

Moins de doses pour une meilleure adhésion!

Daniel Floret

Université Claude Bernard Lyon1

Hôpital Femme Mère Enfant Bron

Conflits d'intérêt

- Déclaration Publique d'Intérêt consultable sur le site du HCSP (www.hcsp.fr)
- Pas de conflit d'intérêt sur le thème abordé (en dehors de la fonction de Président du CTV et des liens avec le Ministère de la Santé...)

Le calendrier des enfants est complexe et chargé!

- 2 mois: DTCaPHib±HBs + PCV13
- 3 mois: DTCaPHib
- 4mois: DTCaPHib±HBs + PCV13
- 12 mois: ROR (1) + PCV13
- 13 mois: MenCC
- 16-18 mois: DTCaPHib±HBs
- Avant 2 ans: ROR (2)
- 6 ans: DTP
- 11-13 ans DTCaP
- 14 ans HPV (filles)
- 16- 18 ans: dTP

Au total

- Beaucoup d'injections vaccinales chez les enfants (10 à 13 avant 2 ans, 13 à 19 jusqu' à 18 ans)
- Des vaccins qui changent selon les injections (Hexa/Penta)
- Pas toujours de co-administrations et pas toujours les mêmes
- Rappel 16-18 mois tardif
- Rappel de 6 ans: dTP et problème de la coqueluche

Les calendriers européens

- Quatre pays européens (Finlande, Italie, Danemark, Suède) ont adopté pour les nourrissons, un **schéma vaccinal simplifié** (primo-vaccination à 3 et 5 mois, rappel à 11-12 mois) pour les vaccins DTCaPHib.
- Royaume Uni, primo-vaccination à 2, 3, 4 mois, rappel DTCaP dans **entre 3 ans et 5 ans** après la primo-vaccination ; une dose de rappel TdPolio entre 13 et 18 ans et **une fois chez l'adulte** (quand le nombre de doses dans l'enfance a été incomplet)
- Certains pays ne proposent **pas de rappel à l'adolescence** (Danemark, Pays Bas, Suède).

Pourquoi modifier le calendrier vaccinal des nourrissons?

- L'expérience de 4 pays européens montre que pour la primo vaccination (DTCaP-Hib-HB), il est possible de protéger aussi bien en administrant une dose de moins (schéma 2+1 au lieu de 3+1)
- Cette mesure a pour but d'améliorer l'acceptabilité

Le schéma proposé chez le nourrisson

- Le schéma 3,5,11 ou 12 mois adopté dans 4 pays européens n'est pas jugé acceptable car il retarde le début de la vaccination, ce qui induit un risque d'augmentation du nombre de coqueluches précoces
- Le schéma proposé est un schéma 2,4,11 mois

Argumentaire immunologique(1)

- Efficacité équivalente démontrée d'une primo vaccination à 2 doses (3-5) par rapport à une primo vaccination à 3 doses (2,3,4 ou 2,4,6)
- Pas d'argument laissant à penser qu'un schéma 2,4 serait moins immunogène qu'un schéma 3,5

Argumentaire immunologique (2)

- Effet de la primo vaccination: **activer les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B des centres germinatifs**
 - permettant la production d'anticorps
 - puis de réaliser en 3 à 6 mois la maturation d'affinité des anticorps,
 - et surtout d'induire une mémoire immunitaire
- La capacité du système immunitaire à assumer ces fonctions est acquise dès l'âge de 2 mois
- L'expérience des « schémas nordiques » montre que 2 doses suffisent à condition qu'elles soient espacées d'au moins 2 mois

Argumentaire immunologique (3)

- L'expérience italienne
 - Adoption d'un schéma 3- 5-12 dans les années 80
 - En réalité signifie 3^o- 5^o mois
 - Dans la pratique, 2/3 des nourrissons reçoivent leur 1^o dose avant 3 mois
 - Les italiens ont en fait depuis longtemps un schéma proche du schéma proposé

Argumentaire immunologique (4)

- Le schéma initial pour le vaccin pneumococcique conjugué comportait 3 doses et un rappel
- Des études ont montré que l'on pouvait vacciner avec une dose de moins
- Les pays qui ont adopté ce schéma simplifié (France, UK, Canada) n'ont pas observé d'échecs vaccinaux liés à la réduction du nombre de doses administrées

Faut-il changer l'âge de vaccination contre la rougeole?

