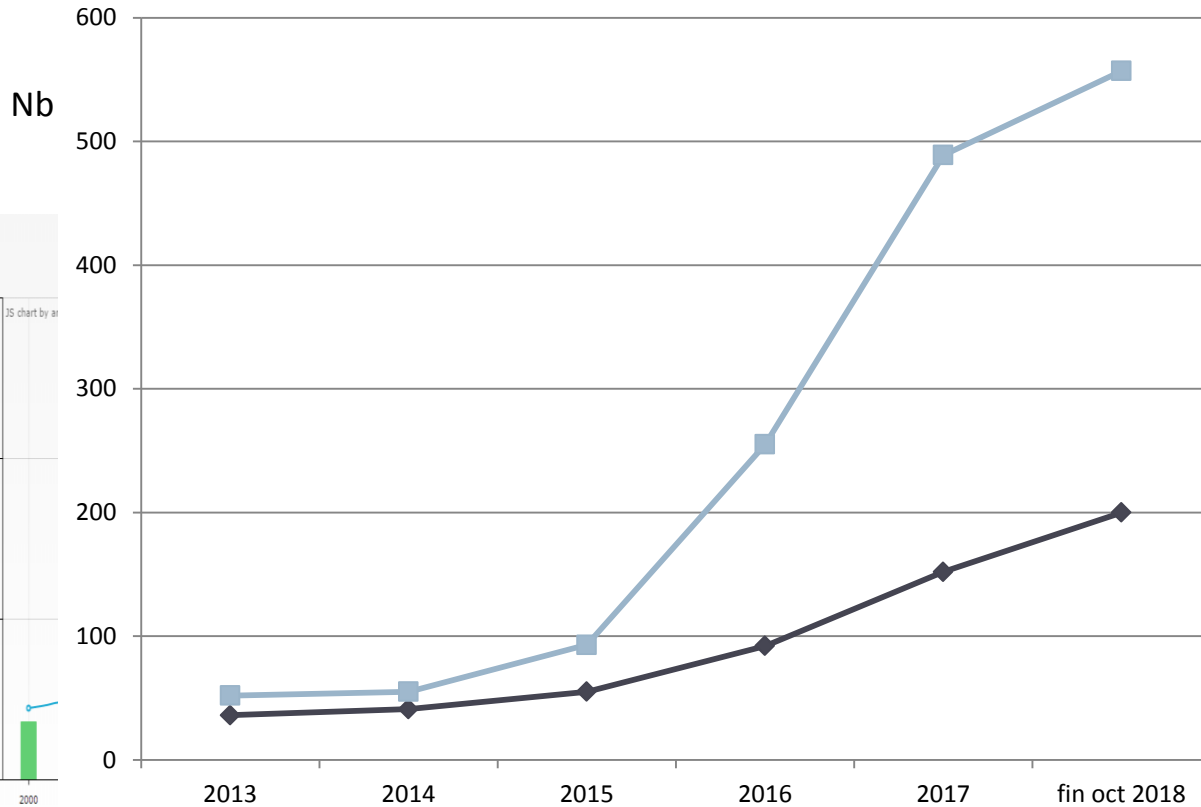


# BIOTHÉRAPIES ET VACCINATION DES VOYAGES

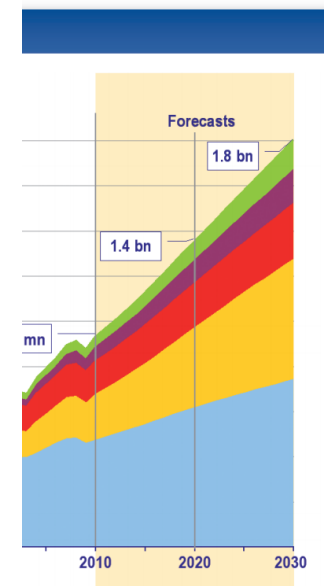
Dr G. Eperon, Service de Médecine Tropicale et Humanitaire  
 gilles.eperon@hcuge.ch

=> patients immunosupprimés qui voyagent = en constante augmentation

Nombre de patients immunosupprimés/nombre de consultations par année au SMTH, HUG



internationaux



	2013	2014	2015	2016	2017	fin oct 2018
<b>Nb de patients</b>	36	41	55	92	152	200
<b>Nb de Cs total</b>	52	55	93	255	489	557
<b>nb de Cs moyen</b>	1.4	1.3	1.7	2.8	3.2	2.8

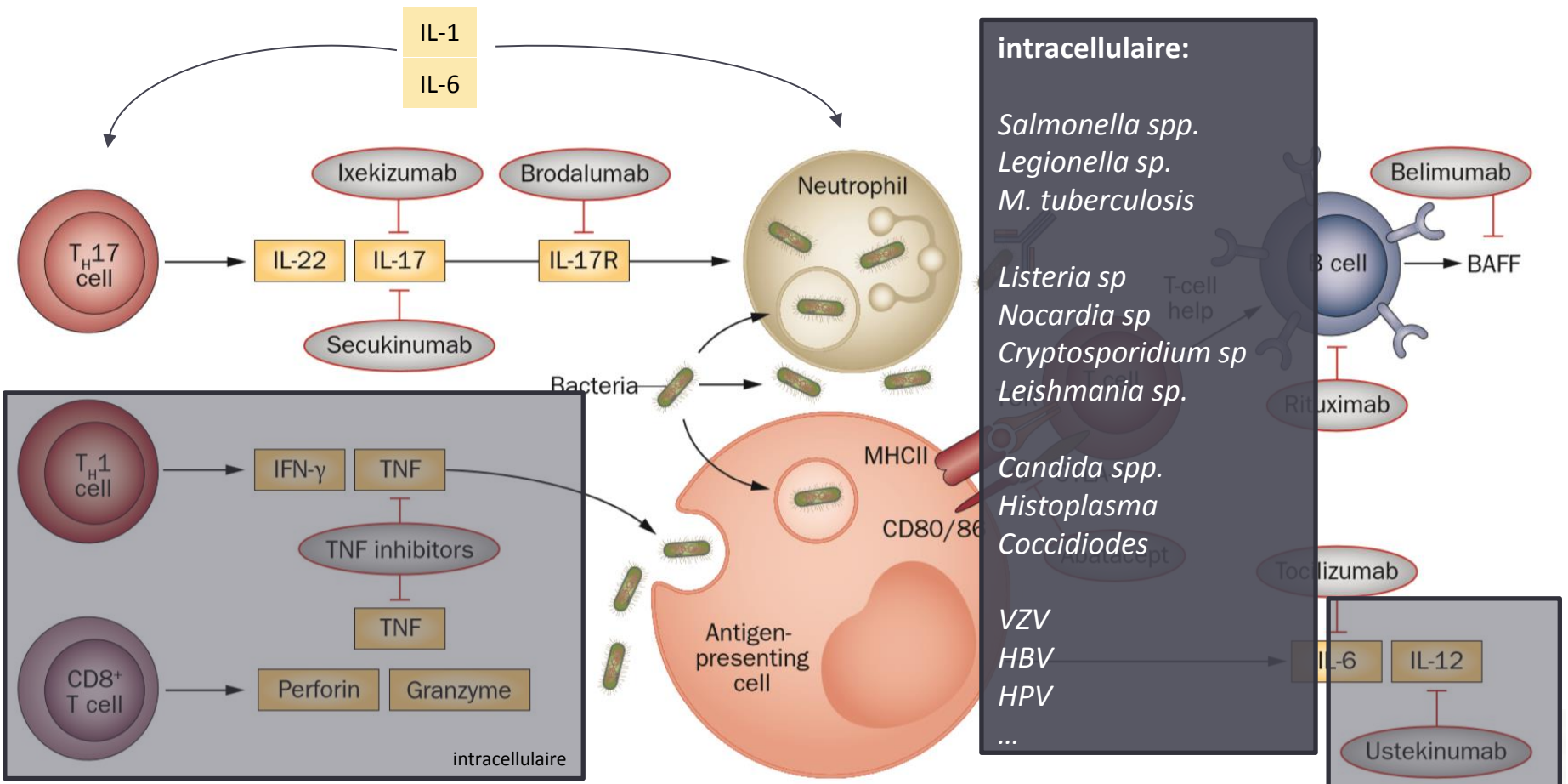
- Patients immunosupprimés = groupe hétérogène !!

