun délai nécessaire (théorique) ^b						
Anticytokiniques (anti-IL-5)	mépolizumab ^b							
Anti-IgE	omalizumab ^b							
Anti-RANKL	dénosumab ^b							
Inhibiteurs interaction VCAM-1 et intégrine α4β1	natalizumab ^b							
Immunostimulants/immunomodulateurs	acétate de glatiramère	Aucun délai nécessaire						
	interféron-β							
	mésalazine							
	sulfasalazine							
Corticostéroïdes								
	Topiques/locaux (dont budénoïde)	Aucun délai nécessaire						
	Systémiques ⁱ				< 20 mg/j prednisone-équivalent	Aucun délai nécessaire	Contre-indiqués	2 semaines
					≥ 20 mg/j prednisone-équivalent x < 2 semaines ^b			1 mois strict
		≥ 20 mg/j prednisone-équivalent x ≥ 2 semaines						

chez un patient immunosupprimé préalablement vacciné avant un départ dans une zone endémique. En effet, l'absence d'immunité peut indiquer un changement de projet de voyage.

Il faut, par ailleurs, se rappeler qu'une telle prise en charge prend du temps et qu'idéalement un minimum de deux mois est souhaité avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur et de trois mois avant d'envisager un voyage.

COMPLÉMENTS ET CAS PARTICULIERS

De plus, lors de consultations des voyageurs immunosupprimés, il ne faut pas oublier la problématique des interactions médicamenteuses lors de prescriptions de médicaments prophylactiques (par exemple chimioprophylaxie antimalarique). Une vérification systématique de tous les médicaments est nécessaire. Bien évidemment, les conseils liés aux pathologies vectorielles, ainsi que l'hygiène de vie doivent être transmis comme lors de toute consultation prévoyage.

N'oublions pas la particularité des traitements par injection d'immunoglobulines ou plasmaphérese qui font partie de l'arsenal thérapeutique de certaines pathologies autoimmunes. Même si, en soi, elles ne sont pas des traitements immunosuppresseurs, l'effet de ces traitements complexifie la prise en charge de ces patients en « faussant » le résultat d'éventuels tests sérologiques et en réduisant l'immunogénicité des vaccins (**tableau 6**).⁴

Vignette clinique 1

Vous recevez en consultation une patiente originaire du Brésil et connue pour une polyarthrite rhumatoïde sous traitement, depuis plusieurs années, de méthotrexate (20 mg/semaine) et une corticothérapie à faible dose (15 mg/jour prednisone-équivalent). Elle désirerait se faire vacciner car elle prévoit un voyage d'un mois pour rendre visite à sa famille. La patiente n'a pas de carnet de vaccination, mais pense avoir reçu toutes les vaccinations nécessaires 15 ans auparavant.

La patiente est sous traitement immunosuppresseur avec une bithérapie. Bien qu'à faible dose, une comédication doit être considérée comme une immunosuppression suffisante pour augmenter les risques infectieux et contre-indiquer l'utilisation des vaccins vivants. Par conséquent, il est conseillé de vérifier le bilan effectué avant la mise sous traitement (**figure 1**) et de le compléter si nécessaire. Il faut se rappeler que la sensibilité des sérologies sera altérée par le traitement. Puis,

TABLEAU 4 Restrictions et délais à l'emploi de vaccins inactivés selon le type de thérapie^{1,4 6 10,21,26-33}

^a la restriction la plus sévère ou le délai le plus long est applicable en cas de thérapie avec plusieurs médicaments; ^b primovaccination et rappels; ^c vaccins oraux inactivés à éviter: peu immunogènes; ^d certains experts utilisent le seuil de 280 mg de doses cumulées comme seuil.

