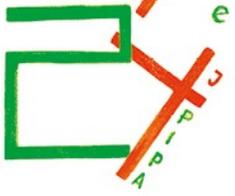


Et les autres vaccinations pendant la pandémie ? Calendrier vaccinal : Ne peut-on pas faire mieux ?

François Vié le Sage
Marie-Aliette Dommergues



France: il y a le calendrier officiel... qui s'est nettement amélioré ²

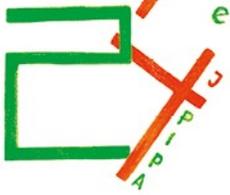
Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons							6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois						
BCG *													
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite													Tous les 10 ans
Coqueluche													
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)													
Hépatite B													
Pneumocoque													
Méningocoque C													
Rougeole-Oreillons-Rubeole													
Papillomavirus humain (HPV)													
Grippe													Tous les ans
Zona													

+ MenB



© 2017-05-21A - Mise à jour avril 2021

* Pour certaines personnes seulement



France: mais protection – large que les autres pays européens

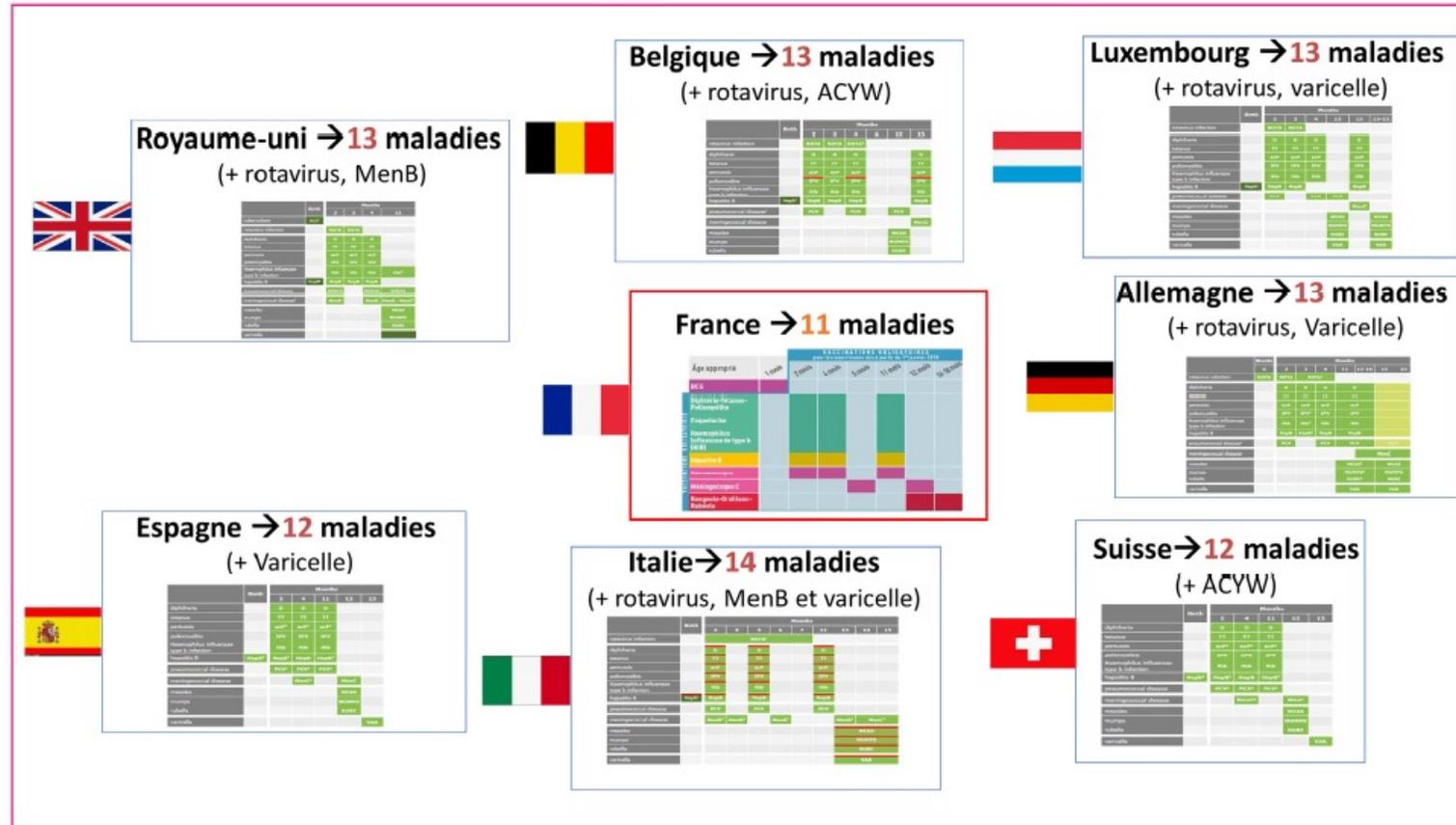
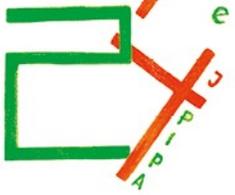


Figure 2. Comparaison des calendriers vaccinaux des nourrissons dans les pays limitrophes de la France.

R. Cohen, I.Hau, O.Romain, F.Vie Le Sage. Calendrier vaccinal InfoVacInfoVac, vaccine calendar. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* Volume 33, Issue 1, February 2020, Pages 31-36. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2019.12.005>



Moins large aussi chez l'adolescent

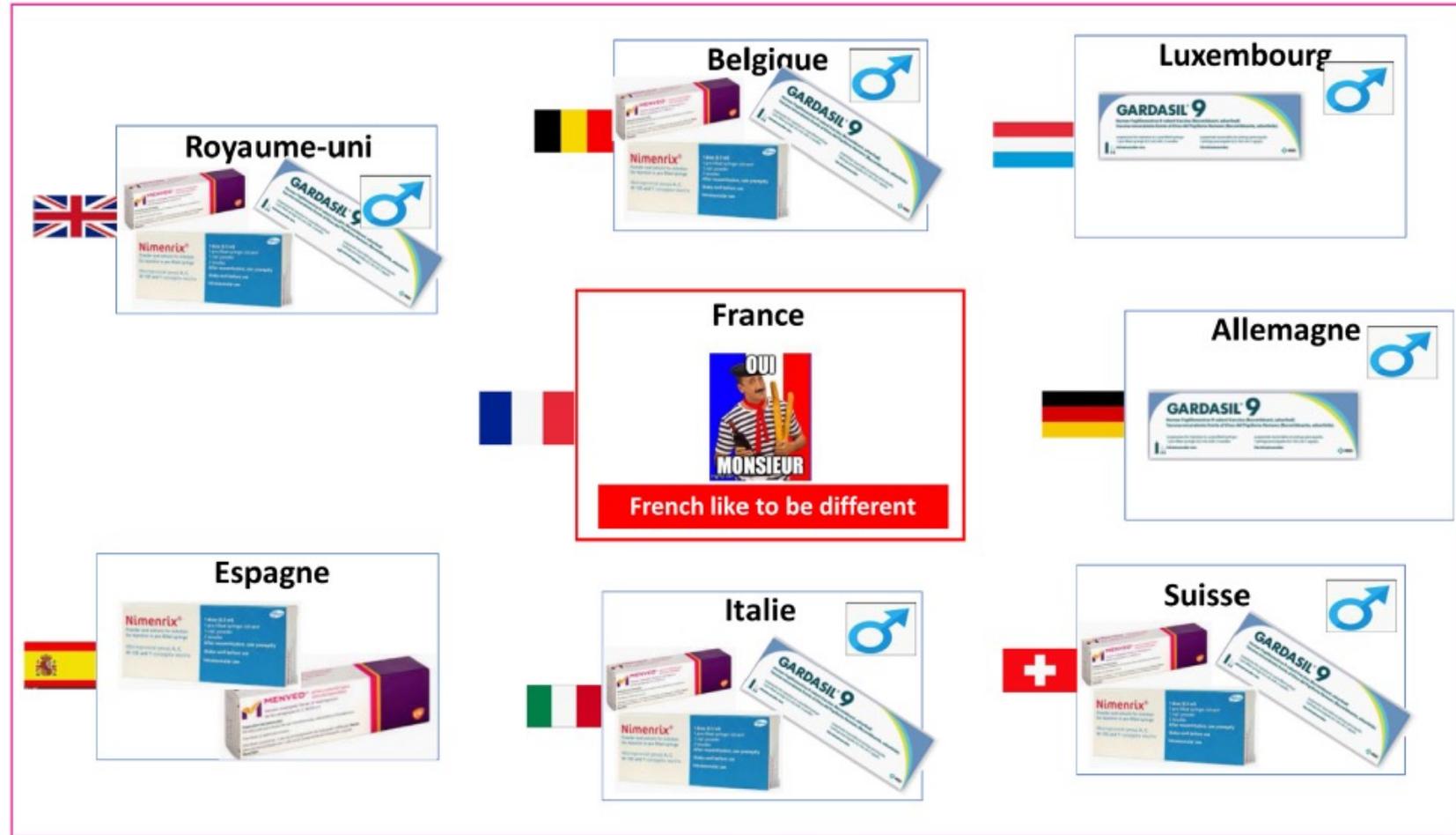
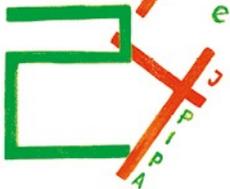