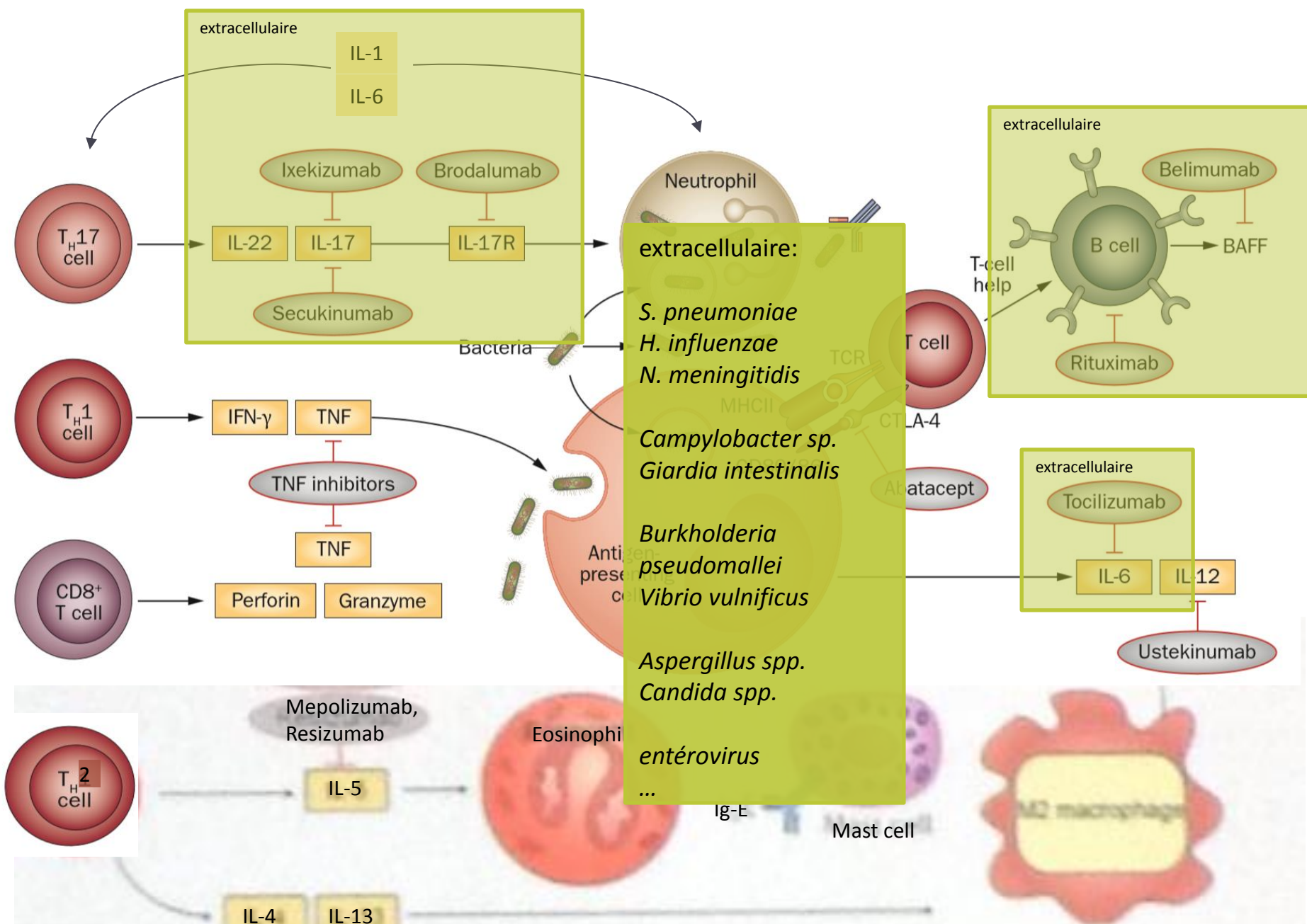
selon la cause :

- immunodéficiences primaires (congénitales)
- immunodéficiences secondaires :
  - infections: HIV, HTLV1...
  - pathologies non infectieuses : LMC, LLC, myélome multiple, syndrome néphrotique...
  - médicamenteux : transplantation, rhumatologie, hématologie, oncologie, neurologie...

selon le mécanisme:

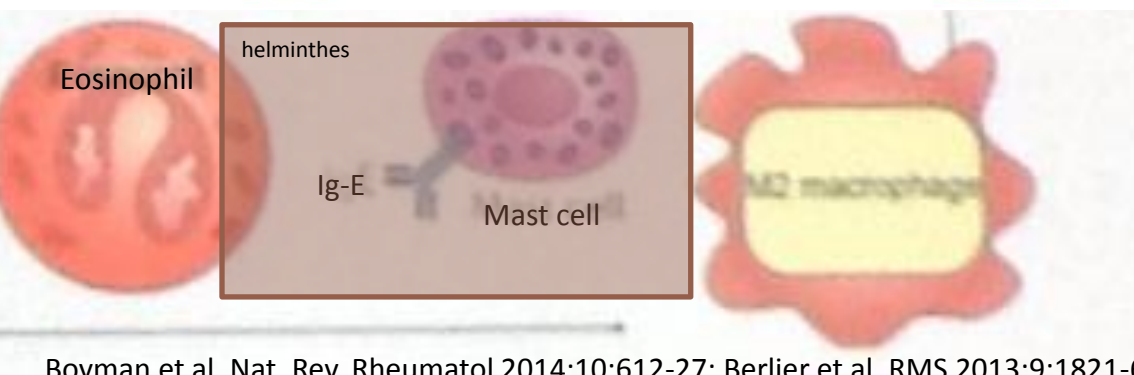
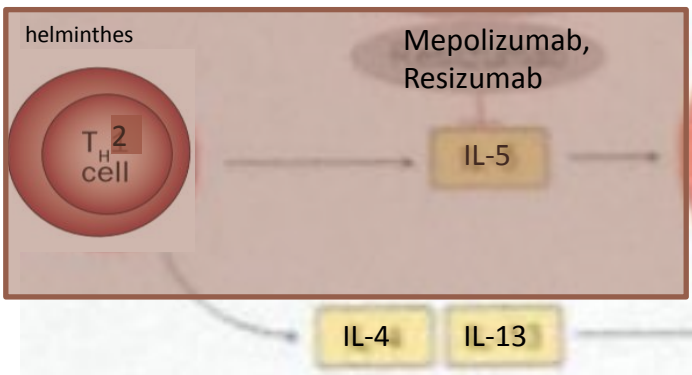
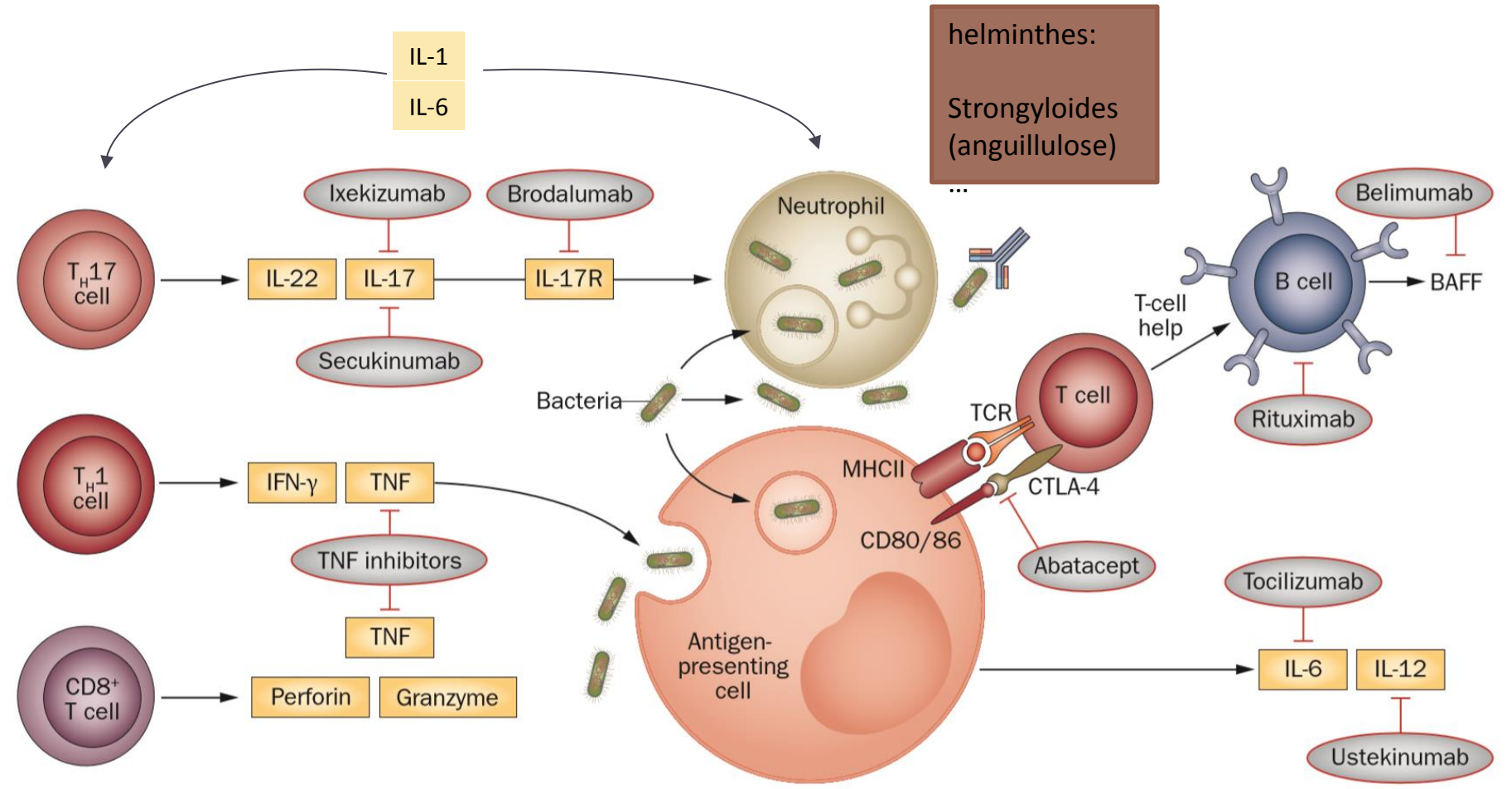
- immuno-déficiences humorales (hypo- ou agammaglobulinémie, LLC...)
- immuno-déficiences cellulaires (HIV, TTT immunosuppresseurs...)
- perturbation non spécifique de l'immunité (barrière cutanée, gastro-intestinale...)
- autres (DM, cancer, asplénie, âge, maladies du complément...)