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Nom générique	Vaccins inactivés						
		Délai avant ^a le début du traitement	En cours ^a de traitement	Délai après ^a la fin de traitement				
Avec précaution vaccinale								
Dépléteurs de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)	bélimumab	Idéalement à un mois de la dernière dose de vaccin. CAVE: une primovaccination peut nécessiter plusieurs doses; en cas d'urgence, un délai plus court est possible mais avec une diminution attendue de l'immunogénicité; contrôle de l'immunité conseillé	Vaccination ^b très altérée, possible si strictement nécessaire, très faible efficacité attendue (même rappel), contrôle de l'immunité strictement recommandé	Six mois, mais possibles sans délai avec contrôle de l'immunité strictement recommandé (faible efficacité attendue)				
	obinutuzumab							
	ocrélizumab							
	ofatumumab							
	rituximab							
Anti-CD52 (lymphocytes B et T, NK, etc.)	alemtuzumab		Idéalement à un mois de la dernière dose de vaccin. CAVE: une primovaccination peut nécessiter plusieurs doses; en cas d'urgence, un délai plus court est possible mais avec une diminution attendue de l'immunogénicité; contrôle de l'immunité conseillé	Vaccination ^b très altérée, possible si strictement nécessaire, très faible efficacité attendue (même rappel), contrôle de l'immunité strictement recommandé	Six mois, mais possibles sans délai avec contrôle de l'immunité strictement recommandé (faible efficacité attendue)			
Chimiothérapies cytotoxiques lors de néoplasie								
Cytostatiques (hors utilisation oncologique)	cyclophosphamide, etc.							
Antirejets (inhibiteurs de la calcineurine, antiprolifératifs, etc.)	6-mercaptopurine					Idéalement à un mois de la dernière dose de vaccin. CAVE: une primovaccination peut nécessiter plusieurs doses; en cas d'urgence, un délai plus court est possible mais avec une diminution attendue de l'immunogénicité; contrôle de l'immunité conseillé	Possibles, primovaccination altérée, rappels habituellement fonctionnels, contrôle de l'immunité strictement recommandé	Idéalement selon la demi-vie et effet sur l'immunité (voir délai pour vaccins vivants), mais possibles sans délai, avec contrôle de l'immunité strictement recommandé
	ATG (antithymocyte globulin)							
	azathioprine							
	ciclosporine							
	évérolimus							
	mycophénolate mofétil							
	sirolimus							
tacrolimus								

TABLEAU 4

Suite

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Nom générique	Vaccins inactivés			
		Délai avant ^a le début du traitement	En cours ^a de traitement	Délai après ^a la fin de traitement	
Anticytokiniques	Méthotrexate	≤ 20 mg/semaine	Aucun délai nécessaire		
		> 20 mg/semaine	Idéalement à un mois de la dernière dose de vaccin. CAVE: une primovaccination peut nécessiter plusieurs doses; en cas d'urgence, un délai plus court est possible mais avec une diminution attendue de l'immunogénicité; contrôle de l'immunité conseillé	Possibles, primovaccination altérée, rappels habituellement fonctionnels, contrôle de l'immunité strictement recommandé	Idéalement selon la demi-vie et effet sur l'immunité (voir délai pour vaccins vivants), mais possible sans délai, avec contrôle de l'immunité strictement recommandé
	Anti-TNF	adalimumab			
		certolizumab pégol			
		étanercept			
		golimumab			
		infliximab			
	Anti-IL-1	anakinra			
		canakinumab			
	Anti-IL-2	basiliximab			
		daclizumab			
	Anti-IL-6R	tocilizumab			
	Anti-IL-12 et 23	ustékinumab			
	Anti-IL-17A	sécukinumab			
Dépléteurs périphériques de lymphocytes B et T	diméthyl fumarate				
	fingolimod				
	léflunomide				
	térfilunomide				
Inhibiteurs costimulateurs de lymphocytes T	abatacept				
Anti-JAK	baracitinib				
	tofacitinib				
Anti-PDE4	aprémilast				
Anti-C5	éculizumab	Particularité: délai minimum de deux semaines entre vaccins antiméningocoque et début du traitement			
Sans précaution vaccinale					
Anti-intégrines intestinales	védolizumab ^o	Aucun délai nécessaire			
Anticytokiniques (anti-IL-5)	mépolizumab				
Anti-IgE	omalizumab				
Anti-RANKL	dénosumab				
Inhibiteurs interaction VCAM-1 et intégrine α4β1	natalizumab				
Immunostimulants/immunomodulateurs	acétate de glatiramère				
	Interféron-β				
	mésalazine				
	sulfasalazine				