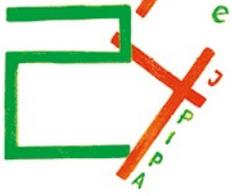
Figure 3. Comparaison des calendriers vaccinaux des adolescents dans les pays limitrophes de la France.



Et il y a le calendrier utile

2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	13 mois	16 mois	24 mois	6 ans	11 ans	15 ans	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans
BCG en fonction facteurs de risque à partir de 1 mois												Vaccination Coqueluche pendant GROSSESSE			
HEXA		HEXA		HEXA					DTCaP	dTcaP(0)		dTcaP	dTP	dTP	dTP
Prevenar13		Prevenar13		Prevenar13						Gardasil 9 x2(3) --> 19 - 26 ans			Zona ≥50ans	Grippe saisonnière	
			MenC(1)		MenC(2)	Rattrapage (--> 24 ans)					MenACWY				
					ROR		ROR		Rattrapage (2 injections si nés depuis 1980)						
					Hepatitis B(6): Rattrapage --> 15 ans ou + si facteur de risque										
	Bexsero		Bexsero		Bexsero	Hep A(5)	HepA					Bexsero(4)			
Rotavirus	Rotavirus					Varicelle	Varicelle				Varicelle				
Obligatoires enfants nés depuis 2018			(0) ou DTcaP si dTcaP fait à 6 ans												
Recommandés et remboursés			(1) MenC à 5 mois: avec Neisvac®												
Conseillés, non remb sauf +/-mutu			(2) Men C à 12 mois: peut être fait avec d'autres vaccins que Neisvac® : Menjugate® ou ACWY Nimenrix®												
Pour certaines populations (NR)			(3) Gardasil9® : (2 inj -->15 ans, 3 inj. 15 à 19 ans). Garçons HSH --> 26 ans												

(4) Bexsero peut éventuellement être fait à 15 ans en deux doses à au moins 1 mois d'intervalle
 (5) Séjours fréquents dans pays à risque
 (6) si non fait en Hexa



Rotavirus

Intérêt : Tous les enfants seront infectés dans leurs 2 premières années de vie
Le premier épisode est toujours le plus grave. Le vaccin le remplace.

Efficacité sur GEA à Rota

- Toutes: 75,9% (72,4-78,9,8)
- **sévère: 90.6% (IC95% 82.3-95)**
- **Hospitalisation 94.3% (IC95% 72.8-98.8)**
- **Infections nosocomiales: 63-85%**
- **Modification de l'épidémie** : une saison épidémique écourtée, un aplatissement (voire une disparition) du pic épidémique, un **décalage de la saison épidémique à rotavirus** qui survient plus tardivement

2 mois

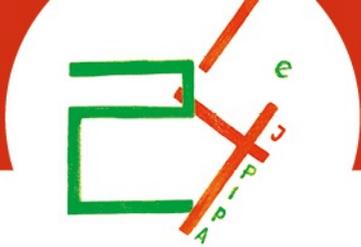
3 mois

4 mois

5 mois

Et sur l'ensemble des GE

- « Hospit pour GEA qq soit etio: 71.5% (IC95% 53,4-95)
- Effet collectif: 10-76% chez non vaccinés (suivant CV) (3)

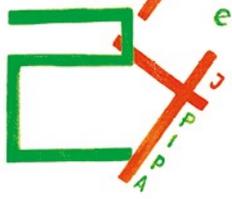


Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination
 Meta-analysis of Postlicensure Studies
 Rosillon, Dominique PhD¹; Buyse, Hubert MD²; Friedland, Leonard R. MD³; Ng, Su-Peung MBBS⁴;

- **Le RR dans les 7 jours qui suivent la 1^{ère} dose est de**
 - 5.4 (IC95% 3.9–7.4) pour RV1
 - 5.5 (IC95% 3.3–9.3,) pour RV5
- **Le RR dans les 7 jours qui suivent la 2^{ème} dose est de**
 - 1.8 (IC95% 1.3–2.5,) pour RV1
 - 1.7 (IC95% 1.1–2.6, 3) pour RV5

Pays (rapport HCSP 2014)	Estimation du nombre de cas additionnels (/100 000)
Mexique (OMS)	1-2
Etats-Unis (FDA)	0-4
Royaume-Uni (NHS)	2
Allemagne (STIKO)	1-2
France (HCSP)	1-6
Afrique 2018 (1)	0
Indes 2020 (2)	0

Rosillon D, et al. Risk of Intussusception After Rotavirus Vaccination: Meta-analysis of Postlicensure Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jul;34(7):763-8. doi: 10.1097/INF.0000000000000715. PMID: 26069948.



Mais à distance... NON

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

BRIEF REPORT

Does Rotavirus Vaccination Affect Longer-Term Intussusception Risk in US Infants?

