

Le nouveau calendrier vaccinal

Daniel Floret
Professeur Emérite- Université Claude
Bernard Lyon1
Président du Comité Technique des
Vaccinations/ HCSP

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...)

Une longue réflexion

- Réflexion initiée en 2008
- Revue extensive de la littérature
- Obtention de données de pays étrangers (Italie, Suède)
- Audition d'experts nationaux et étrangers
- Étude d'acceptabilité

Les plaintes des médecins

- Le calendrier change trop souvent (**non négociable!**)
- Trop d'injections: nous étions parmi les champions (malgré un déjà long passé d'utilisation des vaccins combinés)
- Pas assez de co-administrations
- Trop d'exceptions

Le calendrier des enfants était 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
- Des rappels décennaux chez l'adulte peu appliqués
- Une grande hétérogénéité en Europe: tous les calendriers marchent...

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).
- Si la plupart des pays recommandent des rappels DT tous les 10 ans **chez l'adulte**, d'autres n'ont **pas de recommandations** (Pays Bas, Royaume Uni, Suède).
- En Suisse, les délais des rappels de l'adulte viennent d'être portés à 20 ans pour DT jusqu'à 65 ans, 10 ans au-delà

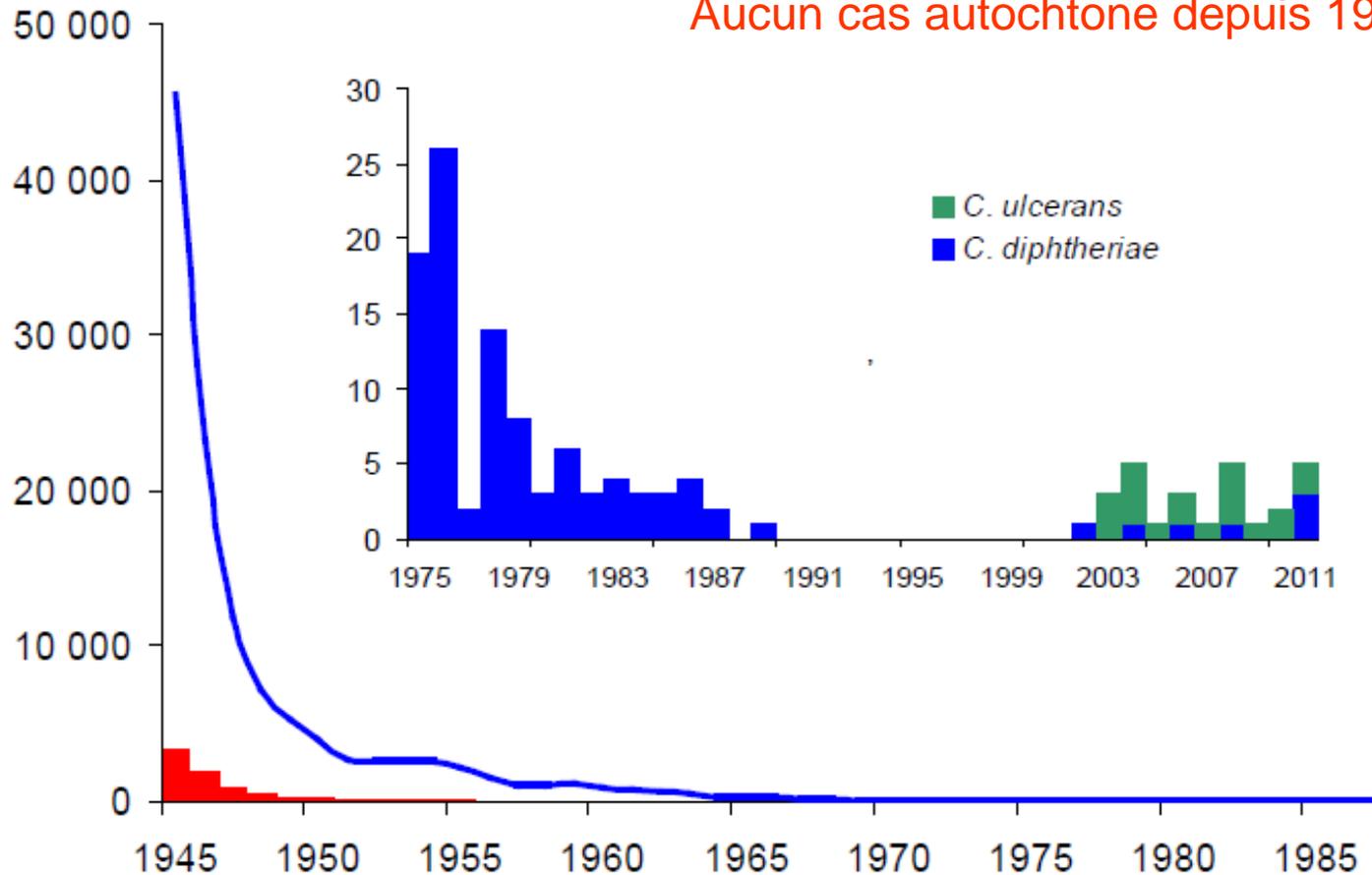
Couvertures vaccinales (valences concernées)

- Nourrissons à 24 mois
 - DTCaP > 98% (3 doses) et 91% (3 doses et un rappel)
 - Hib 97,3% (3 doses) et 89,9% (3 doses et un rappel)
- Enfants d'âge scolaire (DTCaP)
 - 6 ans 96,4% (DTP), 94,5% (Ca)
 - 11 ans: 90,6% (DTP), 90,9% (Ca)
 - 15 ans: 80,8% (DTP), 57,4% (Ca)
- Adultes (dTP)
 - Couvertures basses et s'abaissent avec l'âge
 - Fréquente méconnaissance du statut vaccinal