TABLEAU 4		Suite		
Groupe selon catégorie de l'immunosuppression	Nom générique	Vaccins inactivés		
		Délai avant ^a le début du traitement	En cours ^a de traitement	Délai après ^a la fin de traitement
Corticostéroïdes				
	Topiques/locaux (dont budénoïde)	Aucun délai nécessaire		
	Systémiques ^d	< 20 mg/jour prednisone-équivalent		
		≥ 20 mg/jour prednisone-équivalent x < 2 semaines		
		≥ 20 mg/jour prednisone-équivalent x ≥ 2 semaines	Idéalement à un mois de la dernière dose de vaccin: risque d'immunogénicité altérée	Possibles, primovaccination altérée, rappels habituellement fonctionnels, contrôle de l'immunité strictement recommandé
				Idéalement selon la demi-vie et effet sur l'immunité (voir délai pour vaccins vivants), mais possibles sans délai, avec contrôle de l'immunité strictement recommandé

TABLEAU 5		Corrélat de protection		
------------------	--	-------------------------------	--	--

^aun résultat positif démontre une immunité. Si résultat négatif ou douteux, envoyer un sérum pour analyses plus sensibles au laboratoire de vaccinologie des HUG;
^bun résultat positif démontre une immunité. Un résultat négatif en fin de revaccination n'exclut pas une immunité (test de routine insuffisamment sensible).

Vaccination	Corrélat de protection			
	Unités	Seuil de susceptibilité	Protection à court terme	Protection à long terme
Diphtérie	UI/l	< 100	100-999	≥ 1000
Tétanos	UI/l	< 100	100-999	≥ 1000
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib)	mg/l	< 0,15	0,15-0,99	≥ 1
Hépatite B	UI/l	< 10	10-99	≥ 100
Pneumocoques	mg/l	< 0,3	0,3-0,9	≥ 1
Encéphalite à tiques (méthode Enzymgnost)	UI/l	< 6,98	≥ 10,32	
Encéphalite à tiques (méthode VIE-ELISA)	VIEU/ml	< 63	≥ 127	
Rage	UI/ml	< 0,5	≥ 0,5	
Hépatite A	UI/l	< 20	≥ 20	
Rougeole	UI/l	< 50	50-149	> 150 ^a
Rubéole	kUI/l	< 10	≥ 10 ^b	
Varicelle (méthode ELISA VZV gp)	UI/l	< 50	50-149	> 150 ^a
Coqueluche	Corrélat de protection inconnus ou tests disponibles en routine insuffisamment sensibles			
Poliomyélite				
Oreillons				
Grippe				
Papillomavirus humains				
Méningocoques				
Fièvre jaune	Séronéutralisation par réduction des plages de lyse (PRNT): disponible dans certains centres spécialisés			

(Adapté de réf.7,8)

TABLEAU 6

Restrictions et délais à l'emploi de vaccins vivants et inactivés lors de traitement d'immunoglobulines ou plasmaphérèse⁴

^acontrôle de l'immunité au minimum six mois après le vaccin, au vu de la difficulté d'interprétation.

	Dénomination commerciale	Vaccins vivants			Vaccins inactivés		
		Délai avant début du traitement	En cours de traitement	Délai après la fin de traitement	Délai avant le début du traitement	En cours de traitement	Délai après la fin de traitement
IVIG	<i>Gammanorm, Hizentra, Intratect, Kiovig, Octagam, Privigen, Redimune</i>		Vaccination altérée, possible si strictement nécessaire, faible efficacité attendue, contrôle de l'immunité recommandé ^a	Délai 3-8 mois ^a	Absence de délai théorique ^a		
Plasmaphérèse		Idéalement à 2 semaines - 1 mois de la dernière dose de vaccin: risque d'immunogénicité altérée	Vaccination altérée, possible si strictement nécessaire, très faible efficacité attendue (même rappel), contrôle de l'immunité strictement recommandé	Aucun délai	Idéalement à 2 semaines - 1 mois de la dernière dose de vaccin: risque d'immunogénicité altérée	Vaccination altérée, possible si strictement nécessaire, très faible efficacité attendue (même rappel), contrôle de l'immunité strictement recommandé	Aucun délai