Rachel M. Burke,^{1,2,*} Jacqueline E. Tate,¹ Rebecca M. Dahl,³ Negar Aliabadi,¹ and Umesh D. Parashar¹



Vaccine

Volume 38, Issue 35, 31 July 2020, Pages 5618-5626

Impact of rotavirus vaccination on intussusception hospital admissions in England

Luke J. McGeoch^{a, b, c, d}, Adam Finn^{a, b, c}, Robin D. Marlow^{a, c, d}



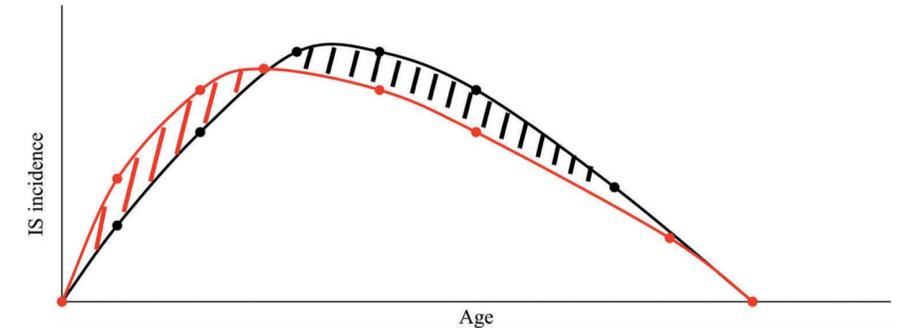
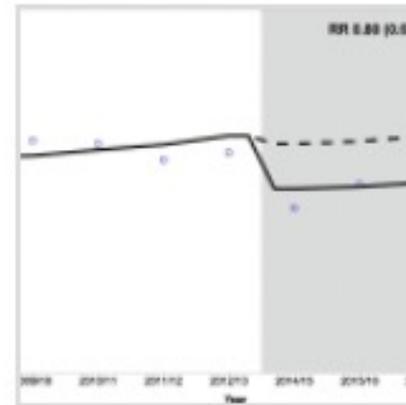
Human Vaccines & Immunotherapeutics

Rotavirus vaccination and intussusception: a paradigm shift?

Volker Vetter, Priya Pereira & Bernd Benninghoff

Table 1. Comparison of Results From Primary and Sensitivity Analyses*

Analysis	Full Rotavirus Vaccination			Partial Rotavirus Vaccination		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Primary analysis	0.79	0.57–1.09	.13	0.89	0.66–1.19	.45
Sensitivity analyses						
Excluding children born in a state with a universal rotavirus vaccination program ^b	0.84	0.59–1.20	.32	0.91	0.66–1.24	.54
Including intussusception in only the first diagnostic position	0.70	0.48–1.03	.06	0.93	0.65–1.33	.67
Including only children who received at least 1 dose of DTaP by the age of 6 mo (model used data from children who survived intussusception free until at least 6 months of age)	0.70	0.49–1.01	.04	0.70	0.45–1.08	.10
Including intussusception in only the first diagnostic position and only children who received at least 1 dose of DTaP by the age of 6 mo (model used data from children who survived intussusception free until at least 6 months of age)	0.62	0.41–0.95	.02	0.85	0.51–1.41	.52

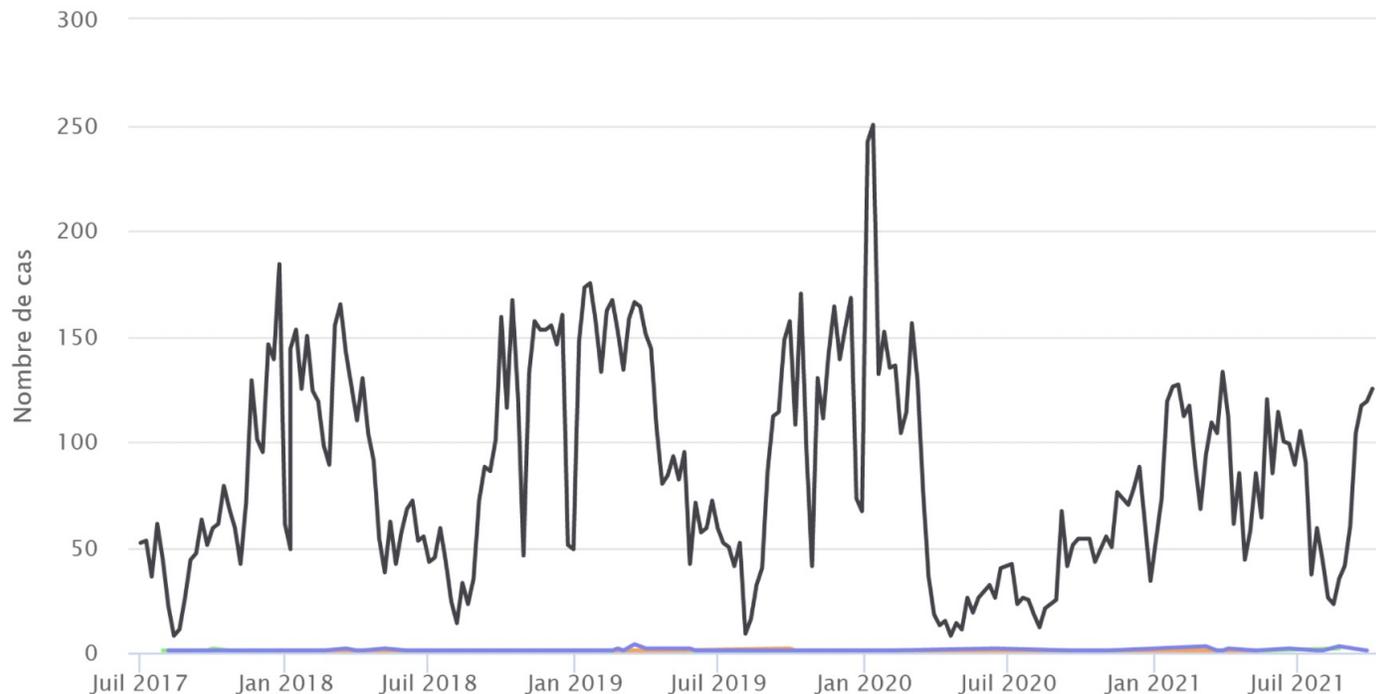


- IS in general pediatric population ● IS in vaccinated children
- ▨ Increased risk of IS post-dose 1 RV vaccination ▨ Reduction in IS incidence rates through vaccination with RV vaccine (due to prevention of RV GE)
- ▨ = ▨ No overall increase in IS incidence rates in vaccinated children (e.g. United States, Canada and Australia)
- ▨ < ▨ Reduction in overall IS incidence rates in vaccinated children (e.g. Taiwan, South-Korea)
- ▨ Current understanding (only increased IS incidence rates post RV vaccination)

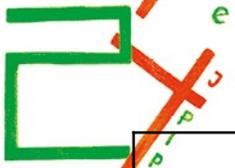


Gastro-entérites

Gastro-entérites



Dans un contexte de dette immunitaire et de risque d'épidémie massive et imprévisible dans leur timing, la vaccination contre les rotavirus apparaît nécessaire



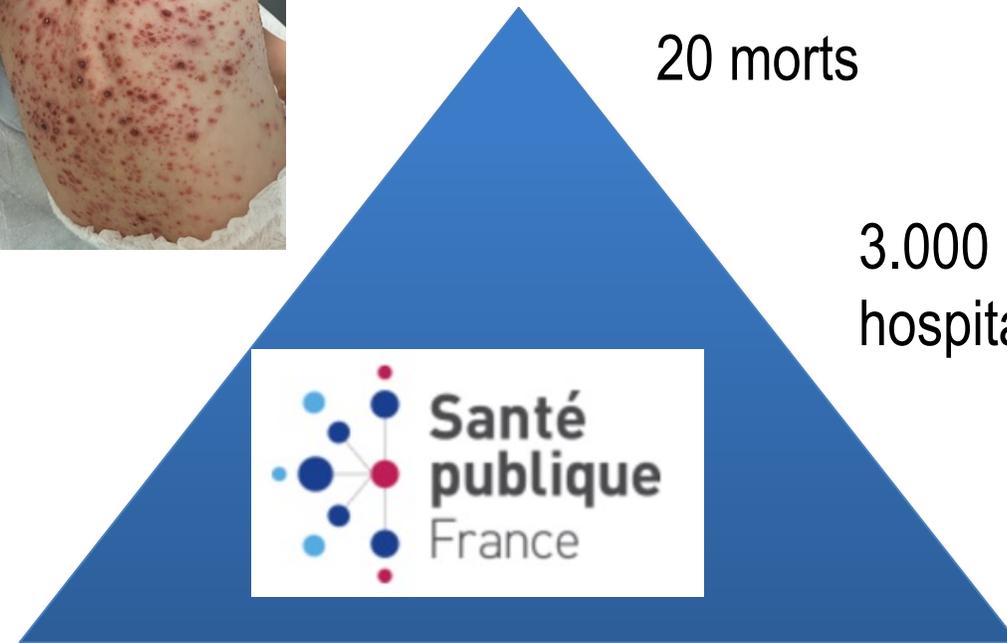
Varicelle chez NRS-enfant ?