La diphtérie en France

http://www.invs.sante.fr/surveillance/diphterie/am_diphtherie.htm

Aucun cas autochtone depuis 1989



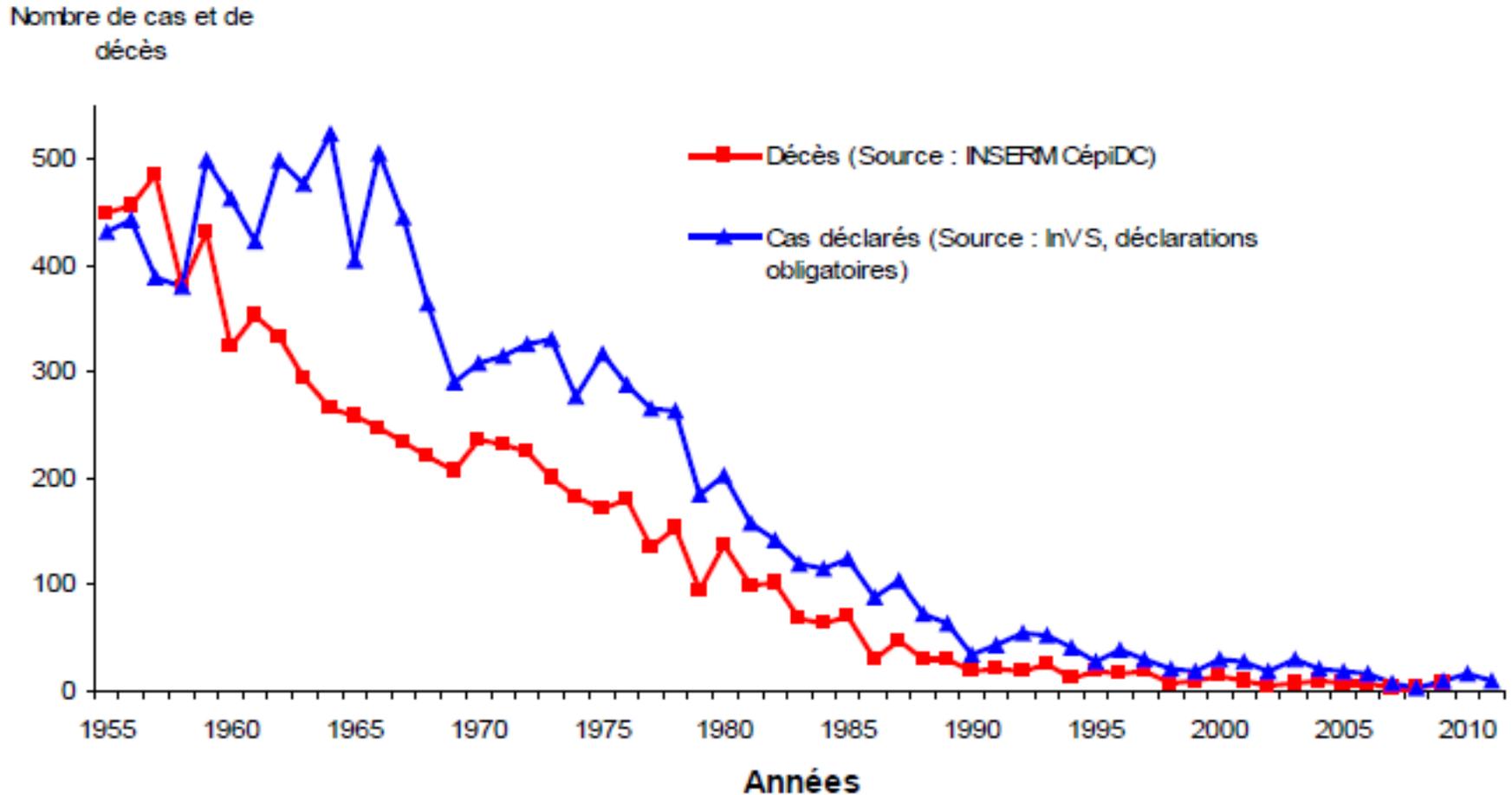
■ Décès déclarés (Source : Causes médicales de décès)

— Cas déclarés (Source : Déclaration obligatoire)