extracellulaire:

- S. pneumoniae*
- H. influenzae*
- N. meningitidis*
- Campylobacter sp.*
- Giardia intestinalis*
- Burkholderia pseudomallei*
- Vibrio vulnificus*
- Aspergillus spp.*
- Candida spp.*
- entérovirus
- ...



- Le paradoxe:
  - risques et conséquences plus élevées des maladies infectieuses
  - protection (couverture) vaccinale faible:
    - crainte de la vaccination
    - diminution de l'efficacité et de la durée d'efficacité

- Le paradoxe:
  - risques et conséquences plus élevées des maladies infectieuses
  - protection (couverture) vaccinale faible:
    - crainte de la vaccination
    - diminution de l'efficacité et de la durée d'efficacité



- Dues au traitement immunosuppresseur/immuno-modulateurs:
  - corticoïdes au long cours:
    - double (RR 1.9) le risque d'infections sévères
  - biothérapies (anti-TNF et autres ):
    - nombre d'infections globales +/- comparable à triplement (3.4 pour 100 patient-années-> 10.5/100 patients-années)
    - infections bactériennes : respiratoires, cutanées, urinaires
    - Tbc, VZV, HSV, HBV, HCV, ...
    - augmentation des infection sévères
  - traitements immunosuppresseurs (greffes)
    - infections opportunistes (p.ex: CMV, EBV, HSV, VZV, HBV, HCV, Tbc, Chagas, anguillulose...)

- infections aiguës de pathogènes exotiques
  - risque de pathologies liées au voyages possiblement non augmenté (données contradictoires selon études : absence de différence à risque augmenté de 2.5x p/r à des voyageurs en bonne santé)

## MAIS

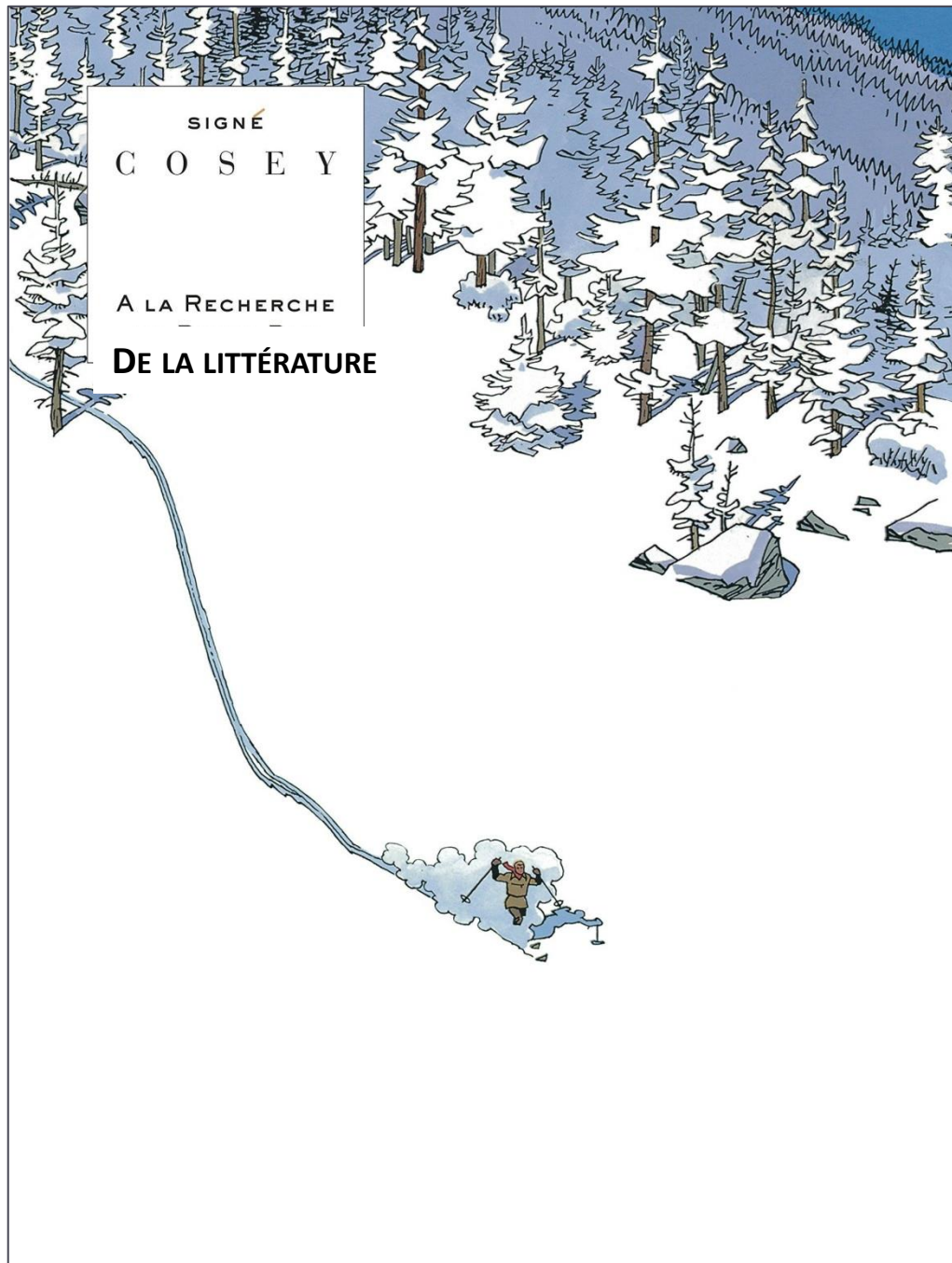
- plus de risque d'événements (infections) sévères: 7.8% vs 1.7% (OR4.8,  $p < 0.05$ )
  - *p.ex: Salmonelloses (non)-typhoïde; Cryptospora, Cyclospora, Isospora, Microspora...*
- risque de réactivations de pathologies chroniques (tuberculose, anguillulose, leishmaniose, HBV...) p.ex en cas d'anti-TNF
- pensez aux conséquences des pathologies sur l'utilisation des médicaments immunosuppresseurs
  - rejet, toxicité, interruption de traitement... (p.ex hépatite virale et médicaments immunosuppresseurs métabolisés par le foie; IR sur diarrhées et toxicité...)