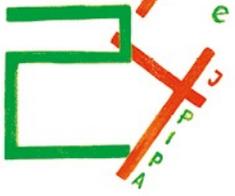
2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	13 mois	16 mois	24 mois	6 ans	11 ans	15 ans	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans
--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

une maladie « obligatoire » pas toujours si bénigne...



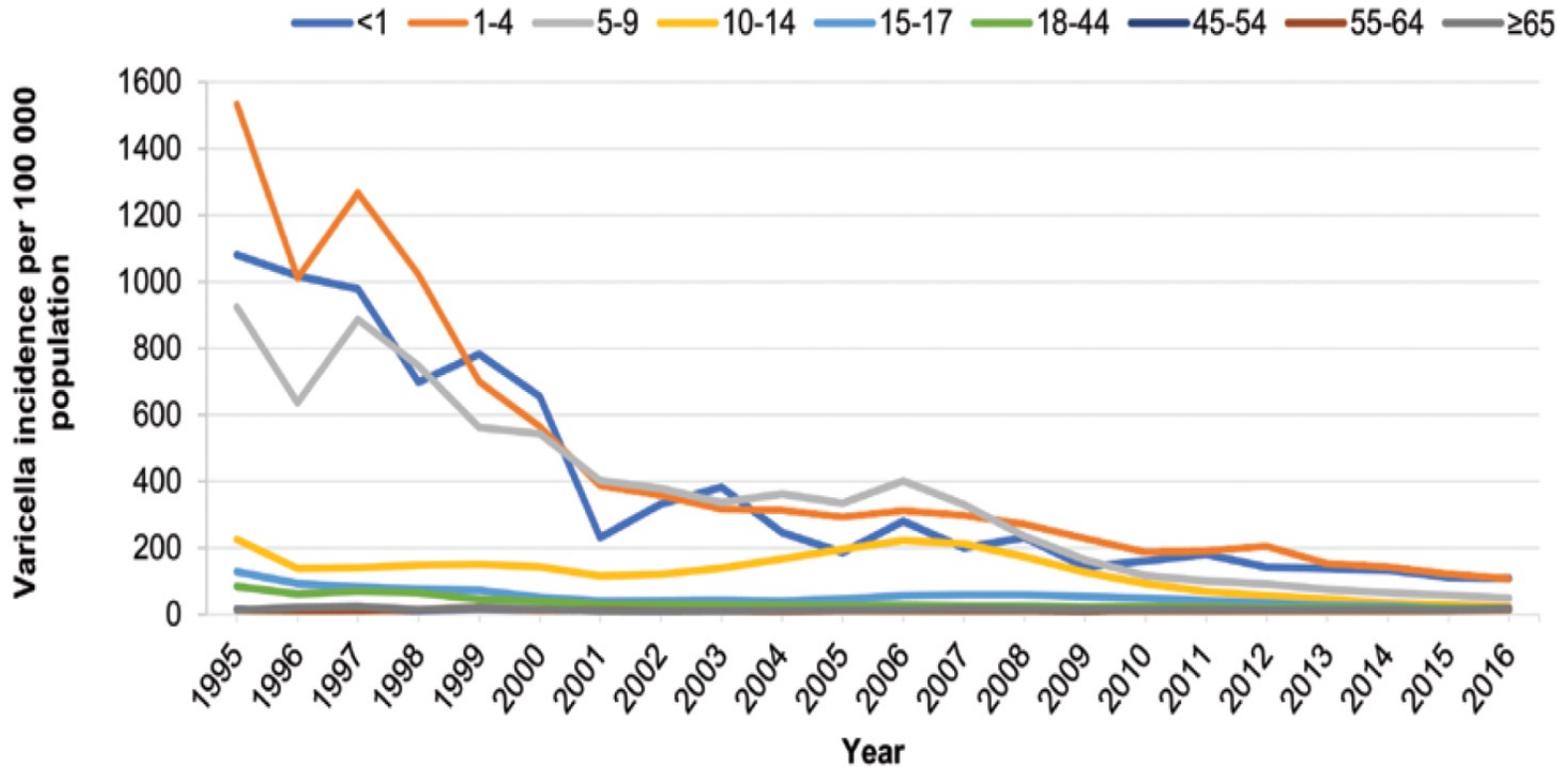
- Re-consultations
- De surinfections
- D'antibiothérapies
- De cicatrices
- De séquelles autres
- De zona
- Et coût sociétal...





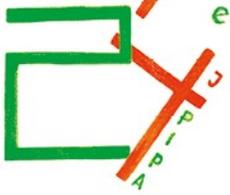
Efficacité sur le terrain

Evolution de l'incidence de la Varicelle aux USA sur 21 ans



Age (an)	Californie % de ↘	Pensylvanie % de ↘
< 1	-97	-92
1-4	-98	-97
5-9	-99	-99
10-14	-92	-99
15-19	-85	-92
> 20	-93	-81