les rappels seront effectués selon le plan de vaccination suisse, de même que l'immunité préexistante vérifiée (hépatite A, hépatite B, pneumocoque). Selon le résultat du bilan sérologique, les vaccinations seront complétées et de nouvelles sérologies postvaccinales effectuées. Concernant la fièvre jaune, la bithérapie de la patiente contre-indique une vaccination. Du fait de l'épidémie actuelle de fièvre jaune qui sévit au Brésil, il sera conseillé à la patiente de modifier son voyage. Dans le cas où elle avait bénéficié d'une vaccination contre la fièvre jaune avant son immunosuppression, un contrôle sérologique (PRNT) devrait être effectué. Une preuve d'une immunité résiduelle permettrait à la patiente de voyager. La consultation se terminera par les conseils usuels avant un voyage et la vérification de l'absence d'interaction en cas de prescription médicamenteuse.

prévu, une vaccination large (incluant la rage, la méningite, éventuellement l'encéphalite à tique ou l'encéphalite japonaise), qui tient compte des probables expositions futures, devra être proposée. En l'absence d'autre immunosuppression (comédication ou pathologies), les vaccins vivants pourront être proposés. Cependant, la sclérose en plaques constitue une contre-indication relative à la vaccination contre la fièvre jaune chez ce patient et il sera important de discuter du risque-bénéfice avant d'effectuer la vaccination. Il faudra aussi discuter du risque infectieux de ce type de voyages une fois le traitement immunosuppresseur débuté et de la nécessité d'évaluer l'immunité résiduelle de manière régulière pour les vaccinations de base et (idéalement trois mois) avant chaque voyage pour ceux liés au voyage.

Vignette clinique 2

Un collègue neurologue vous adresse un patient de 35 ans pour mise à jour des vaccins avant introduction d'un traitement d'ocrelizumab. Il est connu pour une sclérose en plaques sous traitement de natalizumab et vient d'être engagé par une organisation humanitaire internationale. En principe, il est prévu qu'il voyage fréquemment dans le futur.

Après avoir effectué un bilan pré-immunosuppression selon son origine, les voyages préalables et le traitement

CONCLUSION

Depuis quelques années, nous faisons face à une augmentation importante de patients immunosupprimés qui consultent avant de partir en voyage. Compte tenu de l'augmentation continue du nombre de médicaments immunosuppresseurs, de leurs indications et de l'augmentation des voyages internationaux, cette population de voyageurs immunosupprimés va croître encore. Il est nécessaire de préparer au mieux ces patients afin de diminuer leur risque de pathologies infectieuses liées au voyage ou à l'expatriation dans des zones tropicales. Compte tenu de la nouveauté de certains de ces médicaments et du peu de litté-

ture les concernant, il est difficile d'évaluer totalement ces risques. Il est probable que, dans le futur, des données proviendront de certains pays tropicaux à bas ou moyens revenus et que nous saurons alors à quels risques s'exposent vraiment les voyageurs immunosupprimés. Il faut aussi se souvenir que l'évidence concernant l'immunogénicité de la vaccination sous médicaments immunosuppresseurs est déficiente et discordante. L'immunogénicité d'un vaccin dépend d'un nombre considérable de variables (présence ou absence d'une immunité mémoire, pathologie sous-jacente, différence individuelle, caractéristiques physico-chimiques du vaccin utilisé, traitement immunosuppresseur, etc.) ce qui rend difficile la lecture des études sur le sujet et compliqué d'édicter des recommandations. Il nous semble important d'offrir à cette population de voyageurs immunosupprimés une protection la plus complète possible et un contrôle systématique de l'immunité.