- Pressions pour avancer à 9 mois l'âge d'administration du ROR durant l'épidémie (nombre élevé de nourrissons < 1 an)
- L'immunogénicité des vaccins ROR est moins bonne lorsque la première dose est administrée à 9 mois:
 - % de séroconversion plus faible
 - MGT des AC plus bas, **persistant après la 2^o dose**
- **Le risque d'échec vaccinal chez les enfants vaccinés à 2 doses est corrélé à l'âge d'administration de la 1^o dose**
(de Serres G, et al., *Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. Clin Infect Dis. 2012; 3:394-402. Epub 2012 Apr 27*)

La vaccination contre la rougeole

- Maintien de l'âge de 12 mois pour l'administration de la première dose de ROR
- Aucune justification (en dehors de périodes épidémiques) à maintenir une vaccination à 9 mois pour les nourrissons admis en collectivité

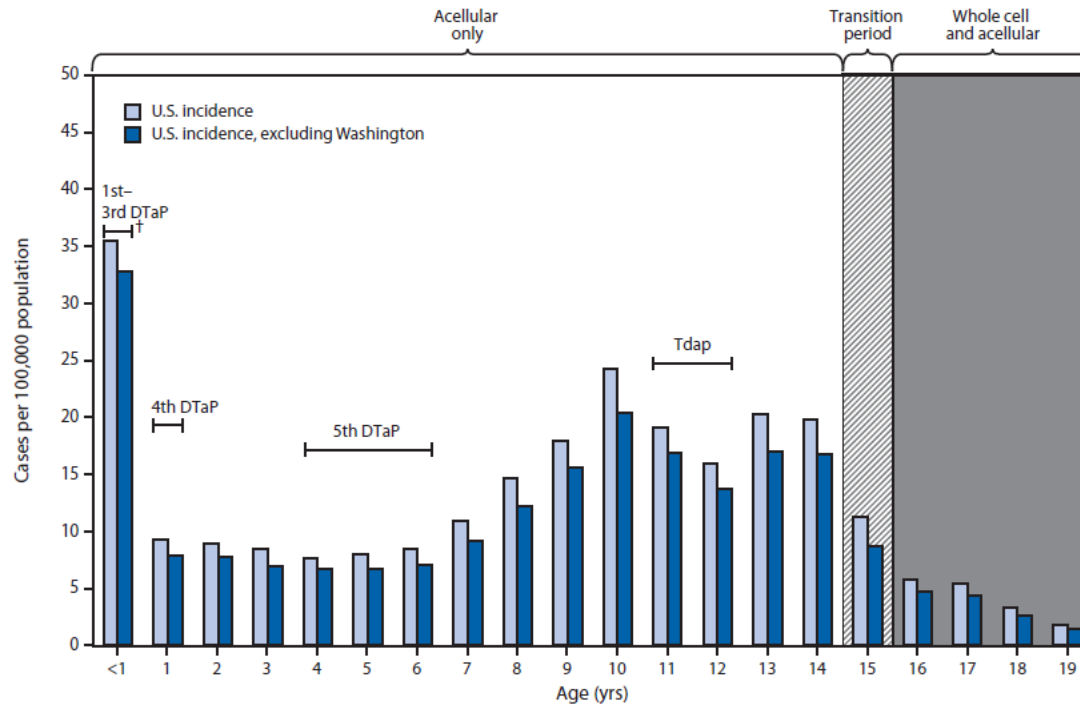
Les rappels de l'enfant et de l'adolescent

- Le rappel de 6 ans doit être un DTCaP
- Il est nécessaire de maintenir un rappel à l'âge de 11- 13 ans comportant une valence coquelucheuse (dTcaP). Co-administration possible avec une des doses de vaccin HPV chez les filles
- Le rappel de 16- 18 ans peut être supprimé (durée de protection longue)

Alerte coqueluche USA

Pertussis Epidemic — Washington, 2012

FIGURE 3. Incidence of confirmed and probable pertussis among persons aged ≤19 years, by patient age and vaccines received* — National Notifiable Diseases Surveillance System, United States, January 1–June 14, 2012



Couvertures vaccinales en 2011:
Enfants (19-35 mois)
 -3 doses : 95%
 -4 doses : 85%
Ado (13-17 ans) : 78%

Incidence élevée chez les adolescents malgré une CV élevée et administration récente de vaccin TDap

