

Les vaccinations discutées au CTV entre 2006 et 2008

Pr Jean Beytout

Service des maladies infectieuses

Faculté de médecine de l'Université d'Auvergne

CHU de Clermont-Ferrand

Les nouveautés en vaccinologie en 2007

- Nouveaux vaccins
- Nouvelles modalités d'utilisation

Calendrier vaccinal 2007

Naissance	BCG ²					Hep B ³				
2 mois	BCG ²	DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶			
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib		Pn7 ⁶			
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶			
9 mois									Rougeole oreillons rubéole ⁷	
12 mois								Pn7 ⁶	Rougeole oreillons rubéole ⁸	
16-18 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵			Rougeole oreillons rubéole ⁸	
24 mois								Pn7 ¹⁷		Grippe ⁹
< 5 ans										
6 ans		DT ¹⁰	Polio						Rattrapage ¹²	
11-13 ans		DT	Polio	Ca ⁴			Rattrapage ¹¹			
14 ans									HPV ²¹	
16-18 ans	dT ¹⁴	Polio					Pn23 ²⁰	Rattrapage ¹³	Rattrapage ²²	
18-27 ans	dT ^{14 15}	Polio ¹⁵	Ca ¹⁶			Hep B ²³				
> 27 ans								Rubéole ¹⁸		
> 65 ans		dT ^{14 15}	Polio ¹⁵						Grippe ¹⁹	

