

Le voyageur immunodéprimé



Dr Benjamin Wyplosz
Service de maladies infectieuses et tropicales
Centre de vaccinations internationales et de l'immunodéprimé
Hôpital Bicêtre

Défis

- Difficultés
 - ◆ Tous les âges
 - ◆ Toutes les immunodépressions
 - ◆ Toutes les destinations
 - ◆ Sous-vaccinés comme la population française
 - ◆ Interactions médicamenteuses
- Avantages
 - ◆ Observants aux traitements au long cours
 - ◆ Acceptent souvent les vaccinations
 - ◆ Écoutent souvent les conseils : destinations, saisons, etc.



Un cas clinique



- En mars 2022
 - Vous voyez Mme Mariam O., âgée de 45 ans, née à Abidjan (Côte d'Ivoire)
 - Transplantée depuis 10 mois.
 - Elle part dans 15 jours dans le Nord de la Côte d'Ivoire pour des raisons familiales. Elle compte y rester 3 semaines.
 - Pas de voyage depuis 11 ans en Côte d'Ivoire.
 - Pas de carnet de vaccination (comme beaucoup d'immunodéprimés)
- ⇒ **Quels vaccins sont obligatoires et/ou recommandés ?**
- ⇒ **Comment la prendre en charge pour la protéger ? Et le paludisme ?**

Les malades sont des immunodéprimés qui s'ignorent

Niveau d'immunodépression

Profond

- Maladies hématologiques et cancers généralisés
- Neutropénie
- Allogreffe de cellule souches hématopoïétiques (CSH) et réaction du greffon contre l'hôte (GVH)
- Déficit congénital
- Radiothérapie récente
- Transplantation d'organe

Modéré

- Déficit en complément
- Asplénie
- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance hépatique chronique
- Poussée de sclérose en plaques (SEP)

Non significatif

- Cancer en rémission avec chimiothérapie < 3 mois
- CSH dans sans GVH, et pas d'immunosuppresseurs
- Maladies auto-immunes et SEP sans immunosuppresseur

Immunosuppresseurs

- Corticoïdes (≥ 20 mg/j),
- Cyclophosphamide, anti-métabolites, chimiothérapie, et inhibiteurs du TNF

Intrinsèques

- Âge
- Comorbidités (BPCO, alcool, diabète)

Extrinsèques

- Traitement non chirurgical

Corticostéroïdes

- ≥ 20 mg/j d'équivalent prednisone
- Inhalés buccaux
- ≥ 1 mois après une dose forte

† azathioprine et 6-mercaptopurine

‡ ont méthotrexate faible dose

* ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, azathioprine, et mycophenolate mofetil

3 questions

1. Protection vaccinale ?

- ◆ Efficacité = diminuer incidence de la maladie
- ◆ Immunogénicité = mesurer la réponse humorale ou cellulaire
- ◆ Corrélats de protection entre réponse immune et efficacité
Anticorps/pas protégé (VZV) ou pas d' anticorps/protégé (VHB)

2. Effets indésirables ?

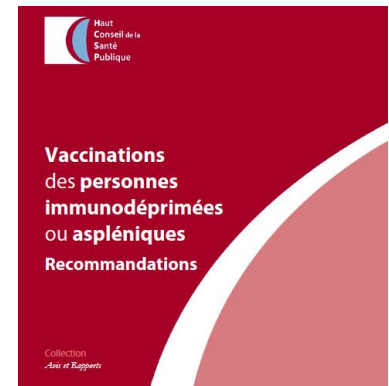
- ◆ Du vaccin sur le sujet (local, général) : souvent idem population générale
- ◆ Du vaccin sur la maladie sous-jacente : risque théorique (rejet, poussée maladie, etc.) mais jamais démontré

3. Indications ?

- ◆ Qui vacciner (bénéfice/risque) ? Quels vaccins ?
- ◆ Quand doit-on vacciner ? Quel schéma ?