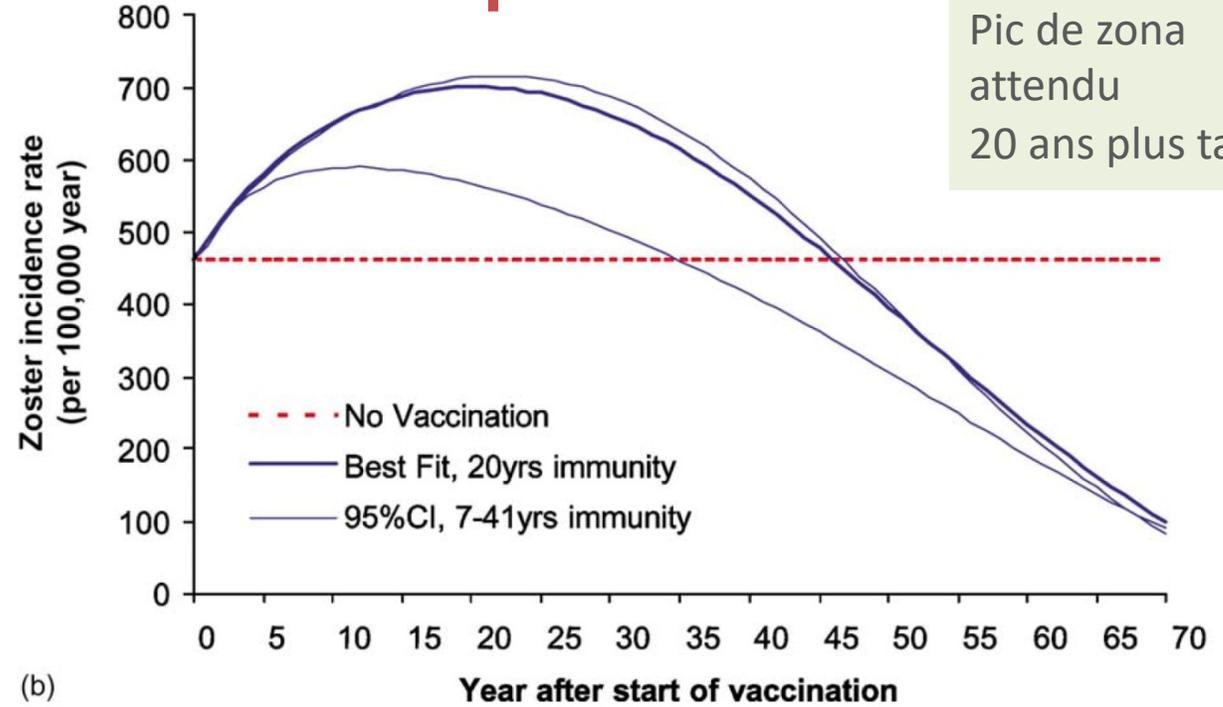
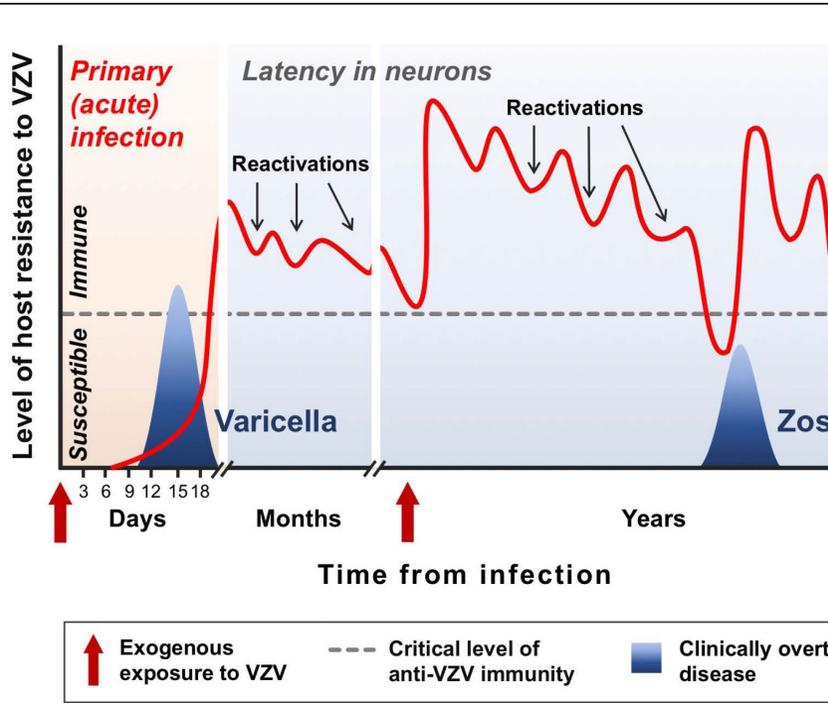
Wolfson CID 2019, Bialek Pediatrics 2013



Crainte d'une augmentation du risque de zona et de déplacement de l'âge de la maladie

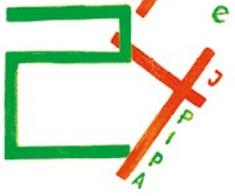
La « prédiction »

Pic de zona attendu 20 ans plus tard...



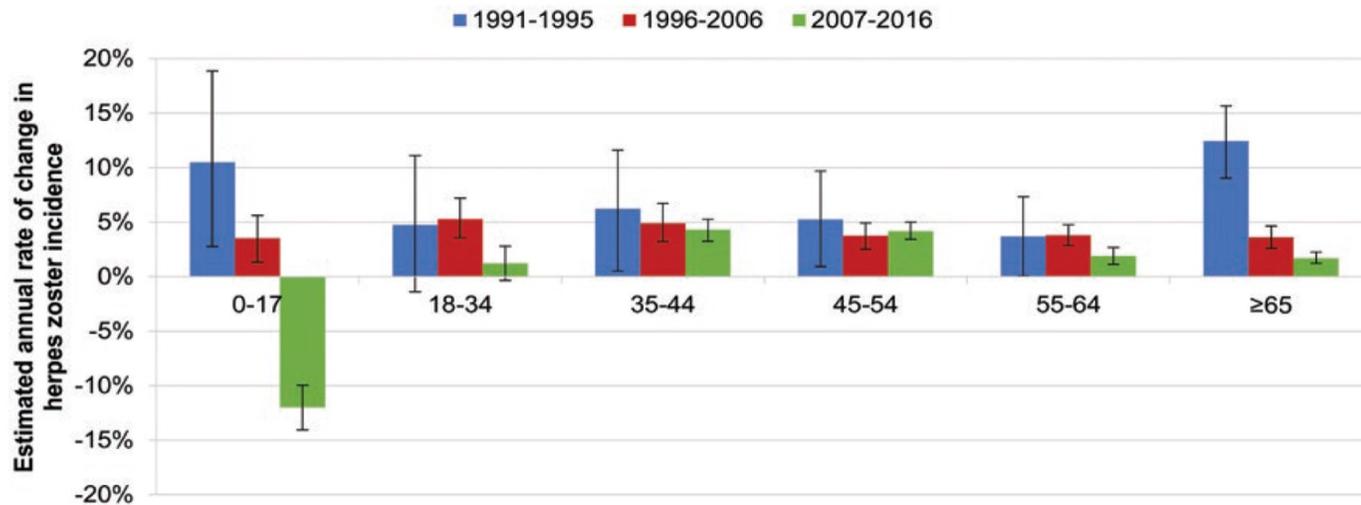
- En réduisant la circulation du virus, la vaccination pourrait réduire les stimulations exogènes et augmenter le risque de zona

« Mass varicella vaccination is expected to cause a major epidemic of HZ, affecting more than 50% of those aged 10-44 years at the introduction of vaccination »



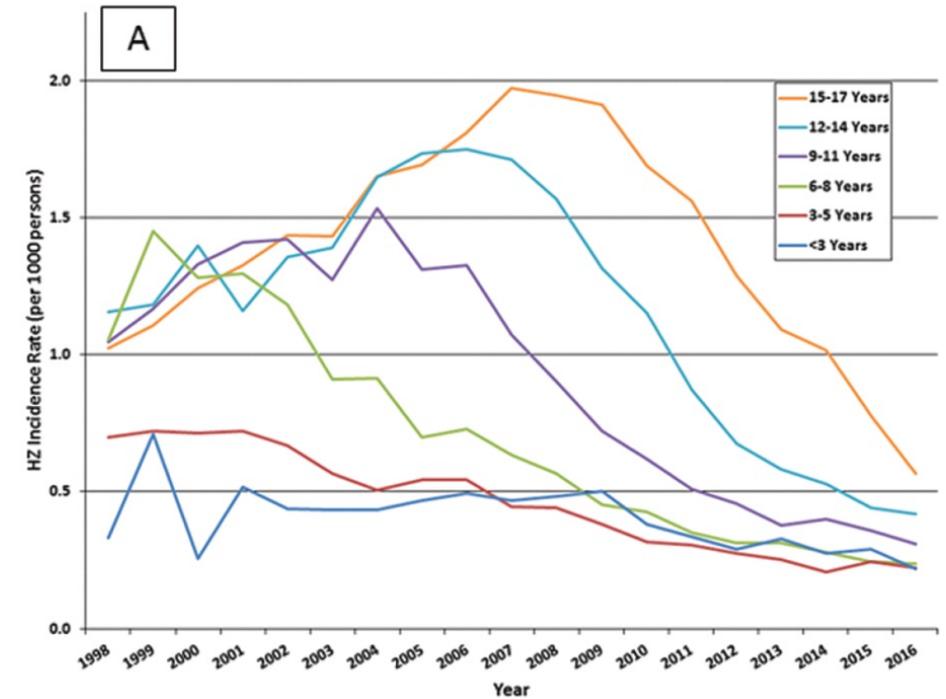
Evolution de l'incidence du zona aux USA

Toutes tranches d'âge

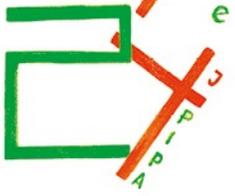


Wolfson CID 2019

Tranches d'âge vaccinées



Harpaz CID 2019;69:345



La varicelle : une maladie « obligatoire » pas toujours si bénigne...¹⁵



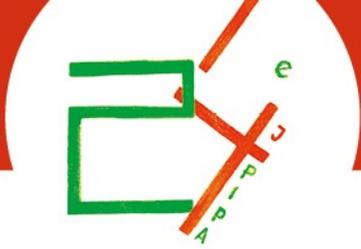
Pandémie COVID-19 → réduction de l'incidence de nb maladies dont la varicelle

- 2017 → 556 580
- 2018 → 561 400
- 2019 → 540 874
- 2020 → 229 985 !