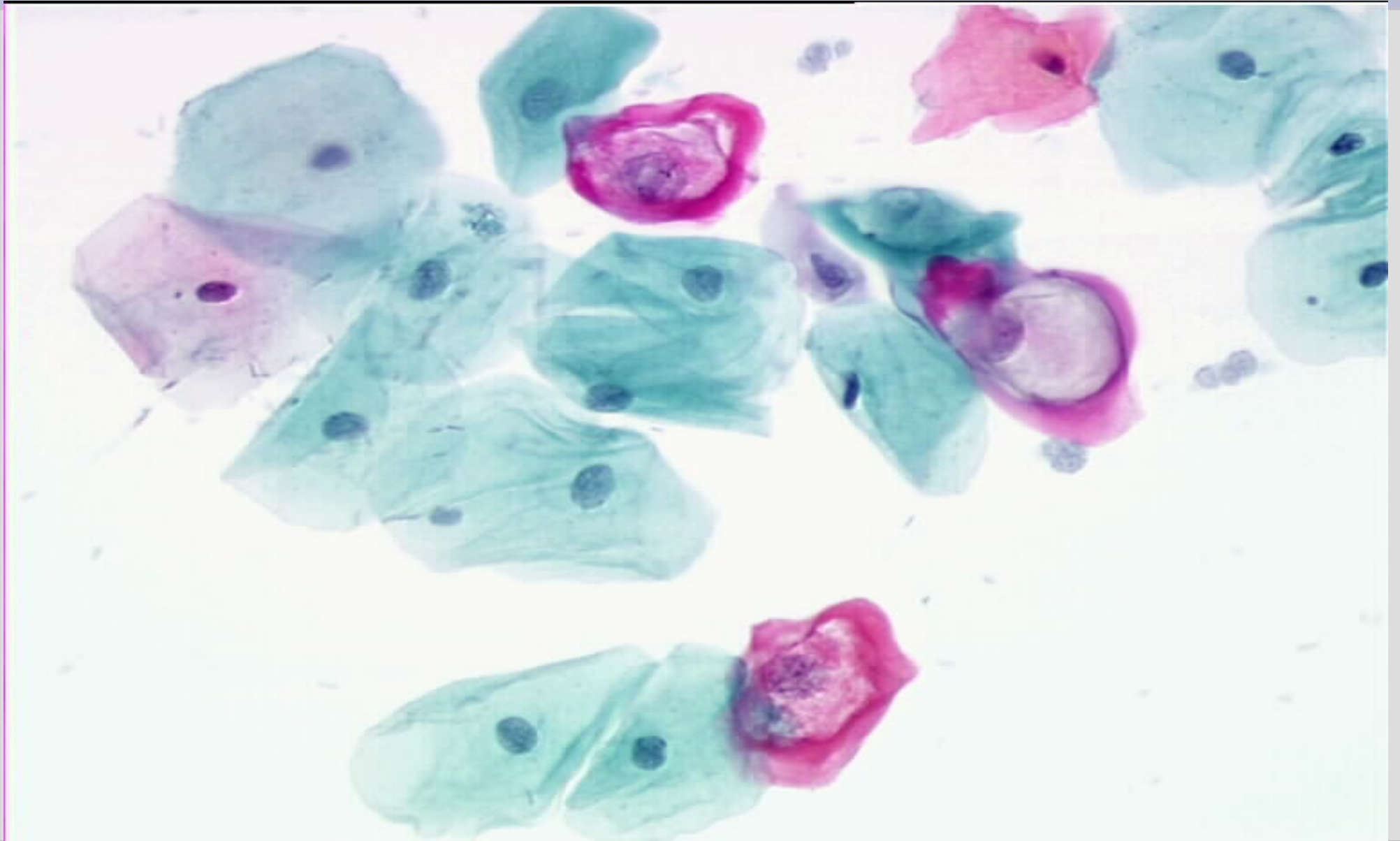
Vaccin papillomavirus

- Verrues, condylomes vénériens, cancers du col... sont dus à des papillomavirus (HPV)...
- Une quarantaine de virus sont en cause dans les lésions génitales féminines, notamment HPV16 et 18, agents de 60% (+) des cancers du col, HPV6 et 11 agents de condylomes.
- Les virus oncogènes peuvent être à l'origine de lésions intra-épithéliale \pm suspectes (CIN) pouvant aboutir au cancer. A tout moment, cette évolution est réversible par mécanisme cellulaire.

Vaccin papillomavirus

- HPV génitaux: transmission vénérienne élevée (70% dans 5 ans suivant premiers rapports); PI inapparente; 80%(+) ne s'expriment pas. L'exérèse de lésions suspectes (CIN 2/3) permet d'éviter le cancer du col; intérêt de l'examen régulier (/3 ans): colpo, frottis... Les dysplasies vaginales (VaIN) ou vulvaires (VIN) sont plus rares; les condylomes vénériens sont fréquents...
- Des Ac sériques anti-protéines L1 de HPV (spécificité ± étroite) neutralisent l'action de HPV sur les cellules épithéliales. Recherche d'un vaccin administré par voie générale.

Koilocytes dans un frottis cervico-utérin. MC Vacher-Lavenu



Vaccin papillomavirus

- Les vaccins sont des auto-assemblages de capsomères de protéines L1 spécifiques de type formant des pseudo-virions déshabités.
- Le vaccin Gardasil* comporte les antigènes des types 6,11,16 et 18. Le Cervarix* les 16 et 18...
- L'étude princeps randomisée vaccin/placebo a été faite auprès de jeunes femmes contrôlées comme négatives par sérologie et cytologie, susceptibles d'être exposées. Critère: réduction de la fréquence des CIN, VaIN et VIN et des condylomes...