Difficultés des études

1. **Multiplicité des situations** cliniques (vaccins, maladies sous-jacentes, immunodépression, médicaments)
 2. Apporter des **preuves de l'absence d'effets indésirables** sur le malade et sa maladie !!
 3. **Complexité à monter des essais thérapeutiques** : faible effectif (et encore pire en médecine des voyages)
- ⇒ Il faut comprendre les principes et appliquer les **avis d'experts et les recommandations** quand elles existent



Décembre 2014

Diminution de la réponse vaccinale

- Réponse vaccinale diminuée :
 - ◆ Selon la maladie et la profondeur de l'immunodépression
 - ◆ L'organe transplanté (poumon & intestin > cœur & foie > rein)
 - ◆ Le vaccin administré
 - ◆ Surtout dans les 6 mois post-transplantation
 - ◆ En cas de rejet chronique ou d'infection concomitante
- Individuellement imprévisible (pas de marqueur prédictif de réponse : s'appuyer sur les sérologies)
- **Contre-indication des vaccins « vivants » atténués**

Infections à prévenir par la vaccination

	Infections virales	Infections bactériennes
Vaccins vivants	Rougeole-oreillons-rubéole Varicelle Grippe nasale (à remplacer par inerte) Rotavirus (pas d'indication adulte) Fièvre jaune	BCG
Vaccins Inertes	Polio Grippe injectable Hépatite A Hépatite B Papillomavirus Rage Encéphalite à tiques Encéphalite japonaise	Coqueluche Diphtérie <i>Hæmophilus</i> de type B Méningocoque Pneumocoque Tétanos Typhoïde

« Vivants » atténués : contre-indiqués en raison du risque de maladie vaccinale

Inertes : aucun risque de maladie vaccinale

Il faut faire le point avant la transplantation !

Surtout chez les sujets originaires de pays étrangers (ça peut se voir :)

Vaccins inertes du calendrier vaccinal français

Tout voyage doit être l'occasion d'une
mise à jour vaccinale

Vaccinations du calendrier vaccinal chez les immunodéprimés

Vaccinations du calendrier vaccinal français en population générale				
Vaccinations	25 ans	45 ans	65 ans	> 65 ans
Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (P)	dTPCa (Repevax® ou Boostrix®)	dTP (Revaxis®)	dTP (Revaxis®)	dTP tous les 10 ans (Revaxis®)
Grippe	<p style="text-align: center;">Chez les immunodéprimés :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccin dTP tous les 10 ans • Vaccin antigrippal tous les ans • Vaccins pneumococciques (VPC13 +VPP23) 			> 65 ans Annuelle
Pneumocoques				VPC-13 (Prevenar 13®), puis ≥ 2 mois plus tard, VPP-23 (Pneumovax®) en cas de comorbidité mais pas selon l'âge ! (= tous les candidats à un traitement immunosuppresseur ou à une transplantation)

En cas d'asplénie : vaccination *Haemophilus influenzae* de type b (Act-Hib® : 1 dose), méningococcique tétravalent ACYW conjugué (1 dose tous les 5 ans) et B (2 doses à 1 mois d'intervalle) et pneumocoques (13 +23).

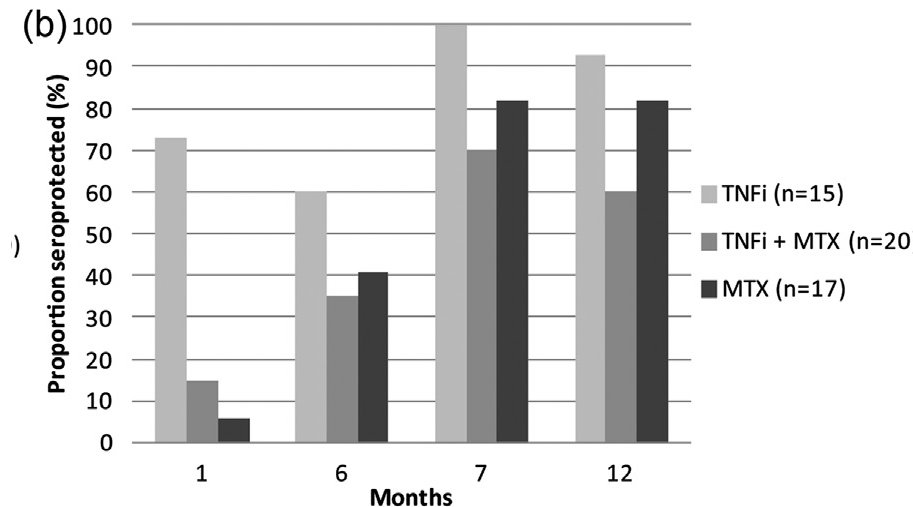
Hépatite A

- Indication du calendrier vaccinal :
 - ◆ Mucoviscidose et/ou pathologies hépatobiliaires chroniques susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool)
 - ◆ Schéma : 1 dose, rappel 6-12 mois plus tard