- Le paradoxe:
  - risques et conséquences plus élevées des maladies infectieuses
  - protection (couverture) vaccinale faible:
    - crainte de la vaccination
    - diminution de l'efficacité et de la durée d'efficacité

## Crainte de la vaccination

- maladie vaccinale
  - rare mais possible dans le cas de vaccins vivants atténués
- réponse immune délétère:
  - SOT: risque de rejet (greffe) ? : non fondé !
  - maladies inflammatoires intrinsèques (IMID)
    - rapport bénéfices/risques en faveur de la vaccination

## Diminution de l'efficacité et de la durée d'efficacité



## Diminution de l'efficacité et de la durée d'efficacité

- données limitées :
  - immunogénicité diffère selon pathologie de base, traitement immunosuppresseur, vaccin et modalité de vaccination (primovaccination vs booster\*)...
- \* sauf exception, immunité mémoire persiste: réponse aux rappels conservée
- maladies inflammatoires intrinsèques (IMID):
  - vaccins étudiés:      tetanos toxoïde ↔ √, diphtérie √, coqueluche ↔, influenza ↔ √, pneumococcal P&C ↔ √, Hib ↔, HAV ↔ √, HBV ↔ √, HPV ↔ √  
encéph. à tique √
  - pas de données: poliomyélite, rage, méningocoque (P&C), encéph. japonaise, f. typhoïde ...

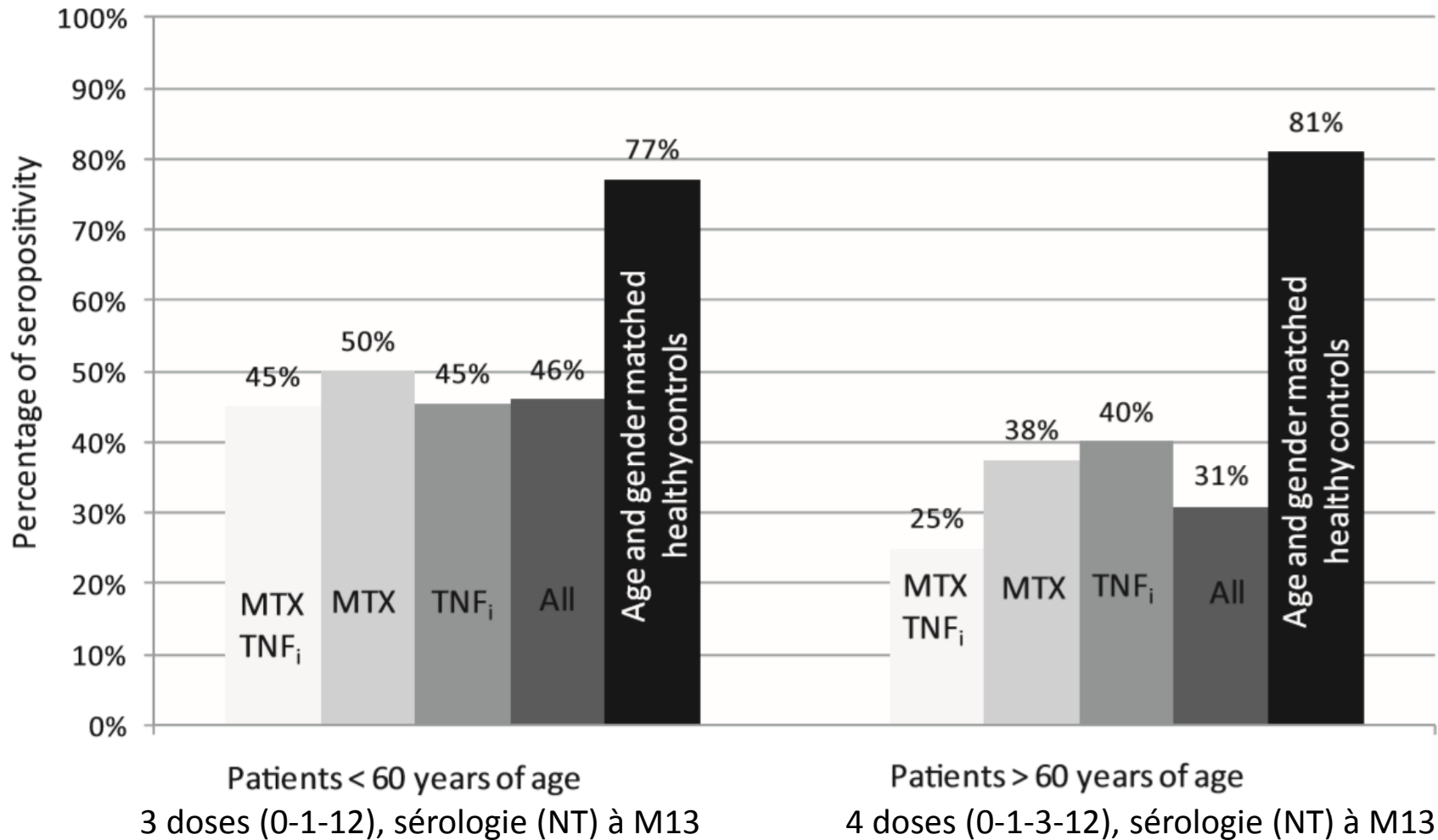
		No medication	Corticosteroids	MTX	Other DMARDs	MTX + TNFi	TNFi	RTX	Abatacept	Tocilizumab
Pneumococcal conjugate	RA		Good immunogenicity [93].	Reduced immunogenicity [93, 144].			Good immunogenicity [93, 144].	Severely reduced immunogenicity (10% pos. antibody responses), effect more enhanced under RTX/ MTX combination (0% positive antibody responses) [145].	Severely reduced immunogenicity (17.6% developed positive antibody responses) [145].	
	CTD									
	SpA			Reduced immunogenicity [144].			Good [144] and severely reduced immunogenicity [147].			
	VAS									
Tetanus	RA	Good immunogenicity [148].	Good immunogenicity [88].	Reduced immunogenicity [89].	Reduced immunogenicity [89] and good immune response [88].			Reduced immunogenicity under MTX, RTX did not reduce antibody responses further [89].	Immune responses reduced in healthy subjects [104].	TCZ in addition to MTX did not significantly reduce immune responses further [109].
	CTD	Good [148] and reduced [149] immunogenicity.	Trend to decreased antibody responses for corticosteroids [140].	Moderate immunogenicity, [140] (no evidence for a neg. effect by MTX).	Trend to decreased antibody responses for cDMARDs [140].					
	SpA	no data								