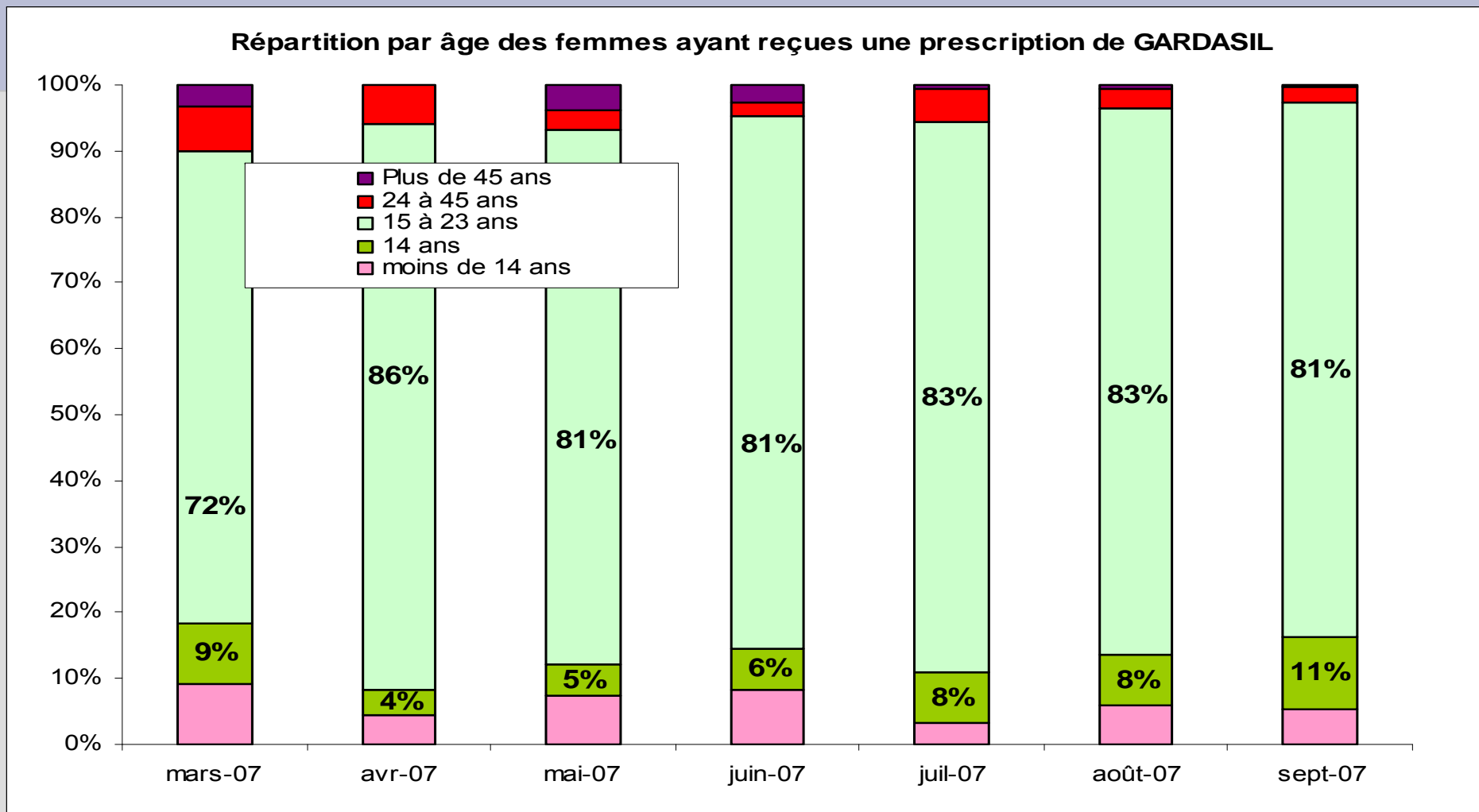
Vaccin papillomavirus

- Démonstration de l'efficacité (# 100%) du vaccin/HPV6,11,16,18 chez les femmes n'ayant jamais été en contact avec les virus mais efficacité réduite chez les femmes déjà contaminées ou celles qui le seront par d'autres virus oncogènes (risque = 20 à 30%)
- Vaccin (3 injections / 6mois) = prévention primaire à pratiquer avant l'exposition au risque de contagion. Age médian premier rapports = 17 ans (< 5% avant 14 ans).
- Problèmes de perception / sexualité.

Vaccin papillomavirus

- Ne pas abandonner la prévention secondaire et « organiser » le dépistage par la pratique régulière d'examens gynécologiques et de frottis (tous les 3 ans) à partir de 25 ans.
- La vaccination est recommandée pour les jeunes filles de 14 ans, avec rattrapage pour les 15-23 ans, vierges ou n'ayant des rapports < 1 an.
- Cette prévention n'aura qu'un impact (incomplet) sur l'incidence des cancers du col que dans un délai ≥ 15 ans et ne doit pas réduire la pratique du dépistage.

Gardasil® est effectivement prescrit aux populations visées par les recommandations françaises



	mars-07	avr-07	mai-07	juin-07	juil-07	août-07	sept-07
% de prescriptions dans les recommandations	81%	90%	86%	87%	91%	91%	92%

Vaccination HPV: les problèmes

- La vaccination se met en place
- Environ 95% des prescriptions sont faites dans le cadre des recommandations (communication Sanofi-Pasteur-MSD)
- La part des vaccinations chez les filles de 14 ans est marginale
- Comment vacciner les populations réellement ciblées?
- Qu'en est-il du dépistage?