Remerciements: au Dr Isabelle Eperon pour la lecture attentive du manuscrit et au Pr Leo Visser pour ses précieux conseils.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le nombre de voyageurs immunosupprimés ne fait qu'augmenter
- Pour les patients immunosupprimés, les risques des pathologies liées au voyage et leur sévérité sont augmentés, raison pour laquelle une consultation prévoyage est fondamentale
- Il est recommandé d'effectuer la majorité des primovaccinations avant une éventuelle immunosuppression. En effet, en cours d'immunosuppression, la vaccination peut être contre-indiquée (vaccin vivant) ou moins immunogène (vaccin inactivé)
- Il est recommandé de contrôler l'immunité postvaccinale chez les patients immunosupprimés

1 UNWTO. Tourism Highlights, 2014 Edition. Calle Capitán Haya, 42 28020 Madrid, Spain: World tourism organization 2014;1-15. Disponible sur http://dx-tq4w60xqpw.cloudfront.net/sites/all/files/pdf/unwto_highlights14_en.pdf

2 Hochberg NS, Barnett ED, Chen LH, et al. International travel by persons with medical comorbidities: understanding risks and providing advice. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1231-40.

3 Eperon G, Vaudaux B. Vaccination chez le voyageur immunosupprimé. *Rev Med Suisse* 2013;385:970-8.

4 compendium.ch . [cited 2018 Feb 14]. Disponible sur <http://compendium.ch/home/fr>

5** OFSP. Plan de vaccination suisse 2017. Office fédéral de la santé publique; 2017;1-41.

6* OFSP. Vaccination des personnes avec maladies rhumatismales autoimmunes inflammatoires : résumé des principes et recommandations. Office fédéral de la santé publique 2014;159-61. Bulletin 8/14.

7* OFSP. Recommandations de vaccination avant et après transplantation d'organe solide. Office fédéral de la santé publique 2014;155-8. Bulletin 8/14.

8* OFSP. Recommandations pour la vaccination des patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques. Office fédéral de la santé publique 2012;363-70. Bulletin 21/12.

9* OFSP. Prévention des infections graves dans les asplénies anatomiques ou fonctionnelles. Office fédéral de la santé publique 2015;156-63. Bulletin 10/15.

10* OFSP. Vaccination des personnes souffrant de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou d'autres

maladies gastro-intestinales à médiation (auto-) immune : principes et recommandations. Office fédéral de la santé publique 2017;28-31. Bulletin 50/17.

11 Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;347:505-16.

12 Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers – Need for regular updates. *J Travel Med* 2008;15:145-6.

13 Kantele A, Laaverti T, Mero S, et al. Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2015;60:837-46.

14 Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology* 2010;49:1815-27.

15 Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:612-27.

16 Wieten RW, Leenstra T, Goorhuis A, et al. Health risks of travelers with medical conditions – a retrospective analysis. *J Travel Med* 2012;19:104-10.

17 Dekkiche S, de Vallière S, D'Acremont V, Genton B. Travel-related health risks in moderately and severely immunocompromised patients: a case-control study. *J Travel Med* 2016;23:taw001.

18 Huang Y, Wang H, Wan L, et al. Is Systemic lupus erythematosus associated with a declined immunogenicity and poor safety of influenza vaccination?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3637.

19 Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis

and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71:1506.

20 Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology* 2002;59:1837-43.

21 Bühler S, Eperon G, Ribl C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14159.

22 Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *Fiorina P, editor. PLoS One* 2013;8:e56974.

23 Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1432-40.

24 Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): a review. *Travel Med Infect Dis* 2015;13:31-47.

25 Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016;127:2824-32.

26 Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2013;309:2449-56.

27 Kernéis S, Launay O, Ancelle T, et al.

Safety and immunogenicity of yellow fever 17d vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study: yellow fever vaccine and corticosteroids. *Arthritis Care Res* 2013;65:1522-8.

28 Mota LMH da, Oliveira ACV, Lima RAC, et al. Vacinação contra febre amarela em pacientes com diagnósticos de doenças reumáticas, em uso de imunossuppressores. *Rev Soc Br Med Trop* 2009;42:23-7.

29** Visser LG. The immunosuppressed traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:609-24.

30 Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, Eser A, et al. Impfungen bei Immundefekten/Immunsuppression – Expertenstatement und Empfehlungen Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:337-76.

31 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:234-43.

32 Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM 1]). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:37-49.

33 Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Executive summary: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-18.

* à lire

** à lire absolument