		No medication	Corticosteroids	MTX	Other DMARDs	MTX + TNFi	TNFi	RTX	Abatacept	Tocilizumab
Hepatitis A	RA		72% of travellers with several IMIDs developed a protective response (number of vaccine doses not specified) [150].	57% of travellers with several immune-compromising conditions developed protective responses $\geq 20$ mIU/ml: 6%; $\geq 10$ mIU/ml: 6% protected after 1 dose [92]. In a third study (underlying disease not specified): seroprotection rates 62% after 1 dose, 98% after 2 doses [151].	Good immunogenicity in IMID patients taking mercaptopurine derivatives (e.g. AZA). Not immunogenic under tacrolimus (n = 2) [150]. In [151], (underlying disease not specified): seroprotection rates: 62% after 1 dose, 98% after 2 doses for AZA, and 67% after 1 dose and 100% after 2 vaccine doses for other immunosuppressive therapies.	$\geq 20$ mIU/ml: 5% protection after 1 dose after 1 month; $\geq 10$ mIU/ml: 15% protection after 1 dose [92].	20% of travellers with IMIDs did not develop a protective response [150]. $\geq 20$ mIU/ml: 20% protection after 1 dose after 1 month; $\geq 10$ mIU/ml: 73% protected after 1 vaccine dose [92]. In patients under TNFi therapy (underlying disease not specified): seroprotection rates were 46% after 1 dose, 79% after 2 doses [151].			Seroprotection rates were 67% after 1 dose and 100% after 2 vaccine doses (underlying disease not specified) for other immunosuppressive therapies (incl. cytostatics, leflunomide, interferon, tacrolimus, cyclosporine, natalizumab, <b>tocilizumab (n = 1)</b> ) [151].
	CTD	no data								
	SpA	no data								
	VAS	no data								

		No medication	Corticosteroids	MTX	Other DMARDs	MTX + TNFi	TNFi	RTX	Abatacept	Tocilizumab
Hepatitis B	RA		Moderate immunogenicity (68% antibody levels >10 IU/l) after 3 doses [152] (patients under treatment with NSAIDs, prednisone, HCQ, MTX, AZA, gold, sulfasalazine)	Moderate immunogenicity (68% antibody levels >10 IU/l) after 3 doses [152] (patients under treatment with NSAIDs, prednisone, HCQ, MTX, AZA, gold, sulfasalazine)	Moderate immunogenicity (68% antibody levels >10 IU/l) after 3 doses [152] (patients under treatment with NSAIDs, prednisone, HCQ, MTX, AZA, gold, sulfasalazine).					
	CTD	Good immunogenicity; seroconversion in 93% [153]. 2/28 (the remaining 7%) patients seroconverted after a 4th dose.								
	SpA						Severely reduced immune responses [143, 147], only 4/20 (22.2%) raised a robust response [143].			
	VAS	Good immunogenicity; seroconversion in 93% in patients with BD [154]. Patients were treated with colchicine.								

# Tick-borne encephalitis (TBE) vaccine to medically immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: A prospective, open-label, multi-centre study



## Quand partir en voyage / quand vacciner ?:

- maladie stable
- traitement

## Quand partir en voyage / quand vacciner ?:

- maladie stable
- traitement

## Quand partir en voyage / quand vacciner ?:

- maladie stable
- traitement

Other immunosuppressive medications include human immune mediators like interleukins and colony-stimulating factors, immune modulators, and medicines like tumor necrosis factor-alpha inhibitors and anti-B cell antibodies. Inactivated and live vaccines should be administered 2 or more weeks before initiating such therapies. Live vaccines should be withheld 3 months following such therapies, and both inactivated and live vaccines should be withheld at least 6 months following therapy with anti-B cell antibodies. Some experts recommend longer than 6 months following anti-B cell

- Les vaccins inactivés peuvent être administrés sans restriction particulière.
- **Les vaccins vivants** viraux (ROR, varicelle et fièvre jaune) font l'objet de contre-indications et de précautions particulières (voir infra). Le BCG est systématiquement contre-indiqué.
- **Avant de vacciner**, s'assurer de la bonne tolérance des vaccinations antérieurement reçues, informer le patient et recueillir son consentement pour la vaccination
- **Après avoir vacciné**, aucun suivi particulier n'est recommandé. Toutefois, si un effet indésirable grave ou inattendu est observé, il doit être déclaré aux services de pharmacovigilance (même s'il ne s'agit que d'une suspicion d'effet indésirable).
- **Utilisation des vaccins vivants (ROR, varicelle et fièvre jaune)**
  - **Avant** l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive, et si il n'y a pas d'urgence à traiter, prendre le temps d'administrer les vaccins vivants qui ne pourront plus être administrés une fois le traitement instauré :
    - Pendant un traitement par immunosuppresseur ou par biothérapie (anti-TNF, anti-IL6, anti-IL1 et rituximab) :
      - Les vaccins vivants sont contre-indiqués, comme mentionné sur les résumés des caractéristiques de ces produits.
      - Pour les patients originaires d'une zone d'endémie de la fièvre jaune et pour ceux ayant préalablement été vaccinés, il peut être utile de doser les anticorps anti-amarils.
    - Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, d'une biothérapie ou d'une corticothérapie à dose immunosuppressive :
      - Le délai à respecter pour l'administration d'un vaccin vivant est au minimum de trois mois (six mois après un traitement par rituximab).

## Biothérapies

- abatacept
- adalimumab
- alemtuzumab
- anakinra
- apremilast
- baracitinib
- basiliximab
- belimumab
- canakinumab
- certolizumab
- daclizumab
- dénosumab
- diméthyl fumerate
- eculizumab
- etanercept
- everolimus
- fingolimod
- golimumab
- infliximab
- léflunomide
- mepolizumab
- natalizumab
- obinutuzumab
- ocrelizumab
- ofatumumab
- omalizumab
- resizumab
- rituximab
- secukinumab
- teriflunomide
- tocilizumab
- tofacitinib
- ustekinumab
- vedolizumab
- *autres...*



## Biothérapies

- abatacept
- adalimumab
- alemtuzumab
- anakinra
- apremilast
- baracitabine
- basiliximab
- belimumab
- canakinumab
- certolizumab
- daclizumab
- dénosumab
- diméthyl fumarate
- eculizumab
- etanercept
- everolimus
- fingolimod
- golimumab
- infliximab
- léflunomide
- mepolizumab
- vedolizumab
- autres...



# Quand partir en voyage / quand vacciner ?:

- maladie stable
- traitement
  - effet pharmacologique
  - demi-vie

Grade of recommendation	I Strong recommendation to do	IIa Moderate recommendation to do	IIb Weak recommendation to do	III Recommendation not to do
<b>Conclusions of evidence</b>	Benefits >>> risk & burdens	Benefits >> risk & burdens	Benefits >= risks & burdens	No benefit / Potentially harm
<b>A High level of evidence</b> Consistent evidence from well performed and high quality studies or systematic reviews (low risk of bias, direct, consistent, precise)	Strong recommendation based on high level of evidence	Moderate recommendation based on high level of evidence	Weak recommendation based on high level of evidence	Recommendation based on high level of evidence
<b>B Moderate /Low level of evidence</b> Evidence from studies or systematic reviews with few important limitations	Strong recommendation based on moderate/ low level of evidence	Moderate recommendation based on moderate/ low level of evidence	Weak recommendation based on moderate/ low level of evidence	Recommendation based on moderate/ low level of evidence
<b>C Very low level of evidence</b> Evidence from studies with serious flaws. Only expert opinion, or standards of care	Strong recommendation based on expert opinion	Moderate recommendation based on very low level of evidence Diverging expert opinions	Weak recommendation based on very low level of evidence Diverging expert opinions	Recommendation based on very low level of evidence Expert opinion

**Wording in recommendations:**

We recommend	We suggest	We might suggest	We do not recommend
We should	Is reasonable	Might be	recommend
Is recommended	Is probably	reasonable	Should not be
Is indicated	recommended	Might be	performed
Is useful	Can be useful	considered	Is not useful
Is beneficial	Can be beneficial	Usefulness is	Is not beneficial
Is effective	Can be effective	unknown	Is not effective
			Is potentially harmful

# Quand partir en voyage / quand vacciner ?:

## – traitement

- sans précaution vaccinale (monothérapie)
- avec précaution vaccinale:

- budésonide
- corticostéroïdes (< 20mg/j, dose de substitution, locaux, inhalés ou intra-articulaires)
- copaxone
- dénosumab
- glatiramer acetate
- hydroxychloroquine
- interféron- $\beta$
- mésalazine
- mepolizumab
- méthotrexate < 20mg/sem
- natalizumab
- omalizumab
- sulfasalazine
- vedolizumab