Vaccin rotavirus

- Virus non enveloppé dont le génome est constitué de 11 segments d'ARN codant pour 8 protéines structurales et 5 non structurales.
- La prot VP6 de la capside interne est l'Ag des 7 sérogroupes (A à G); la glycoprot. (G) de la capsule VP7 détermine les 14 séro/génotypes G; la protéine externe VP4 définit 10 sérotypes P et 20 génotypes [].
- La souche G1P1[8] est la plus fréquente en Europe et aux US. G4P1[8], G9P[6]... dans les PVD.

Vaccins rotavirus

Deux vaccins rotavirus (à virus vivants) ont obtenu une AMM en 2006 pour l'immunisation des nourrissons à partir de 6 semaines afin de réduire le risque de gastroentérite.

- *Rotarix** contient une souche d'origine humaine atténuée.
- *Rotateq** contient 4 virus d'origine humaine (G1P1[8]; G2P2[6]; G3P1[8]; G4P1[8]) réassortis avec une souche d'origine bovine.

Vaccin rotavirus

- L'efficacité vaccinale contre **les GE sévères** a été estimée à 84,7% pour Rotarix* et 98% pour Rotateq*, et qt **les hospitalisations/GE** de 85% pour Rotarix* et de 95,8% Rotateq*.
- L'efficacité a été démontrée contre les GE dues aux sérotypes G1P[8], G3P[8], G9P[8] avec Rotarix* et à G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8], G9P1[8] pour Rotateq*.
- Pas de risque accru d'invagin. intest. aigue.

Vaccin rotavirus

- La létalité et la morbidité sévères des diarrhées à rotavirus en France est limitée.
- Amélioration possible du traitement symptomatique par **réhydratation orale (SRO)**.
- Evaluation coût/efficacité pas très favorable et absence d'immunité de groupe espérée d'une vaccination des nourrissons.

Ont amené à différer la vaccination de cette classe d'âge et à optimiser la prise en charge des gastro-entérites et à promouvoir la réhydratation orale par SRO et l'allaitement maternel au sein.

Vaccins contre la varicelle

- Virus vivant atténué (souche Oka) à raison de ≥ 2000 UFP inoculé en IM/SC. 2 injections sont nécessaires pour obtenir une protection de longue durée.
- Existe sous forme monovalente (Varilrix* ; Varivax*) mais également proposé associé aux valences RRO dans un vaccin quadrivalent congelé (ProQuad*) et bientôt proposé réfrigéré en cours d'évaluation en terme d'efficacité (/ 4 valences) et de tolérance.

Vaccination varicelle (1)

- La varicelle est très contagieuse atteignant surtout les enfants entre 2 et 6 ans en sorte que plus de 80% sont immunisés avant l'âge de 12 ans : en règle bénigne, elle donne lieu parfois à des complications (streptococcies).
- La varicelle de l'adulte est plus souvent grave avec des pneumopathies, des formes neuroméningées.
- La varicelle chez la femme enceinte expose à la crainte d'embryopathie ou de varicelle congénitale ou néonatale.

Vaccination varicelle (2)

- La vaccination généralisée des enfants est efficace mais une 2^{de} dose serait nécessaire pour déterminer une immunisation durable.
- La vaccination limitée aux enfants
 - favorise paradoxalement la survenue d'épidémies sporadiques chez les adultes (à morbidité sévère et mortalité plus élevées),
 - expose à l'augmentation de la fréquence des zona: l'immunité est entretenue par les varicelles infantiles; la vaccination diminuera la circulation du virus dans la population.

Vaccination varicelle (3)

Le Haut Conseil de la Santé Publique

- Ne recommande pas la vaccination généralisée des enfants.
- Recommande la vaccination par 2 doses
 - des adolescents (>12 ans) sans ATCD de varicelle (à confirmer éventuellement par la sérologie).
 - des jeunes femmes ayant un projet de grossesse.
 - des professionnels de santé amenés à travailler au contact d'immunodéprimés non immunisés (ex: jeunes enfants sous chimiothérapie) est rappelée.