Hépatite A : immunodéprimés

Études Réponse (%) à	Transplantation hépatique	Transplantation rénale	Témoins
Dumot, 1999	N = 8		
• M2 (1 dose)	0/8 (0)		
• M4 (2 doses)	0/8 (0)		
Stark, 1999	N = 39	N = 39	N = 29
• M1 (1 dose)	16/39 (41,0)*	9/38 (23,7)*	26/29 (89,7)
• M7 (2 doses)	37/38 (97,4)	28/39 (71,8)*	27/27 (100)
• M 48	16/27 (59,3)	6/23 (26,1)	20/20 (100)
Arslan, 2001	N = 37		
• M1 (1 dose)	3/37 (8)		
• M6 (1 dose)	5/26 (19)		
• M7 (2 doses)	6/23 (26)		

* p < 0,05 par rapport aux témoins



52 PR traitées, % de réponse > 10 U/L
 Askling H et al. *Trav Med Infect Dis* (2014) 12, 134-42

- **Schéma standard** : 2 injections IM à 6 mois d'intervalle
- **Expérience personnelle** : rapprocher à 1 mois les 2 doses et sérologie, puis rappel en l'absence de réponse

Méningite à méningocoques ACYW

- Saison sèche
 - Décembre à juin
- Indications
 - Contacts étroits et prolongés avec la population locale (< 1 m et > 1 h)
 - Activité dans le secteur de la santé ou auprès des réfugiés, quelle que soit la saison