# Quand partir en voyage / quand vacciner ?:

## – traitement:

- sans précaution vaccinale (monothérapie)
- **avec précaution vaccinale:**
  - délai avant (2sem - 1 mois)
  - délai après traitement  
(selon ½ vie ET restitution immune)
  - **CI des vaccins vivants**
  - évaluer l'immunogénicité

- Corticostéroïdes  
(haute dose  $\geq (10)20\text{mg/j}$ ;  $> 2$  semaines;  
ou  $>? 280\text{mg}$  dose cumulée)

- abatacept
- adalimumab
- alemtuzumab
- anakinra
- apremilast
- azathioprine
- baracitinib
- basiliximab
- belimumab
- canakinumab
- certolizumab
- ciclosporine
- cyclophosphami
- daclizumab
- diméthyl fumera
- eculizumab
- etanercept
- everolimus
- fingolimod

- golimumab
- infliximab
- léflunomide
- 6-mercaptopurine
- méthotrexate  $>20\text{mg/sem}$
- mycophénolate
- obinutuzumab
- ocrelizumab
- ofatumumab
- rituximab
- secukinumab
- sirolimus
- tacrolimus
- teriflunomide
- tocilizumab
- tofacitinib
- ustekinumab

Restrictions et délais à l'emploi de vaccins vivants selon le type de thérapie

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression		nom générique	délai AVANT <sup>®</sup> début du traitement	Vaccins vivants EN COURS <sup>®</sup> de traitement	délai APRES <sup>®</sup> la fin de traitement
<b>Avec</b> précaution vaccinale					
dépléteur de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)		belimumab <sup>#7</sup> obinituzumab <sup>#7</sup> ocrelizumab <sup>§</sup> ofatumumab <sup>#7</sup> rituximab	1 mois strict	contre-indiqués	12 mois strict <sup>#7</sup>
anti-CD52 (lymphocytes B & T, NK, ...)		alemtuzumab <sup>#57</sup>			> 12 mois strict <sup>#7</sup> voir tableau 4
chimiothérapie cytotoxique lors de néoplasie cytostatique	hors utilisation oncologique	cyclophosphamide, ...			3 mois strict > 12 mois strict <sup>#7</sup>
anti-rejet (inhibiteur de la calcineurine, anti-prolifératifs, ...)		6-mercaptopurine ATG (antithymocyte globulin) <sup>#7</sup> azathioprine ciclosporine everolimus <sup>#7</sup> mycophénolate sirolimus <sup>#7</sup> tacrolimus			3 mois strict
	méthotrexate	≤ 20 mg/semaine <sup>§</sup> > 20 mg/semaine		aucun délai nécessaire	1 mois strict
anti-cytokinique	anti-TNF	adalimumab certolizumab pégol étanercept golimumab infliximab	1 mois strict	contre-indiqués	3 mois strict 1 mois strict 3 mois strict
	anti-IL-1	anakinra <sup>#</sup> canakinumab <sup>#</sup>			2 semaines strict <sup>#</sup> 7 mois strict
	anti-IL-2	basiliximab <sup>#7</sup> daclizumab			2 mois strict <sup>#7</sup> 4 mois strict
	anti-IL-6R anti-IL-12 et 23 anti-IL-17A	tocilizumab <sup>#</sup> ustékinumab <sup>#</sup> secukinumab <sup>#</sup>			3 mois strict
dépléteur périphérique de lymphocytes B & T		diméthyl fumerate fingolimod leflunomide teriflunomide			1 mois strict 2 mois strict 6 mois strict
inhibiteur co-stimulateur de Lymphocytes T		abatacept	3 mois strict		
anti-JAK		baracitinib tofacitinib	1 mois strict 6 semaines strict		
anti-PDE4		apremilast <sup>#</sup> §	2 semaines strict <sup>#</sup>		
anti-C5		eculizumab <sup>#</sup>	3 mois strict <sup>#</sup>		
<b>Sans</b> précaution vaccinale					
anti-intégrine intestinale		vedolizumab <sup>#</sup> *		aucun délai nécessaire (théorique) <sup>#</sup>	
anti-cytokinique	anti-IL-5	mepolizumab <sup>#</sup>			
anti-IgE		omalizumab <sup>#</sup>			
anti-RANKL		denosumab <sup>#</sup>			
inhibiteur interaction VCAM-1 et intégrine α4β1		natalizumab <sup>#</sup>			
immunostimulant/immunomodulateur		acétate de glatiramer interféron-β mésalazine sulfasalazine		aucun délai nécessaire	
<b>corticostéroïde</b>					
	topique/local (dont budénoïde)		aucun délai nécessaire		
	systémique <sup>†</sup>	< 20 mg/j prednisone-équivalent	aucun délai nécessaire	contre-indiqués	2 semaines
		≥ 20 mg/j prednisone-équivalent x < 2 semaines <sup>#</sup>			
		≥ 20 mg/j prednisone-équivalent x ≥ 2 semaines	1 mois strict		1 mois

<sup>®</sup> en cas d'immunosuppression (p.ex : co-médication indépendamment du dosage; ou autres causes): contre-indication de principe

<sup>#</sup> aucune donnée scientifique existante, recommandation théorique

<sup>7</sup> un dosage des lymphocytes (CD4, CD19+) peut être recommandé avant injection de vaccins vivants

<sup>§</sup> délai entre le vaccin et début du traitement de 6 semaines, <sup>4</sup> mais délai d'1 mois selon pratiques usuelles pour tout immunosuppresseur<sup>33</sup>

<sup>§</sup> délai entre la fin du traitement et le vaccin de 72 semaines<sup>4</sup>

<sup>§</sup> tolérance justifiée par l'absence de complication observée après administration de ce type de vaccin (y compris fièvre jaune)

<sup>ç</sup> dans des situations exceptionnelles et après avis d'experts, l'utilisation de vaccins vivants en cours de traitement peut être discutée

\* vaccins oraux vivants, contre-indiqués

<sup>†</sup> certains experts utilisent le seuil de 280mg de doses cumulées comme seuil

Restrictions et délais à l'emploi de vaccins inactivés selon le type de thérapie

Groupe selon catégorie de l'immunosuppression		nom générique	délai AVANT <sup>®</sup> début du traitement	Vaccins inactivés	
				EN COURS <sup>®</sup> de traitement	délai APRES <sup>®</sup> la fin de traitement
<b>Avec</b> précaution vaccinale					
dépléteur de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)		belimumab	idéalement à 1 mois de la dernière dose : 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 <sup>®</sup> très altérée, possible si strictement nécessaire, très faible efficacité attendue (même rappel), contrôle de l'immunité strictement recommandé	6 mois, mais possibles sans délai avec contrôle de l'immunité strictement recommandé (faible efficacité attendue)
		obinituzumab			
		ocrelizumab			
		ofatumumab			
		rituximab			
anti-CD52 (lymphocytes B & T, NK, ...)		alemtuzumab			
chimiothérapie cytotoxique lors de néoplasie cytostatique	hors utilisation oncologique	cyclophosphamide, ...			
anti-rejet (inhibiteur de la calcineurine, anti-prolifératifs, ...)		6-mercaptopurine	idéalement à 1 mois de la dernière dose : 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, rappel habituellement fonctionnel, 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			
		everolimus			
		mycophénolate			
		sirolimus			
		tacrolimus			
		≤ 20 mg/semaine			
		> 20 mg/semaine			
	méthotrexate			aucun délai nécessaire	
anti-cytokinique	anti-TNF	adalimumab	idéalement à 1 mois de la dernière dose : 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, rappel habituellement fonctionnel, 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
		certolizumab pégol			
		étanercept			
		golimumab			
		infliximab			
	anti-IL-1	anakinra			
		canakinumab			
		basiliximab			
		daclizumab			
		tocilizumab			
anti-IL-2	ustékinumab				
	secukinumab				
	diméthyl fumarate				
	fingolimod				
	leflunomide				
dépléteur périphérique de lymphocytes B & T	teriflunomide				
	abatacept				
	paracitinib				
	tofacitinib				
	apremilast				
inhibiteur co-stimulateur de Lymphocytes T					
anti-JAK					
anti-PDE4					
anti-C5		eculizumab	particularité: délai minimum de 2 semaines entre vaccins antiméningocoque et début du traitement		
<b>Sans</b> précaution vaccinale					
anti-intégrine intestinale		vedolizumab*		aucun délai nécessaire	
anti-cytokinique	anti-IL-5	mepolizumab			
anti-IgE		omalizumab			
anti-RANKL		denosumab			
inhibiteur interaction VCAM-1 et intégrine α4β1		natalizumab			
immunostimulant/immunomodulateur		acétate de glatiramer interferon-β mésalazine sulfasalazine			
<b>corticostéroïde</b>					
	topique/local (dont budénoïde)	≤ 20 mg/j prednison-equivalent ≥ 20 mg/j prednison-equivalent x < 2 semaines			
	systémique <sup>1</sup>	≥ 20 mg/j prednison-equivalent x ≥ 2 semaines	idéalement 1 mois de la dernière dose : risque d'immunogénicité altérée	possibles, primovaccination altérée, rappel habituellement fonctionnel, 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