Vaccin contre le zona

- Le zona est une reviviscence de l'infection par le VZV donnant lieu à une névrodermite avec des douleurs parfois durables. Son incidence augmente avec l'âge ($> 10/1000$ après l'âge de 70 ans alors que la fréquence des douleurs post-zostérienne augmente).
- Le risque augmente si l'immunité n'est pas entretenue (par des contacts intermittents avec des varicelleux).

Vaccin contre le zona

- Le vaccin Zostavax* est un vaccin vivant (souche Oka) contenant plus de 15000 UFP.
- Etude vaccin / placebo. Effectif (>60 a) important. Surveillance longue.
- Incidence douleurs post-zostériennes: différence significative en particulier >70 a.
- Réduction conséquences de la maladie (BOI) mais pas de réduction des douleurs du zona.
- Réduction de l'incidence du zona > 50% entre 60 et 69 a.

Vaccin contre le zona

- Pas de recommandation du CSHPF dans l'état actuel des connaissances sur la vaccination contre le zona.
- Le bénéfice est difficile à évaluer notamment pour les personnes âgées de plus de 70 ans par rapport aux recours combiné aux antiviraux (précoces) et aux antalgiques.
- Incertitude sur la pratique de la vaccination: date de la 1ère injection? rappels?

Vaccination par le BCG

- **La vaccination généralisée par le BCG (de tous les enfants avant leur entrée en collectivité) est abrogée!**
- Le vaccin est recommandé le plus tôt possible (éventuellement après test tuberculinique) aux enfants
 - Nés ou vivant dans une famille issue d'un pays de forte endémie tuberculeuse,
 - Appelé à résider dans un pays ou une zone de forte endémie,
 - Avec une notion d'un cas familial de tuberculose,
 - Dans toute situation jugée par le médecin comme à haut risque d'exposition tuberculeuse (précarité...)
- Il est recommandé à certains professionnels exposés

Tuberculose: ne pas baisser la garde!

Périodes naissance	Couverture BCG %	Total (taux/ 10 ⁵)	Nés de parents suédois taux/10 ⁵	Nés de parents étrangers taux/10 ⁵
1969-1974	>95	1	0,8	2,6
1975-1980	< 2	8,1	3,9	39,5
1981-1983	2-7	5,4	4,1	15,5
1984-1989	11-14	2,7	1,3	14,5

Expérience suédoise d'un passage raté vaccination universelle/ vaccination ciblée

Calendrier vaccinal 2007

Naissance	BCG ²					Hep B ³				
2 mois	BCG ²	DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶			
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib		Pn7 ⁶			
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶			
9 mois									Rougeole oreillons rubéole ⁷	
12 mois								Pn7 ⁶	Rougeole oreillons rubéole ⁸	
16-18 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵			Rougeole oreillons rubéole ⁸	
24 mois								Pn7 ¹⁷		Grippe ⁹
< 5 ans										
6 ans		DT ¹⁰	Polio						Rattrapage ¹²	
11-13 ans		DT	Polio	Ca ⁴			Rattrapage ¹¹			
14 ans									HPV ²¹	
16-18 ans	dT ¹⁴	Polio					Pn23 ²⁰	Rattrapage ¹³	Rattrapage ²²	
18-27 ans	dT ^{14 15}	Polio ¹⁵	Ca ¹⁶			Hep B ²³				
> 27 ans								Rubéole ¹⁸		
> 65 ans		dT ^{14 15}	Polio ¹⁵						Grippe ¹⁹	

Coqueluche: Échec de la stratégie du cocooning

- Même si on n'a que peu fait pour la promouvoir...
- Cette stratégie est difficile à comprendre par des non-initiés
- Son application est difficile sur le terrain
- Elle a donc peu de chances d'atteindre les objectifs attendus
- D'où la nécessité d'une stratégie complémentaire

Qu'est ce qui ne va pas dans la vaccination anticoquelucheuse?