- Voyage en pays d'endémie

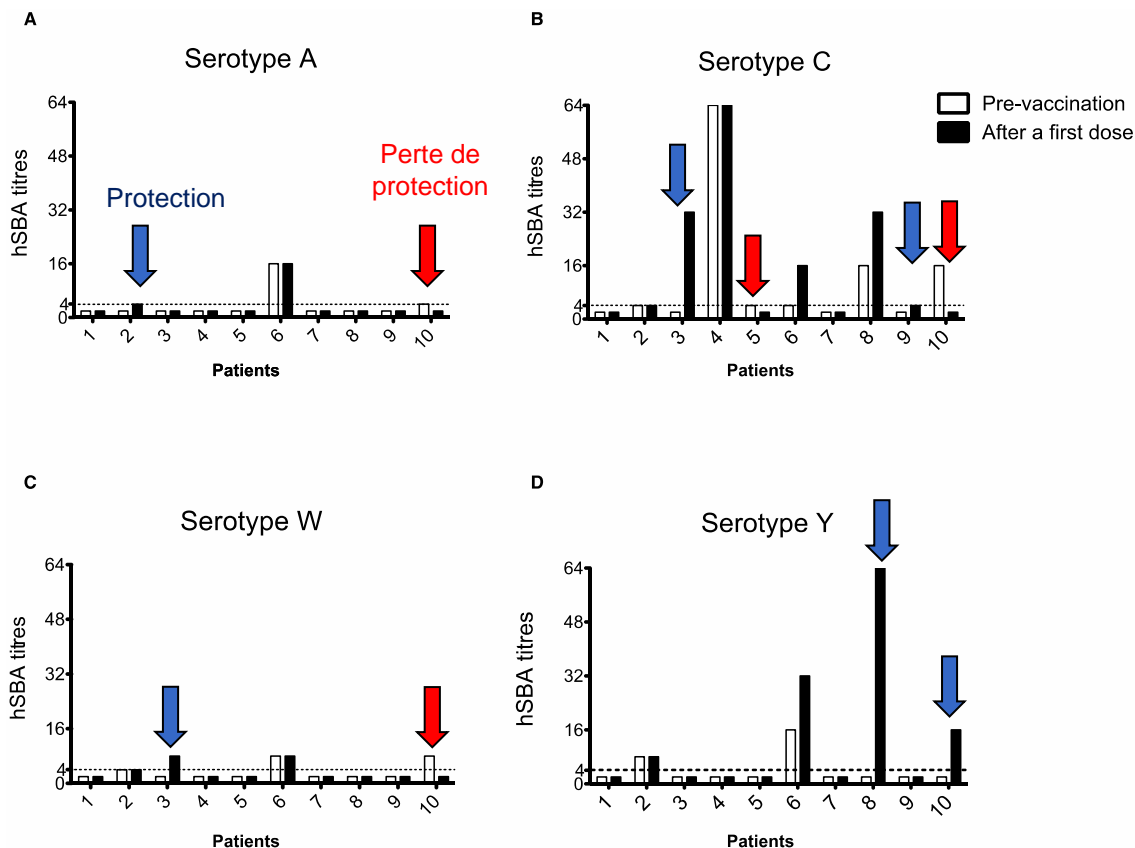


Vaccins ACYW conjugués

Menvéo® : 1 dose IM (âge ≥ 2 ans)

Nimenrix® : 1 dose IM (âge ≥ 6 semaines)

Ceinture de la méningite de
décembre à juin



Réponse chez l'immuno-compétent : environ 100 % à M1

- Réponse imprévisible
- Pas d'effet booster
- Modifier les schémas ?
- Vacciner avant ?
- Chimio prophylaxie ?

Fig. 1. Antibody response after immunization with a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine: hSBA titers are shown prior to vaccination and after 1 dose of conjugate vaccine. (A) After 1 dose of conjugate vaccine, Patient 2 developed a protective titer (hSBA = 4) against *Neisseria meningitidis* MenA, whereas Patient 10 lost his protective titer. (B) Patients 3 and 9 developed protective titers (hSBA \geq 4) against *N. meningitidis* MenC, whereas Patients 5 and 10 lost their protective titers. (C) Patient 3 developed a protective titer (hSBA = 8) against *N. meningitidis* MenW, whereas Patient 10 lost his protective titer. (D) Patients 8 and 10 developed protective titers against *N. meningitidis* MenY. hSBA, human serum bactericidal assay; MenA, *N. meningitidis* serogroup A; MenC, *N. meningitidis* serogroup C; MenY, *N. meningitidis* serogroup Y; MenW, *N. meningitidis* serogroup W.

Typhoïde et rage

- Typhoïde

- 1 injection \geq 15 j avant le départ
- Durée de protection : 3 ans
- Protection de 50 à 80 %. Ne se substitue pas aux mesures d'hygiène universelles.
- Indications : séjour prolongé et conditions d'hygiène précaires !!
- **Ne dispense pas des mesures de précaution vis-à-vis de l'eau, des aliments, ni du lavage des mains.**

- Rage

- 2 injections (OMS) ou 3 injections (France)
- Peu de données immunodéprimés : sérologie
- Durée de protection : à vie
- Indications : **selon endémie**
- Séjour en situation isolée dans un pays à haut risque !!
- **Ne dispense pas de la vaccination post-exposition.**

Vaccins atténués contre- indiqués

Comment faire pour une prévenir ces maladies ?