\* La restriction la plus sévère ou le délai le plus long est applicable en cas de thérapie avec plusieurs médicaments

<sup>1</sup> primovaccination ET rappels

\* vaccins oraux inactivés à éviter: peu immunogène

- **Avant IS:**
  - bilan pré-immunosuppression
  - vaccins de base (DTPa, IPV, Hib, ROR, VZV): à jour?
    - oui -> DiTePer: /!\ faire rappel si >10ans  
ROR, Varicelle: effectuer une sérologie
    - non → mise à jour en respectant si possible le délai avant l'IS;  
CAVE vaccins vivants (ROR, Varicelle)!
  - vaccins recommandés en cas d'IS:
    - grippe (influenza)
    - pneumocoques: Prevenar13®
    - hépatite A (si MICI)
    - hépatite B (recommandé+++ si anti-CD20 prévu)
    - méningite (si TTT eculizumab prévu))
  - voyage prévu dans le futur? (prévoir large!)
    - fièvre jaune, fièvre typhoïde (Vivotif®): **CAVE délai (vaccins vivants) = 1 mois avant IS!**
    - hépatite A
    - +/- Rage, +/- méningite...
  - encéphalite à tique : à discuter
  - discuter des sérologies de contrôle post-vaccinale (1 mois après)



- **Pendant IS, avant un voyage, ou modification de traitement**  
→débuter la vaccination >3 mois avant!
  - vaccins de base (DTPa, IPV, Hib, ROR, VZV): à jour?
    - oui, selon plan de base → effectuer une sérologie (contrôle de l'immunité)
    - non → rappel (pas vaccin vivant!) et sérologie à 1 mois (en général, bonne réponse car rappel)
  - vaccins recommandés en cas d'IS:
    - grippe (influenza) (vaccin non-vivant uniquement!)
    - pneumocoques: Prevenar13®
    - hépatite B: (recommandé+++ si anti-CD20 prévu) Engerix-B40!
  - effectuer des sérologies de contrôle post-vaccinale (1 mois après)

- **Pendant IS, avant un voyage, ou modification de traitement**  
→débuter la vaccination >3 mois avant!
  - selon voyage prévu?
    - fièvre jaune: **évaluer si interruption transitoire du TTT IS possible OU certificat de contre-indication OU modification de la destination (en cas d'épidémie)**
    - fièvre typhoïde (Vivotif®): **contre-indication** → Typhim Vi® (faible immunogénicité attendue...)
    - hépatite A (double dose à J0),
    - +/- rage, +/- méningite, +/- encéph. à tique (4 doses), +/- encéph. japonaise ...
  - effectuer si possible des sérologies de contrôle post-vaccinale  
(1 mois après)
  - si absence de réponse:
    - Répéter dose(s) OU discuter changement de projet (selon épidémie, risque)!
    - Hépatite A : nouvelle dose vs immunoglobulines pré-expositionnelles
    - Tétanos: discuter immunoglobulines pré-expositionnelles (*off-label*)  
SELON voyage, risque d'exposition...

# Particularités

- anti-CD20; anti-CD52(?):
  - immunogénicité des vaccins fortement réduite en cours de traitement
  - possible perte des cellules B mémoires
  - discuter rattrapage
  - délai entre interruption et reconstitution de l'immunité (12 mois)

- sujet complexe!  
peu de données, nombre d'immunosuppresseurs en constante augmentation
- patients sous immunosuppresseurs sont plus à risque d'infections, mais ont souvent une faible couverture vaccinale
- le risque des pathologies surpasse le risque lié à la vaccination (inactivée)
- il faut, tant que possible, effectuer toutes les vaccinations ou rappels un mois avant l'immunosuppression, afin d'initier une immunité mémoire...
- l'immunogénicité de la vaccination pendant une immunosuppression est peu connue, quand possible effectuer des sérologies des contrôles post-vaccinales → prévoir du temps!



**THANK YOU FOR  
YOUR ATTENTION!**

**ANY QUESTIONS?**

**NO? GREAT!  
BYE.**





voyage(s) > 4 semaines# OU pays d'origine	Amérique latine	Sérologie anguillulose (si patient en cours d'immunosuppression : ajouter recherche spécifique [Baermann et culture])	PCR E. histolytica dans les selles: uniquement si MICI* ou si exposition avérée (p.ex. origine)	Sérologies des helminthiases tropicales	Sérologies Leishmaniose	Sérologies de la maladie de Chagas	dépléteur de lymphocytes B mémoires et matures (anti-CD20)	Quantiféron (QTF)	HIV HBV (AC antiHBS, AC antiHBc, Ag HBs) HCV	Rougeole** VZV**	HSV CMV
	Brésil						anti-CD52 (lymphocytes B & T, NK, ...)				
	Afrique Orientale, Ss-continent indien						cytostatique (hors néoplasie)				
							anti-rejet (inhibiteur de la calcineurine, anti-prolifératifs, méthotrexate > 20mg/sem)				
							méthotrexate ≤ 20mg/sem				
	autre origine tropicale						anti-cytokinique				
							(anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-2, anti-IL-6R, anti-IL-12 et 23, anti-IL-17A)				
	bassin méditerranéen						dépléteur périphérique de lymphocytes B & T				
							inhibiteur co-stimulateur de Lymphocytes T				
							anti-JAK				
origine d'Europe du Nord/central ET absence de voyage	anti-PDE4										
	anti-C5										
	corticostéroïdes ≥ 20mg/j prednisone-équivalent x ≥ 2 semaines										
	anti-intégrine intestinale										
	anti-cytokinique : anti-IL-5										
	anti-IgE										
	anti-RANKL										
	inhibiteur interaction VCAM-1 et intégrine α4β1										
	immunostimulant/ immunomodulateur; corticostéroïde topique/local < 2 semaines										

# le seuil qui définit la période minimum de voyage à risque est discuté. Certains experts recommandent un seuil de 3 mois.