LA VARICELLE ETANT UNE MALADIE « OBLIGATOIRE »

- AUGMENTATION DU POOL DE PERSONNES NON IMMUNISÉES
- EPIDÉMIE PLUS IMPORTANTE
- AUGMENTATION DE L'ÂGE MOYEN

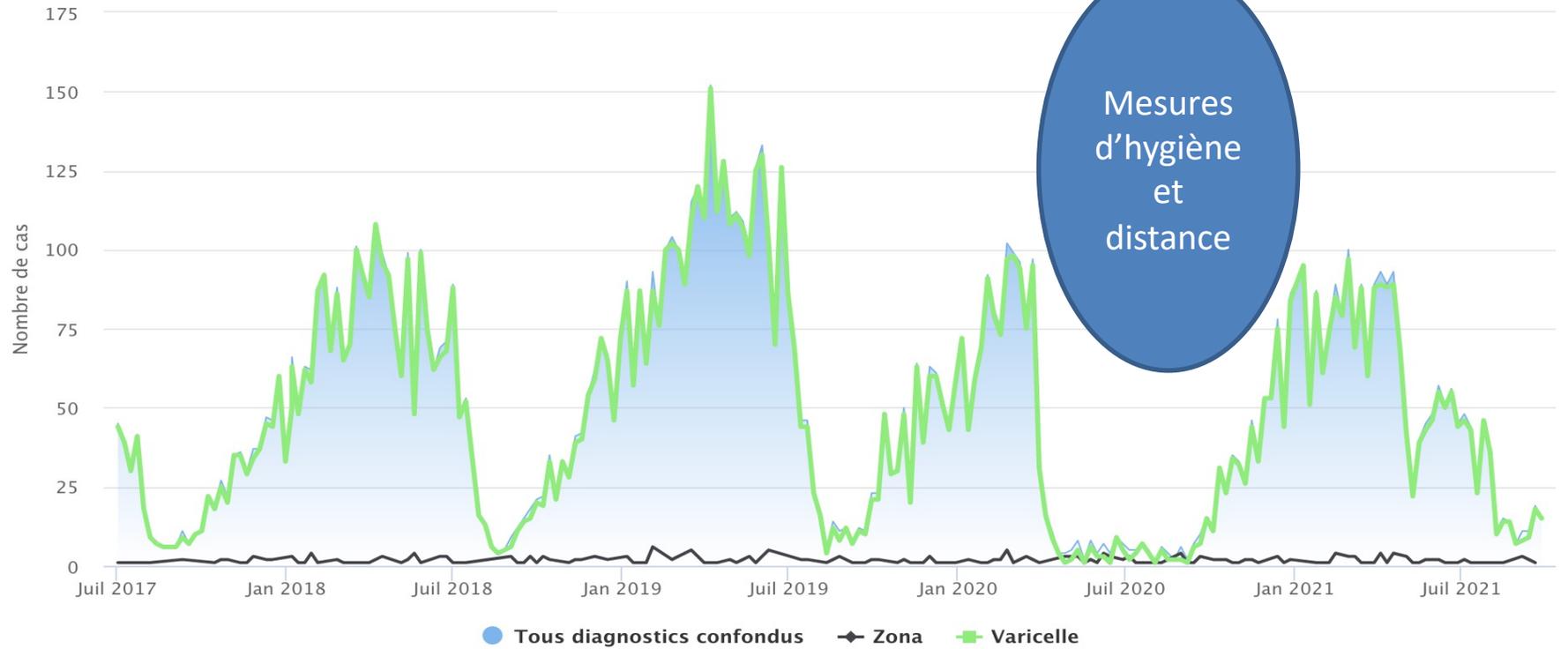


New Approach to the Surveillance of Pediatric Infectious Diseases From Ambulatory Pediatricians in the Digital Era

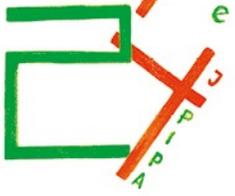
Robert Cohen, MD,*†‡§ Stéphane Béchet, MSc,† Nathalie Gelbert, MD,* Bruno Frandji, PhD,¶



Varicelle/Zona

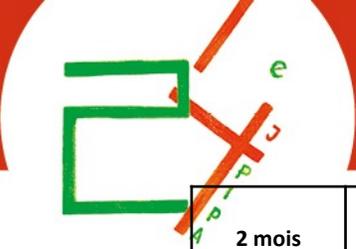


Pediatr Infect Dis J 2021 Mar 2 Updated



La vaccination contre la varicelle

- **Est efficace contre toutes les formes de varicelle**
- Entraîne une **forte réduction de l'incidence** de la maladie dans pays qui vaccinent
- Ne retarde pas l'âge de la maladie pour les autres
- **Est efficace contre le zona** chez les vaccinés
- N'augmente pas le risque de zona chez les autres
- **Permettrait de limiter l'ampleur de l'épidémie à venir**
(dette immunitaire, conséquence indirecte de la Covid-19)



MENINGO B chez le Nourrisson

2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	13 mois	16 mois	24 mois	6 ans	11 ans	15 ans	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans
--------	---------------	--------	---------------	---------	---------	----------------	---------	---------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Bexsero chez Nourrisson

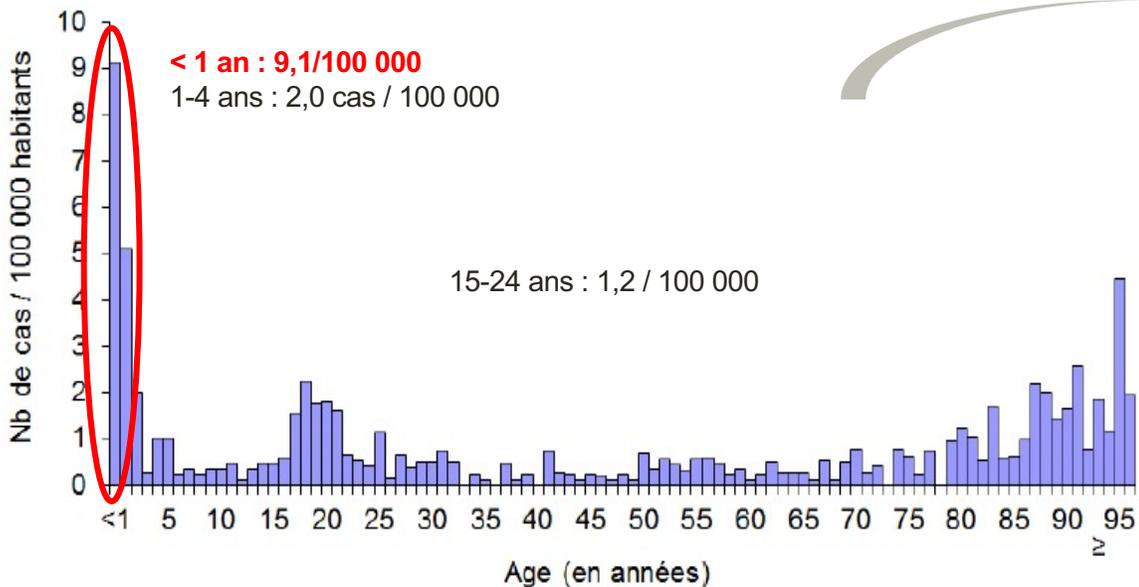
Intérêt:

SPF – Les infections invasives à méningocoque en France en 2019

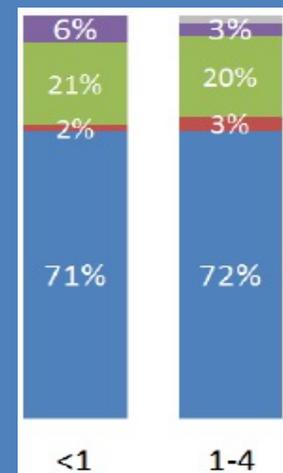
	IIM (tous sérogroupes)		IIM B		IIM C		IIM W		IIM Y	
	Nb de cas	Nb de décès	Nb de cas	Nb de décès	Nb de cas	Nb de décès	Nb de cas	Nb de décès	Nb de cas	Nb de décès
<1 an	65	6 (9%)	45	1 (2%)	1	-	13	4 (31%)	4	1
1-4 ans	62	4 (6%)	43	2 (5%)	2	-	12	2 (17%)	2	-

88 cas de B 3 cas de C 25 cas de W 6 cas de Y

Incidence des IIM selon l'âge



Focus chez les 0-4 ans



■ B ■ C ■ W ■ Y ■ Autre

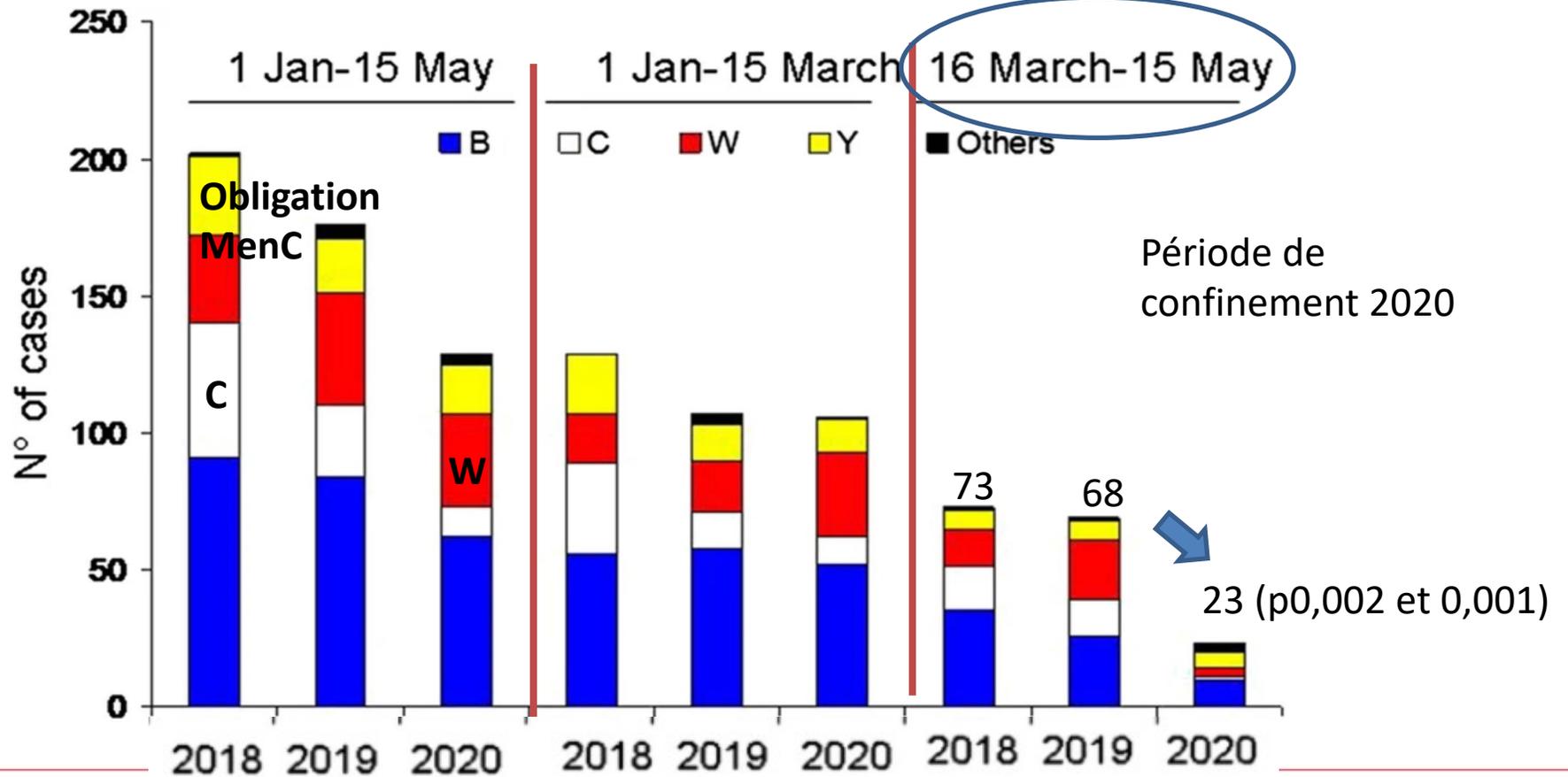
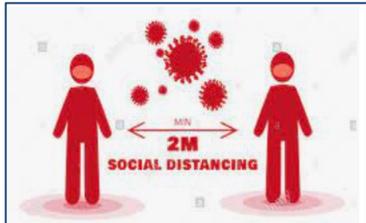
Séro groupe B : > 70% des cas

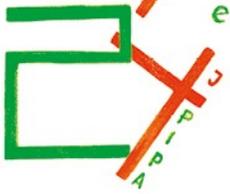
RESEARCH NOTE

Open Access

Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease

Muhammed-Kheir Taha* and Ala-Eddine Deghmane





Données en vraie vie de Bexsero: efficacité



Angleterre¹
Nourrissons NIP

Impact vaccin 75 %

Réduction 75% des cas (IC 64-85%)
Chez enfants éligibles à la vaccination
après 3 ans indépendamment du statut vaccinal



Italie²
Nourrissons NIP

Efficacité vaccinale > 90 %

EV en Toscane 93,6 %
(IC 55,4-99,1%)
EV en Vénétie 91%
(IC 59,9-97%)



Québec³
Campagne épidémique

Réduction d'incidence 96 %

Impact global de 86% de réduction de
risque d'IIM B à 4 ans (p=0,05)
2 mois-20 ans
49000 sujets
>1 dose