Épidémiologie de la diphtérie

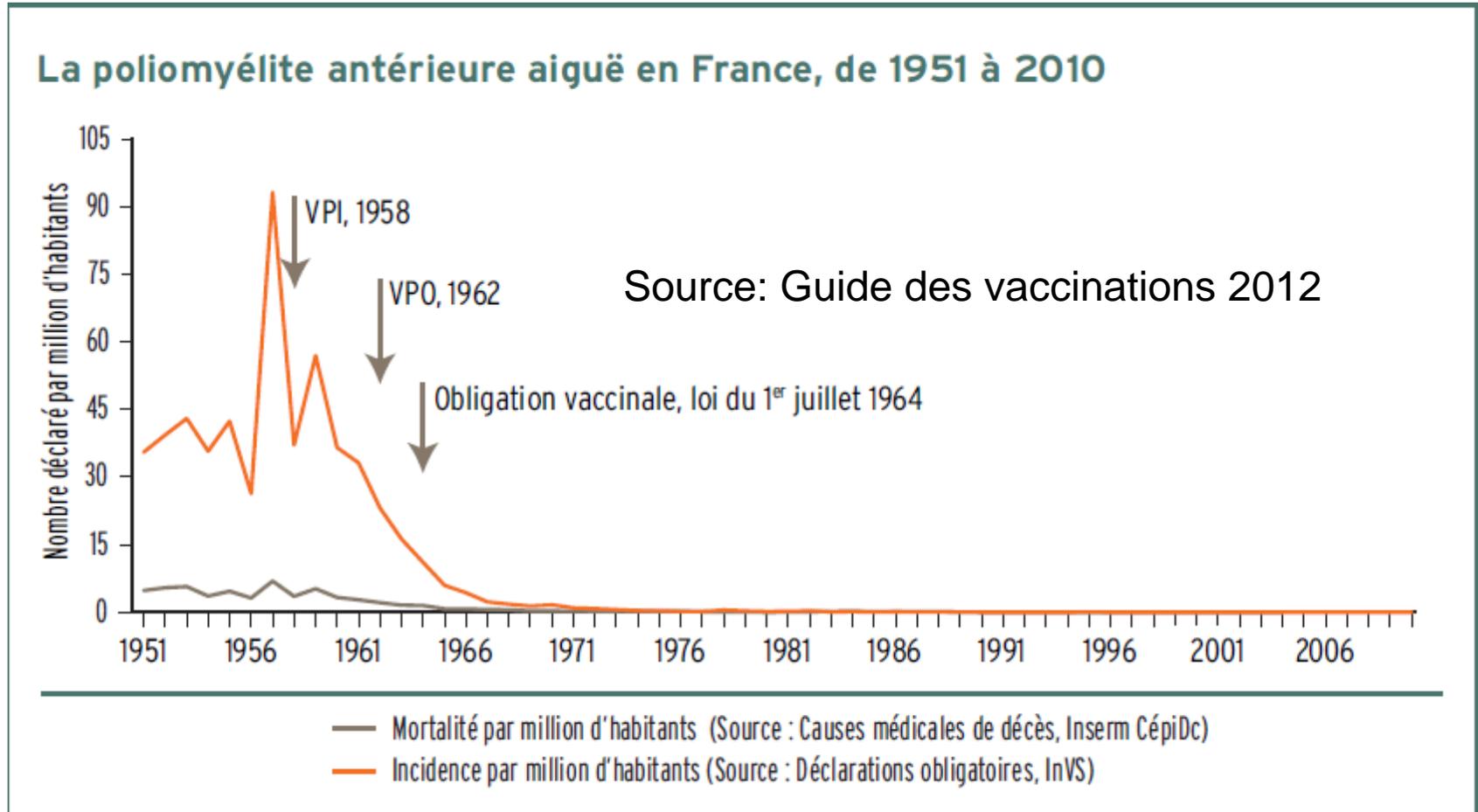
- A pratiquement disparu des pays industrialisés
- Fortes épidémies en Europe de l'Est dans les années 1990.
- Pays d'endémie: Sud Est asiatique (Inde, Indonésie, Népal, Philippines), Amérique du Sud (Brésil, Équateur) Moyen Orient et Afrique (Madagascar, Zambie)
- 7 cas à Mayotte en 2013

Le tétanos en France



Quelques cas à quelques dizaines de cas chaque année (moyenne d'âge 78 ans).
Létalité 30%

La poliomyélite en France