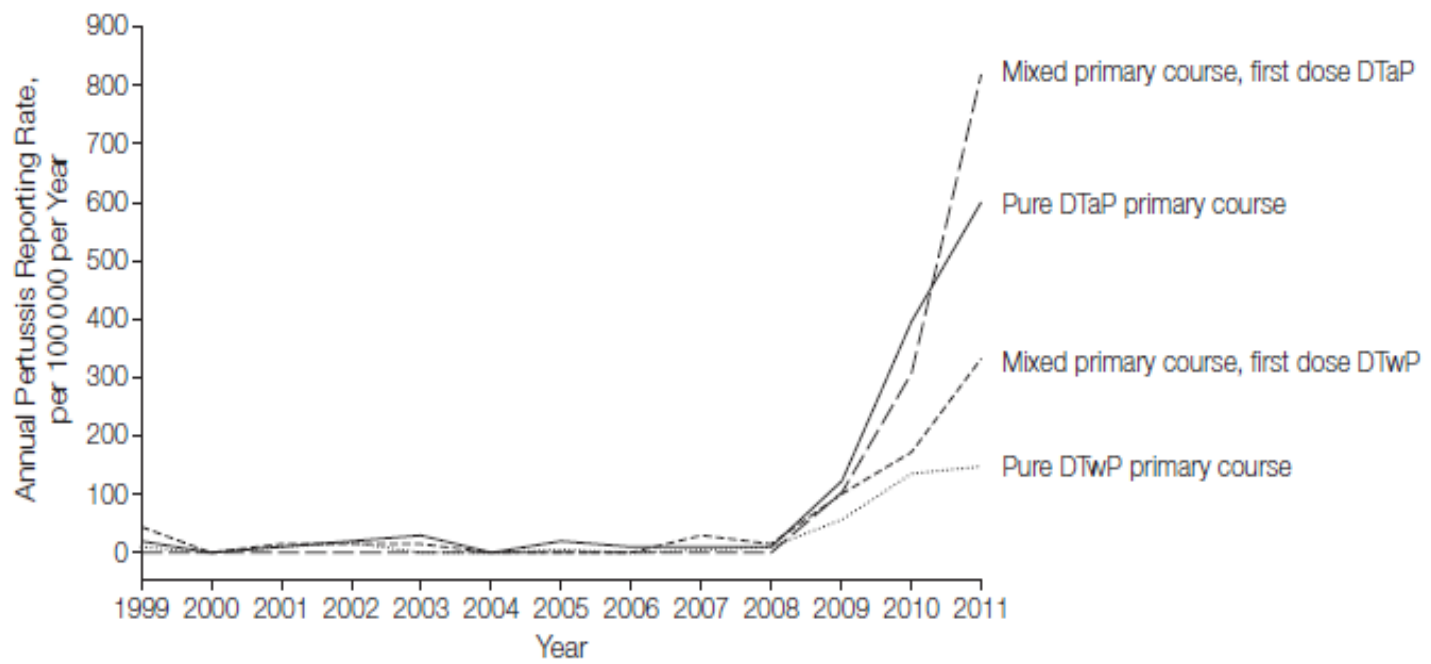
Sarah L. Sheridan, BMed, MAppEpid
Robert S. Ware, PhD
Keith Grimwood, MB, ChB, MD
Stephen B. Lambert, MBBS, PhD

Author Affiliations: Queensland Children’s Medical Research Institute, University of Queensland, Brisbane, Australia (s.sheridan@uq.edu.au).

Number and Order of Whole Cell Pertussis Vaccines in Infancy and Disease Protection

JAMA, August 1, 2012—Vol 308, No. 5
Corrected on September 14, 2012

Figure. Pertussis Reporting Rates Between 1999 and 2011 by Primary Course of Pertussis Vaccination for Children Born in 1998



L'incidence de la coqueluche est environ 6 fois plus élevée chez les enfants qui ont été « primés » avec du vaccin coquelucheux acellulaire que chez ceux « primés » avec du vaccin entier

AVIS

relatif à la révision de l'âge de vaccination
contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles

28 septembre 2012

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que:

- la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée **entre les âges de 11 et 14 ans** ;
- toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11- 13 ans, soit mis à profit :
 - pour initier la vaccination de celles qui ne l'auraient pas encore faite avec une possibilité de **co-administration avec un autre vaccin : vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio**, vaccin hépatite B ;
 - ou pour compléter un schéma incomplet et notamment pour administrer la 3^e dose de vaccin à celles qui ne l'auraient pas encore reçue

Pourquoi modifier le calendrier des adultes?