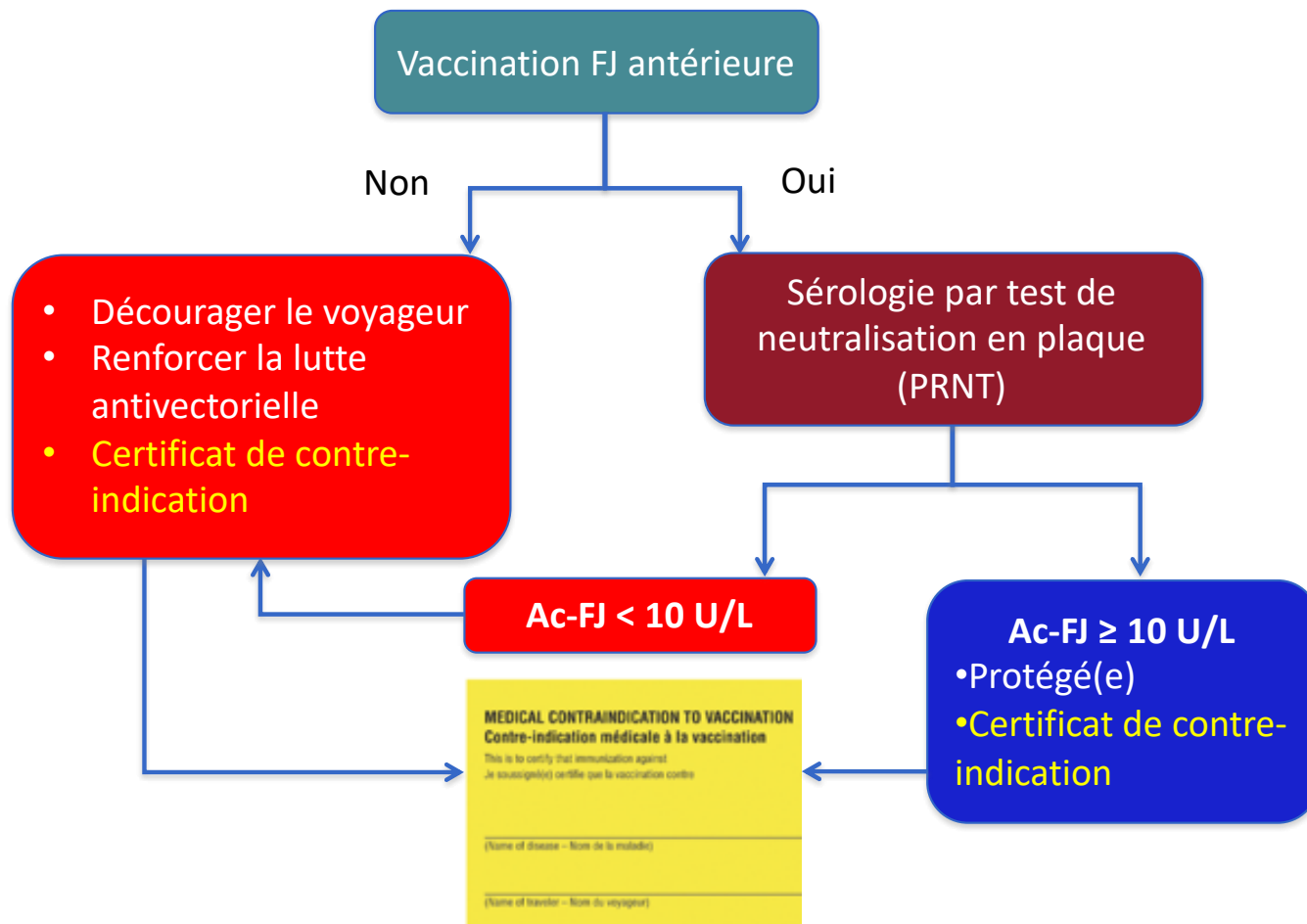


Fièvre jaune

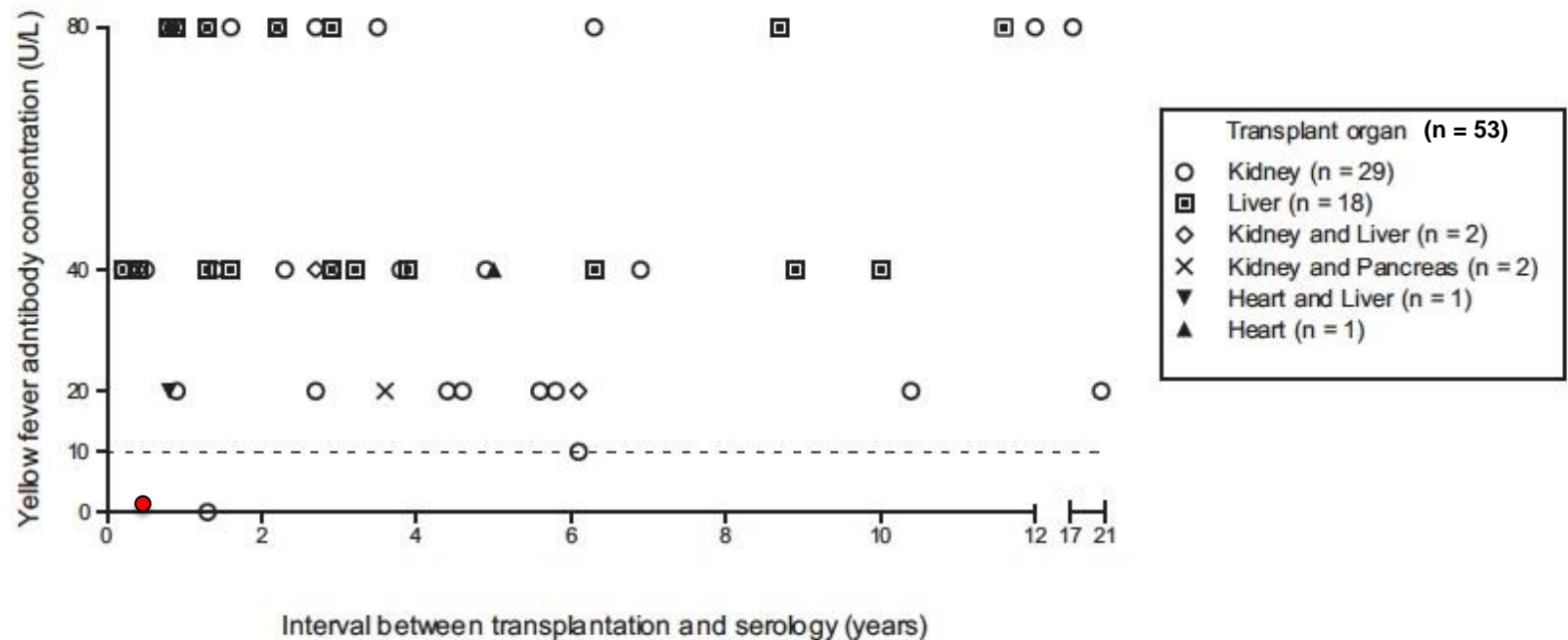


- Arbovirose transmise par *Aedes aegypti*
- Risque dépend de la destination, de la durée du séjour, de la zone, etc. y compris en France (Guyane)
- Pour OMS (2016) :
 - une dose valable à vie en population générale (anciennement 10 ans)
 - peu de données chez les immunodéprimés
- Certificat international de vaccination : obligatoire pour l'entrée dans certains pays (y compris en transit)

Évaluation du vaccin amarile chez immunodéprimés



Persistence anticorps FJ chez transplantés



Délai médian vaccination-transplantation (IQR) [range] : 10 ans (5–13,5) [0–31]

Délai médian vaccination-sérologie (IQR) [range] : 13 ans (9–18) [2–32]

Prévention : vaccination avant immunosuppresseurs

La fièvre jaune : synthèse

- Vaccin contre-indiqué après la greffe : **penser à vacciner avant l'immunosuppression.**
- Car :
 - ◆ Les anticorps produits après vaccination sont neutralisants
 - ◆ Ils persistent plus de 10 ans
- **En l'absence d'immunité** : déconseiller le voyage sauf si sérologie montre des anticorps neutralisants