Aucun cas de poliomyélite autochtone lié à une souche sauvage rapporté en France depuis 1990. Dernier cas importé: 1995

Pays endémiques: Afghanistan, Pakistan, Nigeria

Épidémie en Syrie

Que se passe-t-il dans les pays où on vaccine bien contre la coqueluche?

- L'épidémiologie change:
 - Peu de cas aux âges traditionnels
 - 2 pics:
 - Le **petit nourrisson** trop jeune pour être vacciné
 - L'adolescent et l'adulte
- Les nourrissons sont contaminés majoritairement par leurs parents

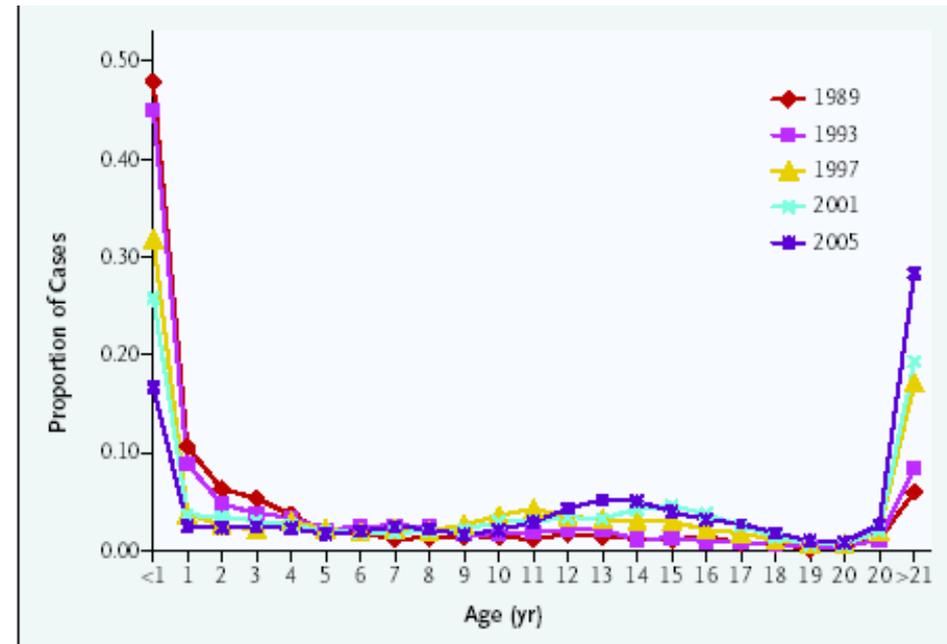
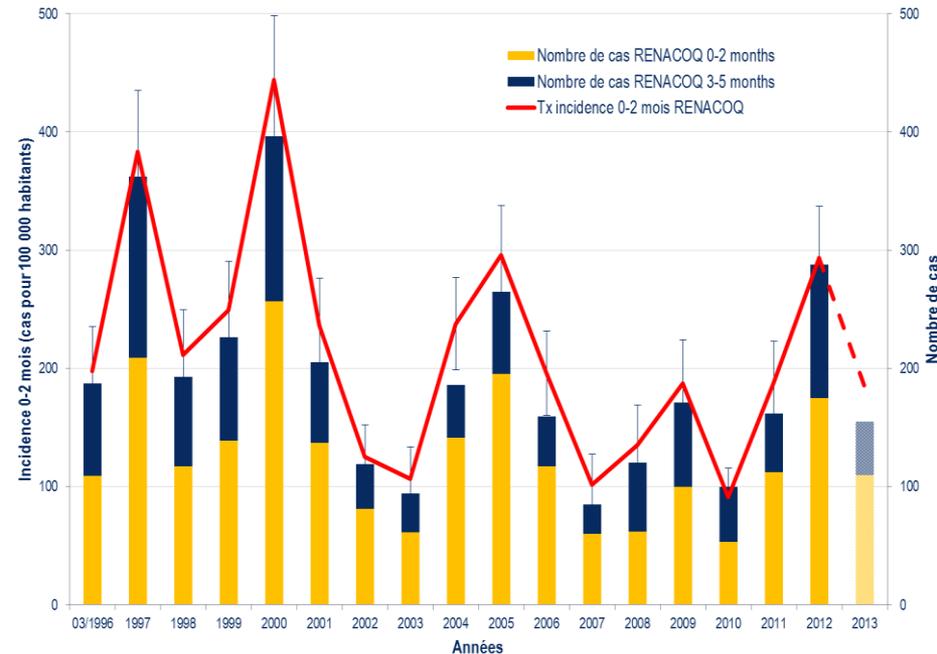