- Les rappels décennaux sont difficiles à mémoriser et finalement mal appliqués: personne se sait vraiment où il en est... (*Baromètre Santé 2005, 67,8 % des sujets interrogés déclarent avoir reçu leur dernière injection vaccinale au cours des cinq dernières années, 26,3 % ne savent pas quel était ce vaccin*).
- La durée de protection des vaccins DTPolio va bien au-delà de 10 ans
- Le but de cette modification est:
 - De passer d'une logique d'intervalle à une logique d'âge plus facile à mémoriser
 - De réduire le nombre de rappels

Durée de protection conférée par les vaccins de l'adulte

- Tétanos:
 - Danemark: durée des AC:protection > 10 ans. Rappel tous les 20 ans (*Simonsen O, 1989*)
 - Si bonne immunisation dans l'enfance, pas de rappel nécessaire avant 50 ans (*Gardner P, Infect.Dis Clin North Am. 2001*)
 - Données similaires au Portugal (*Goncalvez C, BMC Public health 2007*)
 - Amana IJ (*N Eng J Med 2007*) demi vie des AC: 11 ans. Taux > protecteur 40 ans
 - Suisse 2012: rappel/ 20 ans

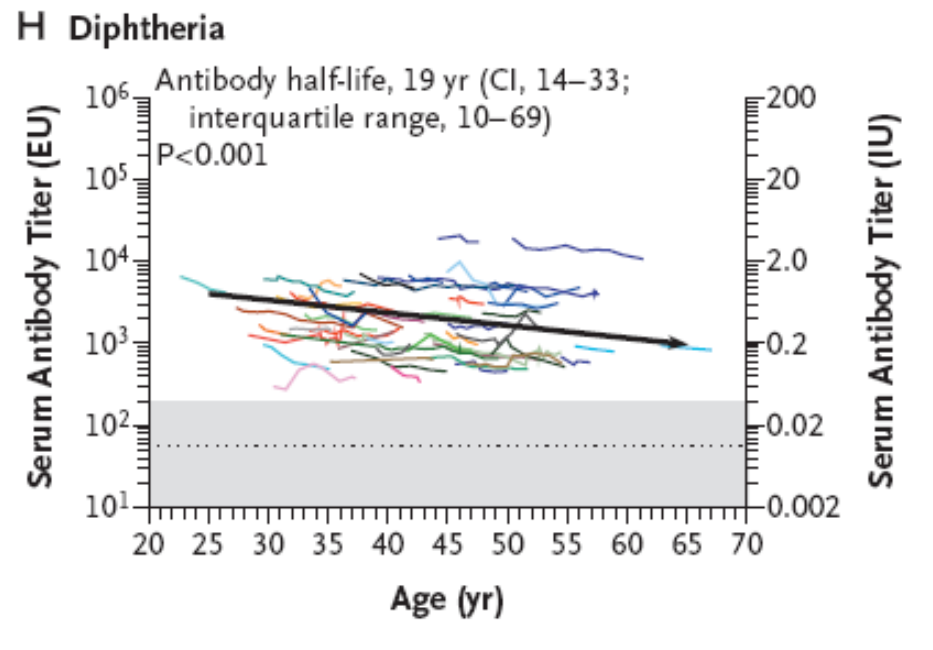
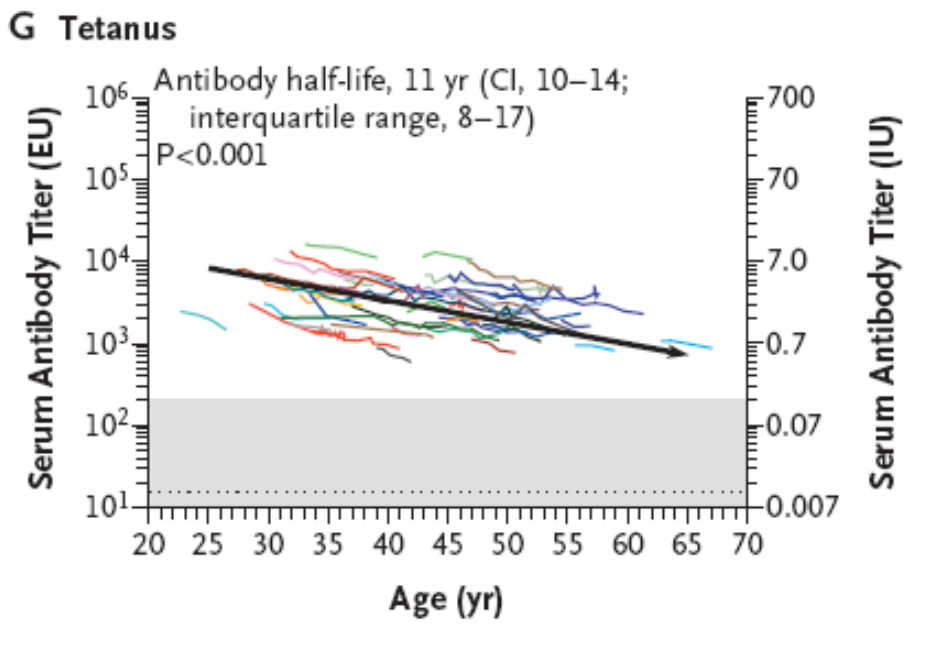
Durée de protection conférée par les vaccins de l'adulte