- Les recommandations concernant les professionnels sont confuses, peu pertinentes et en définitive peu appliquées
 - Les coqueluches nosocomiales (31 foyers entre 2000 et 2005) affectent **majoritairement les soignants qui se contaminent entre eux**
 - Les services de pédiatrie/maternité ne sont pas majoritairement concernés (environ 1/3)
 - Comment gérer le personnel qui mute, les intérimaires, les étudiants...?

Pourquoi exclure le personnel de la Petite Enfance?

- Ils accueillent des nourrissons < 6 mois
- Le début de la vaccination étant souvent différé, nombre de nourrissons ne sont pas encore protégés contre la coqueluche
- Sollicitations croissantes du CNR (25% en 2007, X2/ 2006) pour des situations ou suspicions de coqueluche affectant les enfants ou le personnel des crèches (*Rapport d'activité 2006*)

Les freins à l'application des recommandations

- Intervalle de 10 ans entre 2 vaccinations contenant les valences dT, ramené à 2 ans en situation de cas groupés
- Données canadiennes (adolescents et adultes): pas d'augmentation des effets secondaires lorsque l'intervalle entre 2 vaccins contenant les valences dT est réduit jusqu'à 2 ans (Halperin S et al PIDJ 2006; 25: 195-200- David ST et al Can Commun Dis Rep 2005; 31: 117-26). Pourquoi le limiter aux vaccinations autour de cas groupés?
- Étude en double aveugle versus placebo de la tolérance de dTcaPolio administré 1 mois après dTPolio (242 patients par bras): pas d'augmentation des effets secondaires (Beytout J et al. RICAI décembre 2007)

Nouvelles recommandations pour la coqueluche (1)

- **Le CTV rappelle** que, dans le schéma français, **la pratique d'un rappel coqueluche à l'âge de 5-6 ans n'est pas recommandée.** Les données épidémiologiques ne justifient pas cette pratique. Par ailleurs, la répétition des doses de vaccin coquelucheux (acellulaire) expose à une exacerbation des effets secondaires locaux ;
- **Insiste sur l'importance de la recommandation d'un rappel coquelucheux à 11-13 ans** chez tous les adolescents et **recommande :**
 - **pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à 11 - 13 ans,** qu'un **rattrapage** soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio à l'âge de **16- 18 ans,**
 - **pour les enfants qui ont reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans,** que le rappel coquelucheux de 11 – 13 ans soit différé et qu'un vaccin dTcaPolio soit **proposé à l'âge de 16- 18 ans.**

Nouvelles recommandations (2)

Le CTV Insiste sur l'importance d'une vaccination par le vaccin dTcaPolio des adultes ayant un projet parental et des membres de l'entourage (enfant non à jour, adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années) selon les modalités suivantes : - durant la grossesse pour le père, la fratrie et **l'adulte en charge de la garde du nourrisson** pendant les 6 premiers mois de vie le cas échéant, - le plus tôt possible après l'accouchement **pour la mère** (l'allaitement ne constitue pas une contre indication à la vaccination).

Dans ce cas, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être **ramené à deux ans.**

Nouvelles recommandations (3)

- Recommande la pratique d'un **rattrapage** coquelucheux chez **l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment** à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio **de 26-28 ans**, avec le vaccin dTcaPolio.
- **Rappelle en outre**, qu'en l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin dTcaPolio chez l'adulte.**

Nouvelles recommandations (4)

- **Le CTV recommande la vaccination contre la coqueluche par un vaccin dTcaPolio de l'ensemble des personnels soignants y compris dans les EHPAD à l'occasion d'un rappel décennal dTPolio. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.**
- **Il recommande le rattrapage des professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois et personnel de la petite enfance. Pour ces personnes, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à deux ans.**

Nouvelles recommandations (5)

- En cas de **cas groupés en collectivité**, le délai séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à **un mois**.
- **Le CTV rappelle** qu'en l'état actuel des connaissances sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, **il n'y a pas lieu d'administrer > 1 dose de vaccin dTcaPolio chez l'adulte**.
- **Le CTV rappelle enfin**, qu'il faut mener une **politique de communication** et de diffusion de l'information auprès du personnel médical en charge de la vaccination et du public.