Figure 1. Proportion of Cases of Pertussis Reported among Persons of Different Ages in the United States in 1989, 1993, 1997, 2001, and 2005.

Halperin SA. *N Engl J Med* 2007; 356; 110-3

Données épidémiologiques françaises (RENACOOQ)

- De 1996 à 2012:
 - 3318 cas de coqueluches chez les nourrissons < 6 mois,
 - 64% < 3 mois
 - 18% admis en réanimation
 - Parents à l'origine de la contamination dans < 50% des cas, mère surtout

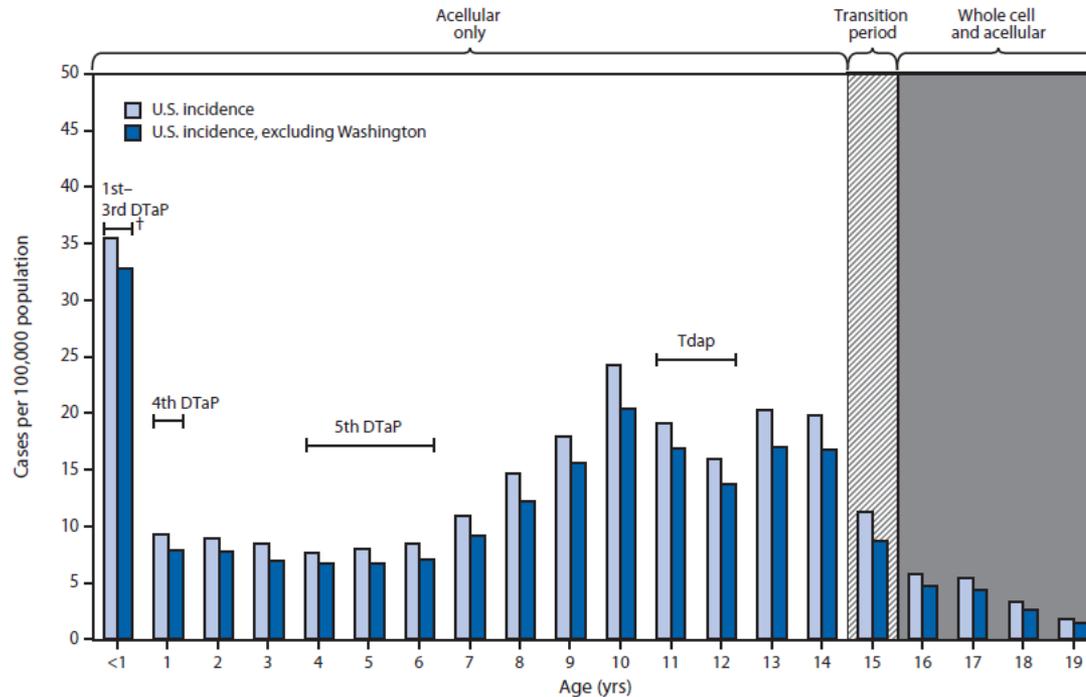


Entre 0 et 10 décès annuels quasi
Exclusivement chez des enfants < 3 mois

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

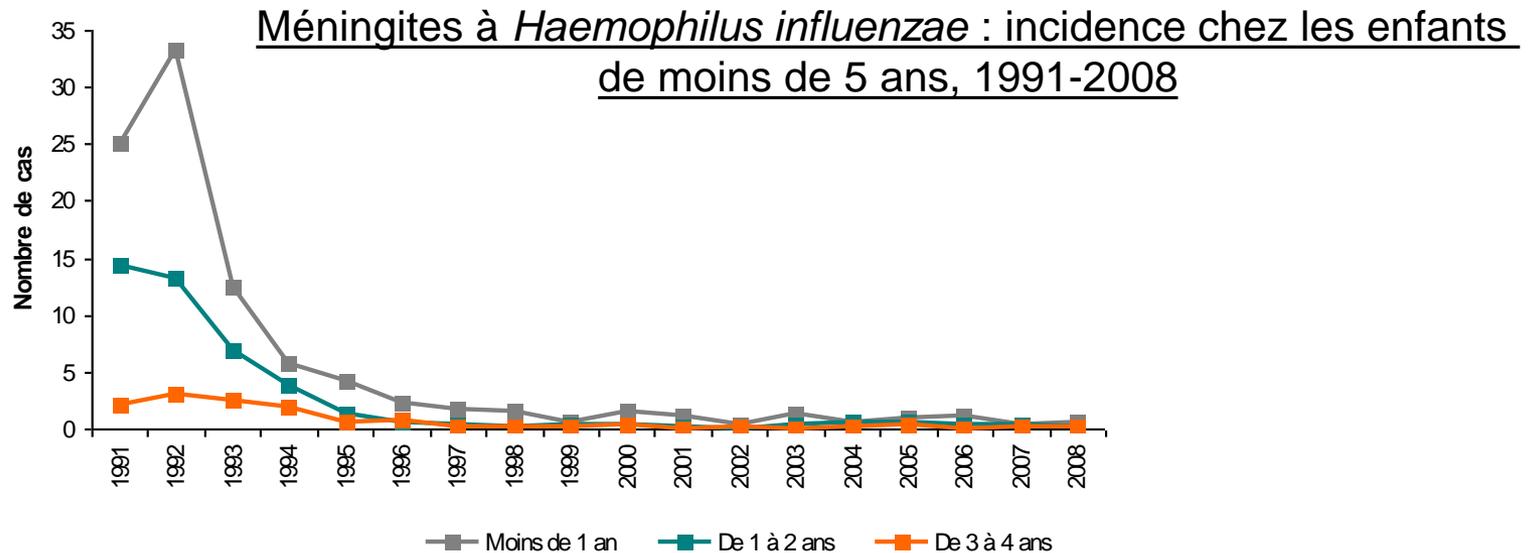


Couvertures vaccinales en 2011:

- 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

Infections à *Haemophilus*



Source : réseau Epi bac

Méningites enfants < 5 ans: réduction de 96%

Entre 1999 et 2007: 60 cas d'II chez les enfants ciblés par la vaccination:

23 à jour de leur vaccination

21 avaient reçu 3 doses mais pas le rappel

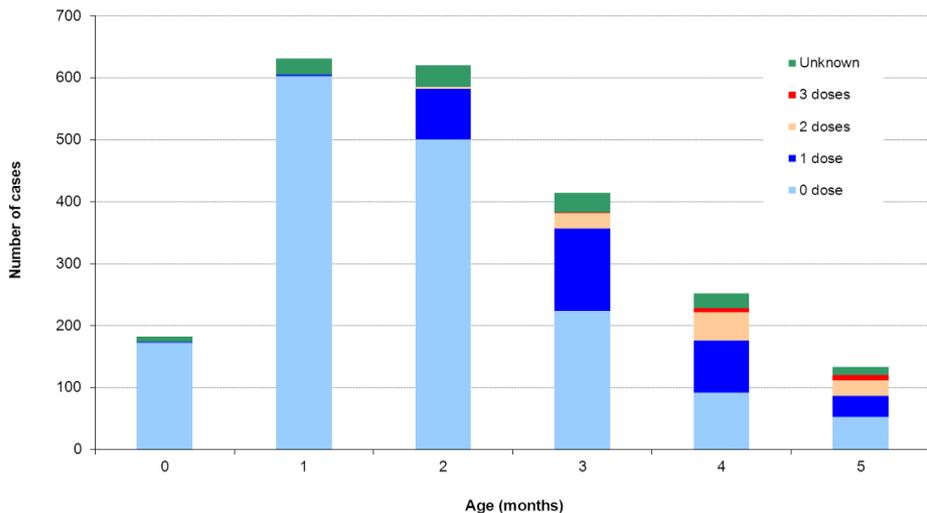
14 (2/3) âgés de 12 à 18 mois

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 vaccinal de ces 4 pays est un schéma 3, 5, 11-12 mois

Pourquoi ne pas avoir retenu ce schéma vaccinal?

Nombre de cas âgés < 6 mois selon l'âge et le statut vaccinal



RENACOQ, France, 1996-2012

- La première dose de vaccin coquelucheux a un effet protecteur (RR coqueluche grave 1dose/ 0 dose = **0,45**)
- Une augmentation significative des cas de coqueluche précoce a été observée en Suède et au Danemark du fait du report de 2 à 3 mois du début de la vaccination

Le schéma vaccinal adopté 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°- 5° mois
 - Dans la pratique, 2/3 des nourrissons reçoivent leur 1° 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

Quel impact possible sur l'épidémiologie?