- Poliomyélite:
 - La primo vaccination dans l'enfance assure une protection de l'adulte dans 100% des cas (*Vidor E, Pediatr Infect Dis J. 1997*)
 - Il n'est pas certain que des rappels de polio soient nécessaires chez l'adulte (*Plotkin S, 2004*)
- Diphtérie:
 - La CV excellente des enfants crée un effet barrière contre la réintroduction de la maladie
 - 10 ans après une dose de dTca, 80% des vaccinés ont des taux d'AC > taux protecteur (*Halperin SA, Vaccine 2012*)
 - Amana IJ (*N Eng J Med 2007*) demi vie des AC: 19 ans

Amanna IJ, & al. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007; 357: 1903-15

Table 2. Duration of Antigen-Specific Serum Antibody Production.*

Antigen	Protective Titer <i>IU/ml</i>	Subjects Protected† <i>no. (%)</i>	Antibody Half-Life‡ <i>year (95 percent confidence interval)§</i>			P Value
			Total Population	Men	Women	
Tetanus¶	0.01	42 (93)	11 (10-14)	12 (10-16)	10 (8-14)	0.23
Diphtheria¶	0.01	40 (89)	19 (14-33)	26 (17-51)	14 (8-42)	0.11



Suivi 5 à 26 ans de 45 adultes (m 37± 8 ans): un dosage annuel d'anticorps (630 sérums)

Les rappels de l'adulte

- Premier rappel à **25 ans: âge clef pour le rappel coquelucheux**: couvre l'âge de la fécondité maximale (moyenne âge au premier enfant environ 29 ans)
- Les rappels ultérieurs dTP se feront à âge fixe (plus facile à mémoriser) avec des intervalles allongés (20 ans)
- A partir de 65 ans, du fait de l'immuno-sénescence, les intervalles doivent être maintenus à 10 ans

Calendrier vaccinal des enfants et des adultes en population générale

→ 2 mois :	DTCaP-Hib-hépatite B ¹ + PCV 13 ²	→ 6 ans :	DTCaP ³
→ 4 mois :	DTCaP-Hib-hépatite B ¹ + PCV 13 ²	→ 11-13 ans :	dTcaP ⁴ + HPV ⁵ (11-14 ans, filles)
→ 11 mois :	DTCaP-Hib-hépatite B ¹ + PCV 13 ²	→ 25 ans :	dTcaP ⁴ (dTP ⁶ si vaccination coqueluche < 5 ans)
→ 12 mois :	ROR (1) + vaccin méningococcique conjugué C	→ 45 ans :	dTP ⁶
→ 14-16 mois :	ROR (2)	→ 65 ans :	dTP ⁶ + grippe ⁷
		→ 75 ans :	dTP ⁶ + grippe ⁷
		→ 85 ans :	dTP ⁶ + grippe ⁷

1. Vaccin hexavalent (Infanrix Hexa).
2. Vaccin pneumococcique conjugué Prevenar 13.
3. Vaccin tétravalent de l'enfant (Tetravac acellulaire ou Infanrix Tetra).
4. Vaccin tétravalent faiblement dosé en antigène diphtérique et coquelucheux (Repevax ou Boostrix Tetra).
5. Vaccin papillomavirus (Gardasil ou Cervarix).
6. Vaccin trivalent faiblement dosé en antigène diphtérique (Revaxis).
7. La vaccination antigrippale est recommandée chaque année chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Conclusion

- Calendrier vaccinal innovant et simplifié pour 2013.
 - réduit le nombre de rendez vous vaccinaux et d'injections chez les nourrissons et les enfants.
 - substitue chez l'adulte, une logique d'âge à une logique de délai, tout en réduisant le nombre de rappels.
- Premières réactions des PS très favorables, laissant espérer une rapide appropriation du corps médical de cette innovation et, à terme une amélioration de l'acceptabilité de la vaccination et une meilleure couverture vaccinale