- Rédiger un certificat de contre-indication pour ne pas être vacciné à l'entrée dans le pays

Sérologies vaccinales en transplantation

Tableau 2 Sérologies à réaliser en prétransplantation et à 1 an en post-transplantation, puis à 3 ans (avis d'experts).

Sérologies	Prétransplantation	Post-transplantation	Dosages
Tétanos	Tout candidat	Suivi régulier ^a	IgG
Rougeole-oreillons-rubéole	Tout candidat	Pas de suivi	IgG
Varicelle	Tout candidat	Pas de suivi	IgG
Hépatite B	Tout candidat	Suivi régulier ^b Sauf immunité induite naturellement ^c	AgHBs, AchBc, AchBs
Hépatite A	Hépatopathie, mucoviscidose, voyage en zone d'endémie	Suivi régulier ^b Sauf immunité induite naturellement ^d	IgG totales
Fièvre jaune	Voyageur en zone d'endémie	Suivi régulier si voyage en zone d'endémie ^a	IgG (sérologie en neutralisation en plaque)

^a Le suivi sérologique devrait être réalisé à 1 an puis selon les résultats de sérologies obtenus.

^b Les anticorps postvaccinaux peuvent se négativer avec le temps sous immunosuppresseur.

^c Présence d'Ac anti-HBc positive signe la guérison d'une hépatite B ancienne ; un Ac anti-HBs isolé est nécessaire le résultat d'une vaccination et risque de se négativer avec le temps.