- Pourrait concerner:
 - *Haemophilus influenzae*:
 - Schéma vaccinal à 3 doses validé (Finlande)
 - L'important est le rappel aux alentours de 1 an (UK)
 - Les cas résiduels actuels surviennent dans l'attente du rappel de 16-18 mois. L'avancement à 11 mois du rappel les fera disparaître
 - La coqueluche: les coqueluches précoces sont essentiellement liées au niveau de protection de l'entourage. La première dose à 2 mois a un effet protecteur
- Système de surveillance épidémiologique capable de détecter une augmentation inattendue du nombre de cas

Fallait-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
- **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*)
- **Maintien de la vaccination à 12 mois et suppression de la vaccination à 9 mois des nourrissons en collectivité**

Impact sur le reste du calendrier

- Principe: pas plus de 2 injections/ séance
- Pneumocoque: co- administration avec hexavalent à 2 et 4 mois et rappel à **11 mois**
- Rougeole- Rubéole- Oreillons
 - 1° dose à 12 mois en **Co-administration avec Méningo C**
 - 2° dose à **16-18 mois**

Rappels des enfants et adolescents

- Alerte sur la coqueluche (USA, Australie): les vaccins coquelucheux acellulaires pourraient conférer une protection moindre, notamment pour les rappels
- Le nouveau calendrier comporte un rappel coquelucheux à 6 ans (DTCaP) alors qu'actuellement le rappel de 6 ans est un dTP
- Le rappel de l'adolescent est maintenu avec un dTcaP entre 11 et 13 ans, co-administré avec 1 dose d'HPV désormais recommandé entre 11 et 14 ans
- Le rappel de 16-18 ans disparaît

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

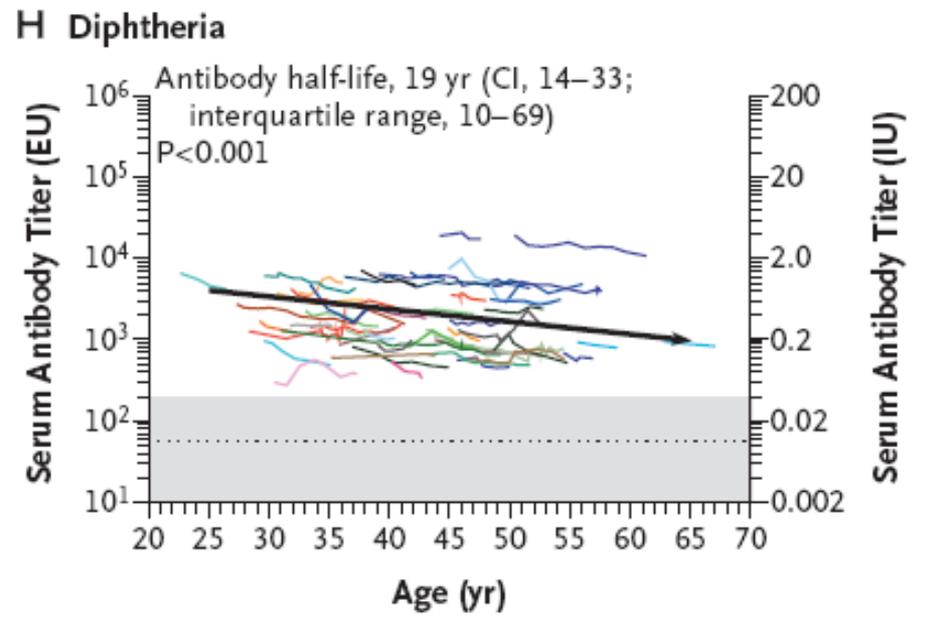
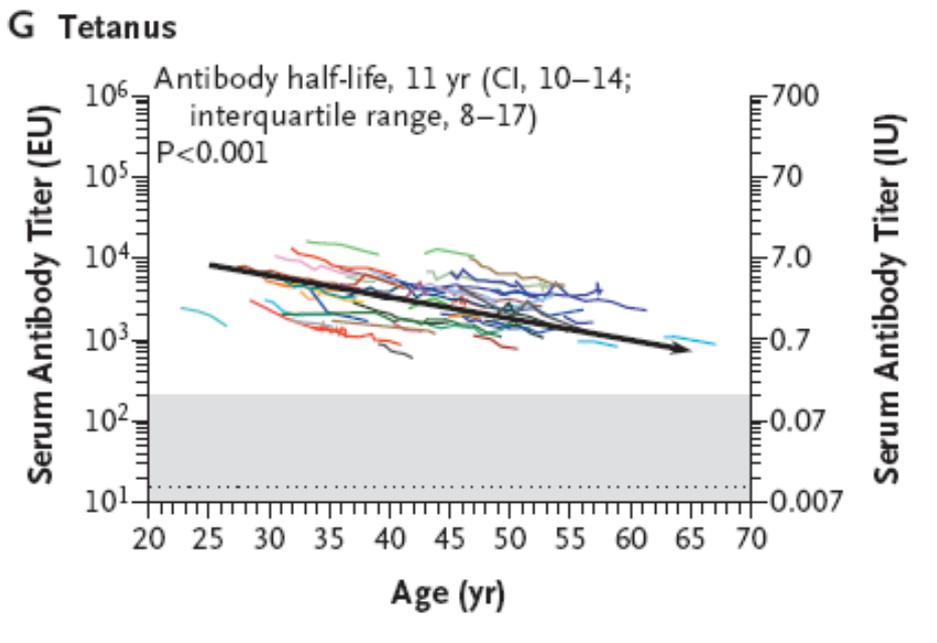
Durée de protection conférée par les vaccins de l'adulte

- 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** (dTcaP si pas de ca depuis plus de **5 ans**, sinon dTP) .
- Rappels ultérieurs dTP: à **45 et 65 ans**,
- Après 65 ans, retour à des intervalles de 10 ans (immuno sénescence) soit **75, 85... 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 (Tetrawac acellulaire ou Infanrix Tetra).
4. Vaccin tétravalent faiblement dosé en antigène diphtérique et coquelucheux (Repevac 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.