\*MICI: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

\*\* si négatif, effectuer la vaccination avant l'immunosuppression

Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis

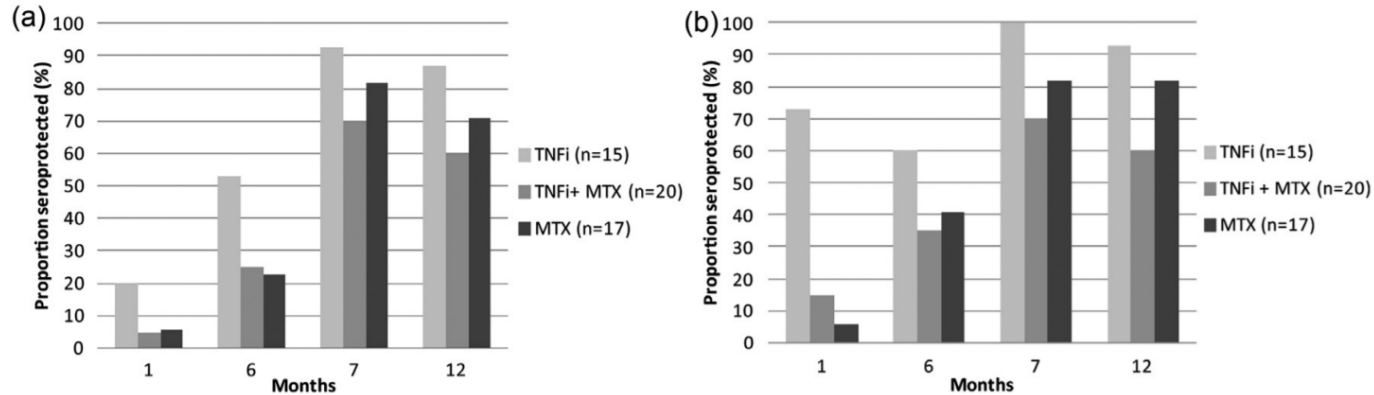
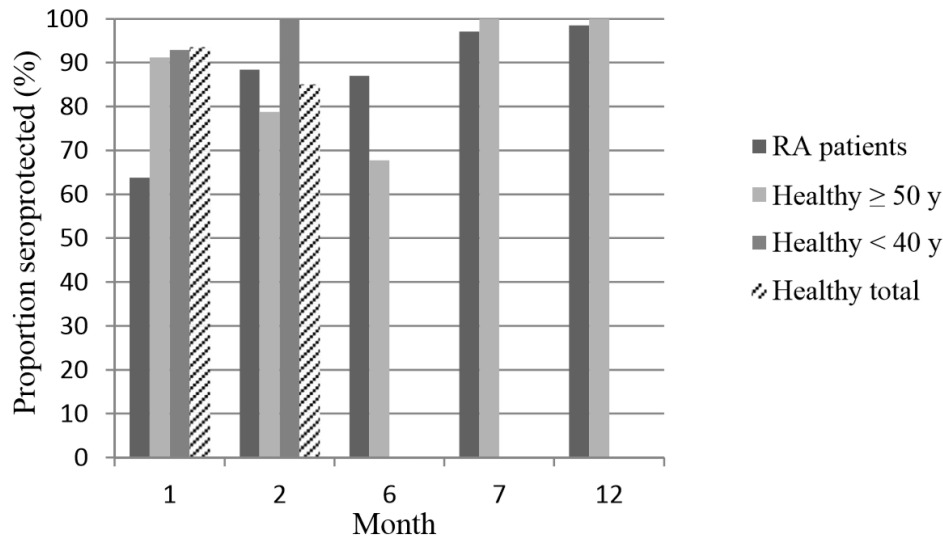


Fig. 2 Proportion of RA patients (%) with (a) anti-HAV ≥ 20 mIU/mL and (b) anti-HAV ≥ 10 mIU/mL divided by treatment group

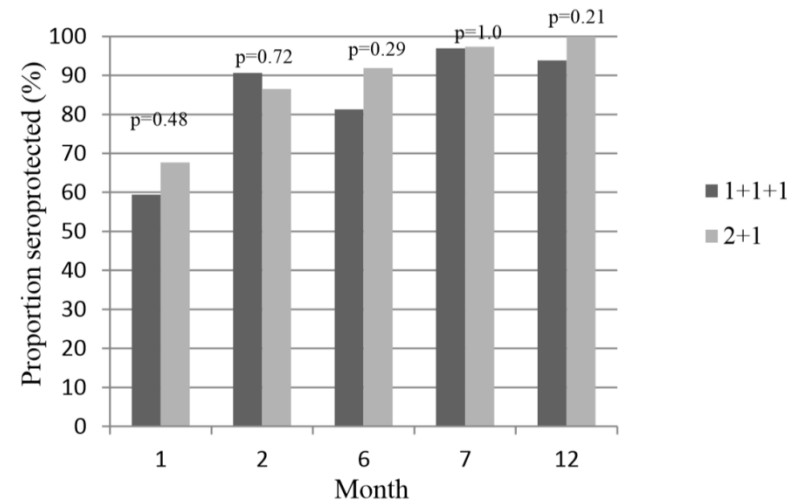
Askling H.H, et al Trav Med Infect Dis 2014, 12, 134-42

... avec 1 dose supplémentaire chez immunosupprimés (1+1+1 ou 2+1)

Seroconversion rate in RA patients and healthy subjects



Seroconversion rate according to vaccination schedule



Rosdahl A, et al Trav Med Infect Dis 2018, 21, 43-50



Original Article

# Safety of live vaccines on immunosuppressive or immunomodulatory therapy – a retrospective study in three Swiss Travel Clinics

Fabienne Huber, MD<sup>1†</sup>, Benoît Ehrensperger, MD<sup>2†</sup>, Christoph Hatz, MD<sup>1,3</sup>, François Chappuis, MD PhD<sup>2</sup>, Silja Bühler, MD MSc<sup>1\*‡</sup>, and Gilles Eperon, MD<sup>2‡</sup>

	YFV (n)	MMR (n)	Total n under specific medication (in critical time interval) <sup>a</sup>
Adalimumab	3	2	6 (6)
Azathioprine	0	1	3 (3)
Budesonide	1	1	2 (2)
Etanercept	1	0	1 (1)
Dimethyl fumarate	1	0	1 (1)
Glatiramer acetate	3	0	3 (3)
Imatinib	2	0	2 (2)
Infliximab	1	0	1 (1)
Interferon beta	2	1	3 (3)
6-Mercaptopurine	1	0	2 (1)
Mesalazine	17	11	29 (29)
Methotrexate	16	4	21 (18)
Mycophenolic acid	2	0	2 (2)
Natalizumab	1	0	1 (1)
Omalizumab	1	0	1 (1)
Corticosteroids (<2 weeks) <sup>b</sup>	6	0	7 (7)
Corticosteroids (≥2 weeks) <sup>b</sup>	34	0	37 (37)
Sulfasalazine	3	1	5 (5)
Tacrolimus	1	0	1 (1)
Ustekinumab	1	0	1 (0)
Total n of vaccinations	92	21	

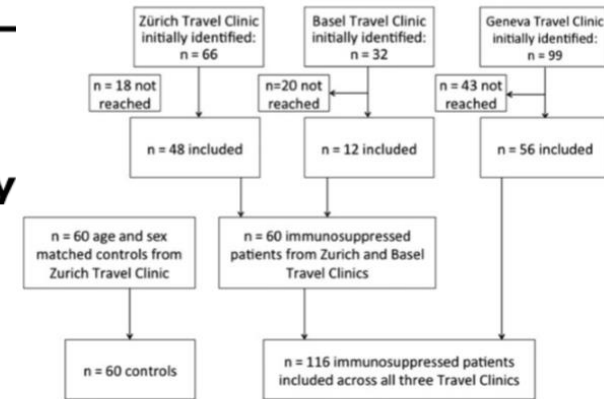


Figure 1. Flow chart

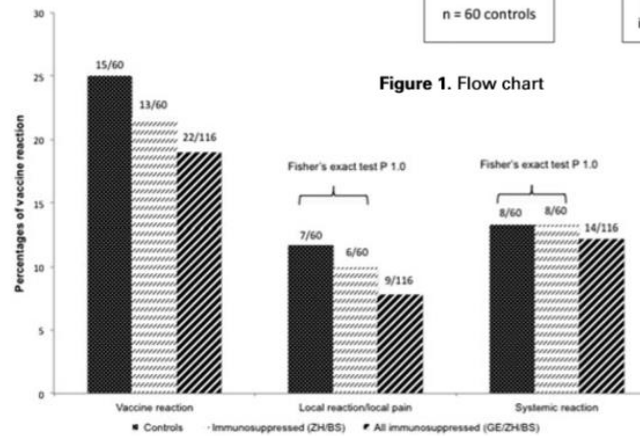


Figure 2. Vaccine reactions in vaccinated immunosuppressed patients and controls

## Yellow Fever vaccination under low dose methotrexate therapy – a multi-center prospective observational controlled pilot study