^d Il n'y a pas de moyen de différencier une cicatrice sérologique d'une immunité naturelle de celle d'une immunité induite par la vaccination.

Et Mme O. ?

L' adresser au CVI (le plus tôt dans la prise en charge)

Calendrier vaccinal

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite : 1 dose
- Grippe (hiver) : 1 dose
- Pneumococcique : 1 dose VPC13 + 1 dose VPP23
- Vérifier sérologie VHB

Voyage

- Fièvre jaune obligatoire (sérologie : 15-21 jours)
- Méningocoque ACYW conjugué : 1 dose ou chimioprophylaxie
- Hépatite A : 1 dose et sérologie à 1 mois

Conseils aux voyageurs et chimioprophylaxie antipaludique

Chimioprophylaxie

Antirejets et insuffisance rénale

	Modification de l'exposition (AUC)				Métabolisme par le CYP3A4
	de la <i>ciclosporine</i>	du <i>tacrolimus</i>	du <i>sirolimus</i>	du <i>mycophénolate mofétil</i>	
Chloroquine	Oui (↑)	Non	Non	Non	Oui
Proguanil	Non	Non	Non	Non	Non
Atovaquone	Non	Non	Non	Non	Non
Méfloquine	Non	Non	Non	Non	Non
Doxycycline	Oui (↑)*	Non	Non	Non	Non

*cas isolé

Interaction	Pas de cas rapportés, mais une interaction est théoriquement possible par analogie avec la ciclosporine ou par interaction au niveau des transporteurs	Pas d'Interaction
--------------------	--	--------------------------

Clairance de la créatinine (ml/min)	Nivaquine® <i>Chloroquine</i> Comprimé 100 mg Sirop 25 mg/5 ml	Paludrine® <i>Proguanil</i> Comprimé 100 mg	Savarine® <i>Chloroquine</i> (100 mg) + <i>Proguanil</i> (200 mg)	Malarone® <i>Proguanil</i> (100 mg) + <i>Atovaquone</i> (250 mg)	Lariam® <i>Méfloquine</i> Comprimé 250 mg	Doxypalu® <i>Doxycycline</i> Comprimé 100 mg
90-60	100 à 50 mg/jour	200 mg/jour	80-90 : 1 comprimé par jour 60-80 : administrer les deux principes actifs séparément	1 comprimé par jour	250 mg/semaine	100 mg/jour
60-30	60-40 : 50 mg/jour 40-30 : 50 à 25 mg/jour	100 mg/jour	60-40 : 1/2 comprimé 40-30 : administrer les deux principes actifs séparément	Administration impossible Adaptation de la dose du proguanil mais pas de l'atovaquone. La forme pharmaceutique ne permet pas l'administration séparée des 2 principes actifs Choisir une alternative	250 mg/semaine	100 mg/jour
30-15	25 mg/jour	50 mg toutes les 48 h	Administrer les deux principes actifs séparément		250 mg/semaine	100 mg/jour
<15 et HD	12,5 mg/jour Après la séance	50 mg par semaine Après la séance			250 mg/semaine Après la séance	100 mg/jour Non dialysable
DPCA	12,5 mg/jour	50 mg par semaine			250 mg/semaine	100 mg/jour

HD : Hémodialyse ; DPCA : Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

+ un antibiotique dans la trousse d'urgence (discuté)

Autres conseils

- Souscrire une assurance
- Redoubler de vigilance pour les précautions universelles
- Prévention des phlébites par HBPM
- Hydratation pendant tout le voyage
- Trousse de secours (avec antibio en cas de diarrhée profuse ou fièvre)
- Prendre les médicaments avec soi (dans l'avion) et plus que nécessaire (en cas de retards)
- Prendre les ordonnances (surtout injectables)

Messages

1. Vaccins vivants contre-indiqués (à faire avant la greffe)
2. Mauvaise réponse vaccinale (vaccins et rappels avant la greffe)
3. Conseil au voyageur = éducation et prévention des risques sanitaires (paludisme)
4. Évaluer les risques précocement au cours de la préparation d'un voyage
5. Vacciner suffisamment tôt pour contrôler la réponse sérologique et pratiquer des rappels éventuels

Merci de votre attention