Vaccination de rattrapage

- **Stratégie du cocooning** : prévention de la coqueluche du petit nourrisson par la vaccination des jeunes parents ou futurs parents ainsi que les autres personnes en contact étroit avec le nourrisson (et en particulier la fratrie) n'ayant pas reçu de rappel dans les 5 dernières années. Des rappels vont être introduits (10ans)
- **Rougeole** : les personnes nées depuis 1980 doivent avoir reçu 2 doses de vaccin rougeole- rubéole- oreillons.
- **Vaccin méningococcique C conjugué** : 1 dose jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.
- **Hépatite B** : jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.
- **Papillomavirus** : jusqu'à l'âge de 19 ans révolus

Vaccinations ciblées

- Vaccination par le BCG : inchangée
- Vaccination contre la grippe: addition patients atteints d'hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose
- Vaccination contre l'hépatite A: inchangée
- Vaccination contre les méningocoques de sérogroupe non B: modifications minimales (vaccins quadrivalents)
- Vaccination contre le pneumocoque au-delà de 2 ans : nouvelles recommandations non intégrées au calendrier 2013
- Vaccination contre la varicelle: inchangée
- Vaccination contre l'hépatite B: nouveaux critères pour satisfaire l'obligation (arrêté du 2 août 2013...prochain calendrier)

Décrets, arrêtés, circulaires

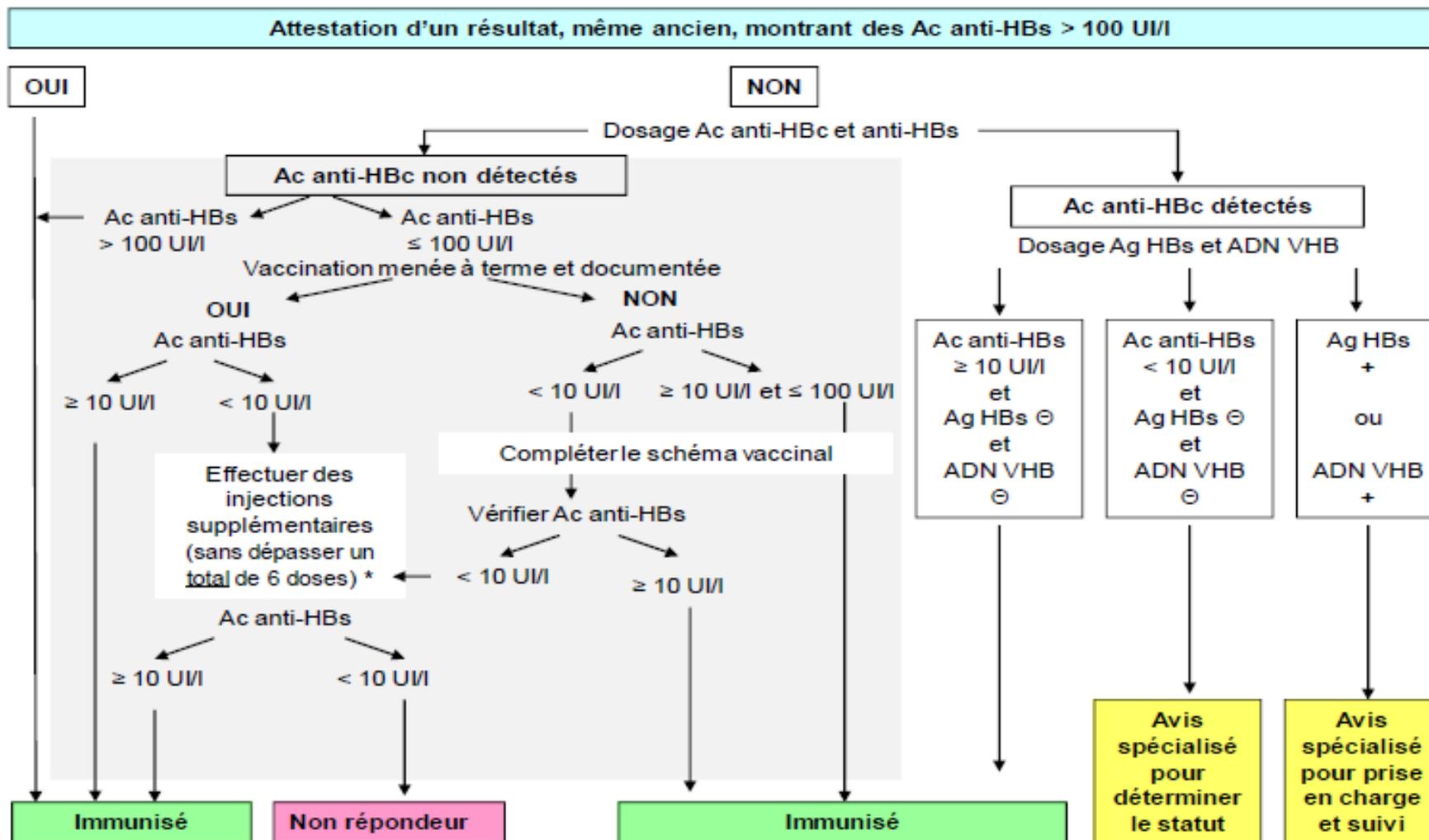
TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 2 août 2013 fixant les conditions d'immunisation
des personnes mentionnées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique

Pour les personnels visés par l'obligation vaccinale contre l'hépatite B (personnels **exposés** des établissements de santé et médico-sociaux, élèves ou étudiants des professions de santé...), il n'est plus demandé d'apporter la preuve qu'ils vaccinés mais **qu'ils sont immunisés**

Algorithme pour le contrôle de l'immunisation des professionnels de santé



Ac anti-HBc détectés

Dosage Ag HBs et ADN VHB

Ac anti-HBs ≥ 10 UI/l et Ag HBs ⊖ et ADN VHB ⊖

Immunisé

Ac anti-HBs < 10 UI/l et Ag HBs ⊖ et ADN VHB ⊖

Avis spécialisé pour déterminer le statut

Ag HBs + ou ADN VHB +

Avis spécialisé pour prise en charge et suivi

* Sauf cas particulier voir 4° de l'annexe 2 de l'arrêté

Légende : Ac: anticorps ; Ag : antigène ; VHB : virus de l'hépatite B

Étude d'acceptabilité (Percevac)

- INSERM/ réseau sentinelle
- Une étude qualitative par focus groups et entretiens individuels (MG et pédiatres)
- Les médecins interrogés étaient favorables au calendrier proposé
- Quelques interrogations: raison financière?, transition entre les calendriers

Étude d'acceptabilité (Percevac)

- Souhaits exprimés:
 - afficher une justification scientifique solide
 - soutien fort des autorités de Santé
 - élaborer des recommandations stables et simples
 - mettre à disposition des outils efficaces pour le suivi du statut vaccinal des patients.