Nouvelles recommandations concernant la grippe

- **Le CTV/HCSP recommandent**
- une protection indirecte des nourrissons de 0-6 mois, présentant des facteurs de risque, par la vaccination contre la grippe de leur entourage familial, en respectant pour les enfants de l'entourage le schéma vaccinal qui dépend de l'âge et d'une éventuelle vaccination antérieure.
- Ces nourrissons présentant des facteurs de risque sont les prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie, et ceux atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire ou neurologique ou d'une affection longue durée.

Nouvelles recommandations pour la grippe saisonnière

- Le CTV/HCSP ne recommandent pas la vaccination généralisée contre la grippe de la femme enceinte en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin dans cette situation ainsi que sur l'impact de la grippe durant la grossesse, tant chez la mère que chez le fœtus
- Toutefois, le CTV/HCSP rappellent que les femmes enceintes ayant des facteurs de risque spécifiques peuvent être vaccinées contre la grippe au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et que celles présentant un risque élevé de complications associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse.
- Enfin, le CTV/HCSP soulignent que, pour les femmes sans facteur de risque spécifique qui accouchent durant la période de circulation virale, et dont l'enfant présente des facteurs de risque, une vaccination est recommandée et devrait être pratiquée à la maternité.

Vaccination contre l'hépatite B

- La parution récente d'une étude (Kidsep) démontrant que la vaccination des nourrissons et des enfants n'expose pas à la survenue ultérieure d'une SEP a été l'occasion pour le CTV/HCSP de rappeler la nécessité de vacciner les nourrissons, les enfants et prioritairement les adolescents
(*Mikaelokk Y et al J Pediatr Adolesc Med 2007*)
- Les tempêtes récurrentes médiatiques et judiciaires ruinent tous les efforts effectués pour remettre cette vaccination sur les rails.
- Taux de couverture vaccinale (1 dose) 0-13 ans: 36%
- Comment en sortir?

Calendrier des vaccinations 2008 - Tableau synoptique

Âge	Vaccins										
	BCG	Diphtérie Tétanos	Poliomyélite ¹	Coqueluche	Hib	Hépatite B	Pneumocoque	Rougeole Oreillons Rubéole	Papilloma virus humain	Grippe	
Naissance	BCG					Hep B ³					
2 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶				
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵	Pn7 ⁶				
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib		Pn7 ⁶				
9 mois								Rougeole oreillons rubéole ⁷			
12 mois							Pn7 ⁶	Rougeole oreillons rubéole ⁸			
16-18 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib	Hep B ⁵		Rougeole oreillons rubéole ⁸			
24 mois							Pn7 ¹⁸				
< 6 ans											
6 ans		DT ¹⁰	Polio				Pn23 ²¹	Rattrapage ¹²		HPV ²²	Grippe ⁹
11-13 ans		DT	Polio	Ca ⁴		Rattrapage ¹¹					
14 ans											
15 ans											
16-18 ans			dT ¹⁴	Polio	ca ¹⁶ Rattrapage		Hep B ²⁴	Rattrapage ¹³		Rattrapage ²³	
23 ans											
26-28 ans			dT ^{14, 15}	Polio ¹⁵	ca ¹⁷						
> 28 ans		dT ^{14, 15}	Polio ¹⁵			Rubéole ¹⁹					
≥ 65 ans									Grippe ²⁰		

Les problèmes récurrents

- Couverture vaccinale rougeole- oreillons- rubéole: 1° évaluation du Plan en cours
- L'insuffisance de couverture vaccinale contre le pneumocoque ne permet pas de bénéficier de l'immunité de groupe
- Vaccination ciblée contre la varicelle (adolescents, femmes en âge de procréer):
 - Qui connaît?
 - Qui applique?
- Globalement les recommandations de vaccination ciblée sont méconnues/ mal appliquées

Rôle du CTV / vaccinologie

- Régulièrement de nouveaux vaccins sont disponibles.
- Le rôle du CTV est de situer leur intérêt et leur place dans la prévention des infections affectant ou susceptibles d'affecter la communauté.
- La décision repose non seulement sur les qualités intrinsèques (efficacité et tolérance) du vaccin mais sur son efficacité potentielle et sur l'évaluation du rapport coût/bénéfice pour la collectivité.