La période de transition (enfants)

	2 mois	3 mois	4 mois	9 mois	11 mois	12 mois	13/15 mois	16/18 mois	<i>Adulte</i>			
									6 ans	11/14 ans	16/18 ans	25 ans
Dernière injection effectuée selon le calendrier vaccinal précédent	DTCaP Hib VHB		DTCaP Hib VHB		DTCaP Hib VHB				DTCaP	dTcaP		dTcaP
	DTCaP Hib VHB	DTCaP Hib	DTCaP Hib VHB		DTCaP Hib VHB*				DTCaP	dTcaP		dTcaP
	DTCaP Hib VHB	DTCaP Hib	DTCaP Hib VHB		DTCaP Hib VHB*				DTCaP	dTcaP		dTcaP
	DTCaP Hib VHB	DTCaP Hib	DTCaP Hib VHB					DTCaP Hib VHB	DTCaP	dTcaP		dTcaP
Poursuite selon le nouveau calendrier vaccinal									dTP / dTcaP*	DTCaP		dTcaP
									DTCaP*	dTcaP		dTcaP
										DTCaP / dTcaP		dTcaP
											dTP / dTcaP	dTcaP

* Hors recommandation à l'époque

Toute nouvelle vaccination se fait suivant le nouveau calendrier
Se recalcr le plus rapidement possible sur le nouveau calendrier

Période de transition (adultes)

Rappel immédiat puis prochain rendez-vous vaccinal
 Recalage : âge du prochain rendez-vous vaccinal



Nouveau rendez-vous vaccinaux à âge fixe



Age lors de la consultation

	25/29	30/34	35/39	40/44	45 ans	46/49	50/54	55/59	60/64	65 ans
15/19	puis 45	puis 45	puis 45	puis 65	puis 75	puis 75				
20/24	45	45	45	45	"	"	"	"	"	"
25/29		"	"	"	"	"	"	"	"	"
30/34		"	"	"	"	"	"	"	"	"
35/39			"	"	"	"	"	"	"	"
40/44				65	65	65	65	65	65	"
45/49						"	"	"	"	"
50/54							"	"	"	"
55/59								"	"	"
60/64									75	75
65/69										
70/74										
75/79										
80/84										
85/89										
90/94										

Age lors du dernier rappel

Après 25 ans, le recalage se fait sur le prochain rendez vous du calendrier vaccinal en respectant les règles suivantes :

- 1°) Intervalle par rapport au dernier rappel ≥ 5 ans. Sinon, recalage sur le rendez vous n+1
- 2°) Intervalle entre dernier rappel et prochain rendez vous vaccinal ≤ 25 ans. Sinon rappel immédiat.

Délai entre ce rappel et le rendez vous vaccinal n de recalage devra être d'au moins 5 ans. Sinon, recalage sur le rendez vous n+1.

Période de transition (seniors)

Rappel immédiat puis prochain rendez-vous vaccinal

Recalage : âge du prochain rendez-vous vaccinal

Nouveau rendez-vous vaccinaux à âge fixe

Age lors de la consultation

	66/69	70/74	75 ans	76/79	80/84	85 ans	86/89	90/94	95 ans
15/19	puis 75	puis 85	puis 85	puis 85	puis 95	puis 95	puis 95	puis 105	puis 105
20/24	"	"	"	"	"	"	"	"	"
25/29	"	"	"	"	"	"	"	"	"
30/34	"	"	"	"	"	"	"	"	"
35/39	"	"	"	"	"	"	"	"	"
40/44	"	"	"	"	"	"	"	"	"
45/49	"	"	"	"	"	"	"	"	"
50/54	"	"	"	"	"	"	"	"	"
55/59	"	"	"	"	"	"	"	"	"
60/64	75	"	"	"	"	"	"	"	"
65/69	"	75	"	"	"	"	"	"	"
70/74	"	85	85	85	"	"	"	"	"
75/79	"	"	"	"	85	"	"	"	"
80/84	"	"	"	"	95	95	95	95	"
85/89	"	"	"	"	"	"	"	"	"
90/94	"	"	"	"	"	"	"	105	105

Age lors du dernier rappel

Après 65 ans, le recalage se fait sur le prochain rendez vous du calendrier vaccinal en respectant les règles suivantes :

1°) Intervalle par rapport au dernier rappel ≥ 5 ans. Sinon, recalage sur le rendez vous n+1

2°) Intervalle entre dernier rappel et prochain rendez vous vaccinal ≤ 15 ans. Sinon rappel immédiat.

Délai entre ce rappel et le rendez vous vaccinal n de recalage devra être d'au moins 5 ans. Sinon, recalage sur le rendez vous n+1.

Conclusions

- Le calendrier vaccinal évolue (et continuera à évoluer)
- Emettre des recommandations à la fois soutenues par les données de la science mais compréhensibles pour les médecins et la public est un souci permanent du CTV/HCSP
- Mais ce n'est pas toujours facile...