Portugal⁴
Age ≥2.4 mois et <18 ans

Efficacité vaccinale 79 %

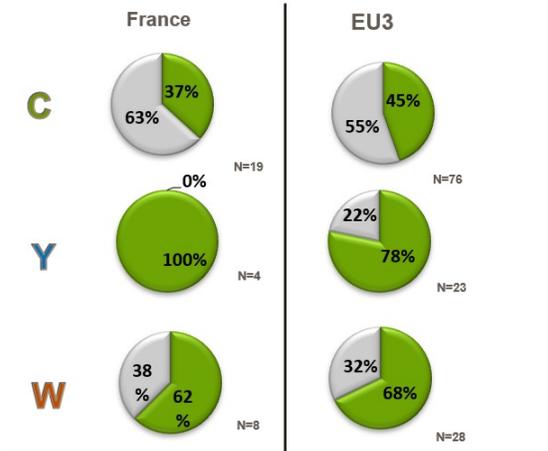
EV 79 % (IC 8-55 %)
>2 doses
0 séquelle chez vaccinés



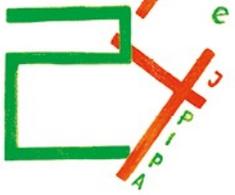
Australie⁵
Etude nationale Ac

Impact vaccin 71%

Impact 71 % (IC 15-90 %)
15-19 ans
28000 sujets /2 doses
Pas de cas chez ado vaccinés



Séroprotection de Bexsero sur les souches C, Y et W (6)
covered (hSBA \geq 8 and 4-fold rise with respect to baseline)

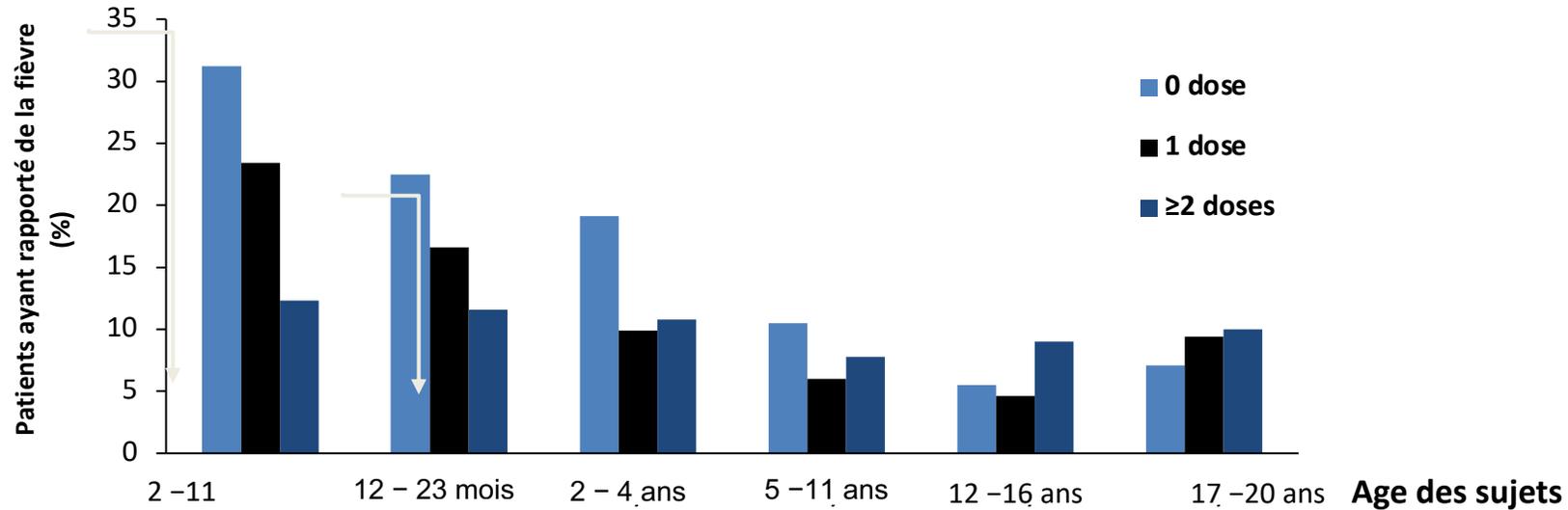


Tolérance → Réduction du risque de fièvre avec l'administration d'antipyrétique en prophylaxie chez les jeunes enfants

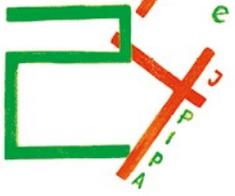


Prophylaxie par antipyrétique :

Chez les enfants <2 ans, l'administration d'un antipyrétique réduit la probabilité de fièvre dans les premières 48hrs ~ 50%



Impact des antipyrétiques en prophylaxie sur la fièvre 1 à 2 jours après la 1^{ère} dose (N=12 332)



Adolescent: Meningo ACWY ?

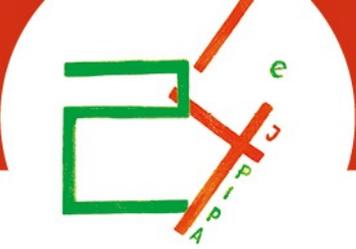
11 ans	15 ans	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans
--------	--------	--------	--------	--------	--------

MenC à 5 et 12 mois
Effet individuel plus effet collectif:

- Disparition chez le petit
- Réduction drastique chez le 1-14 ans

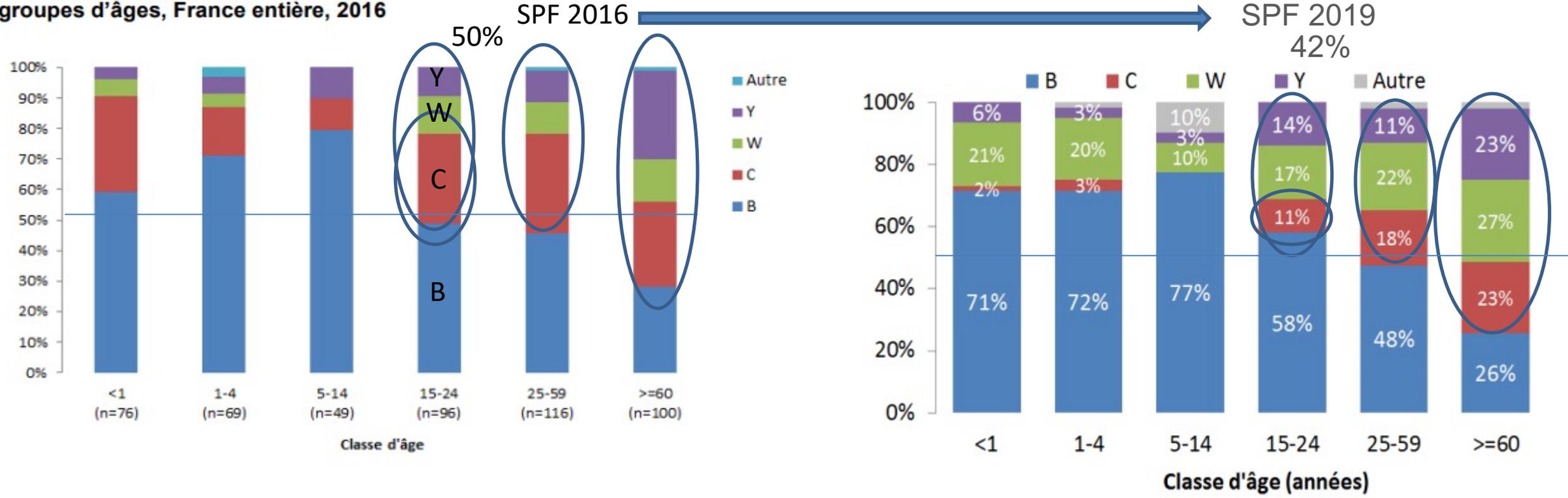


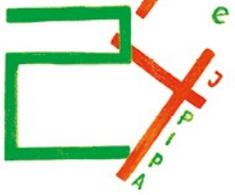
Figure 10 : Nombre de cas d'ILM C selon la classe d'âge, 2006-2019



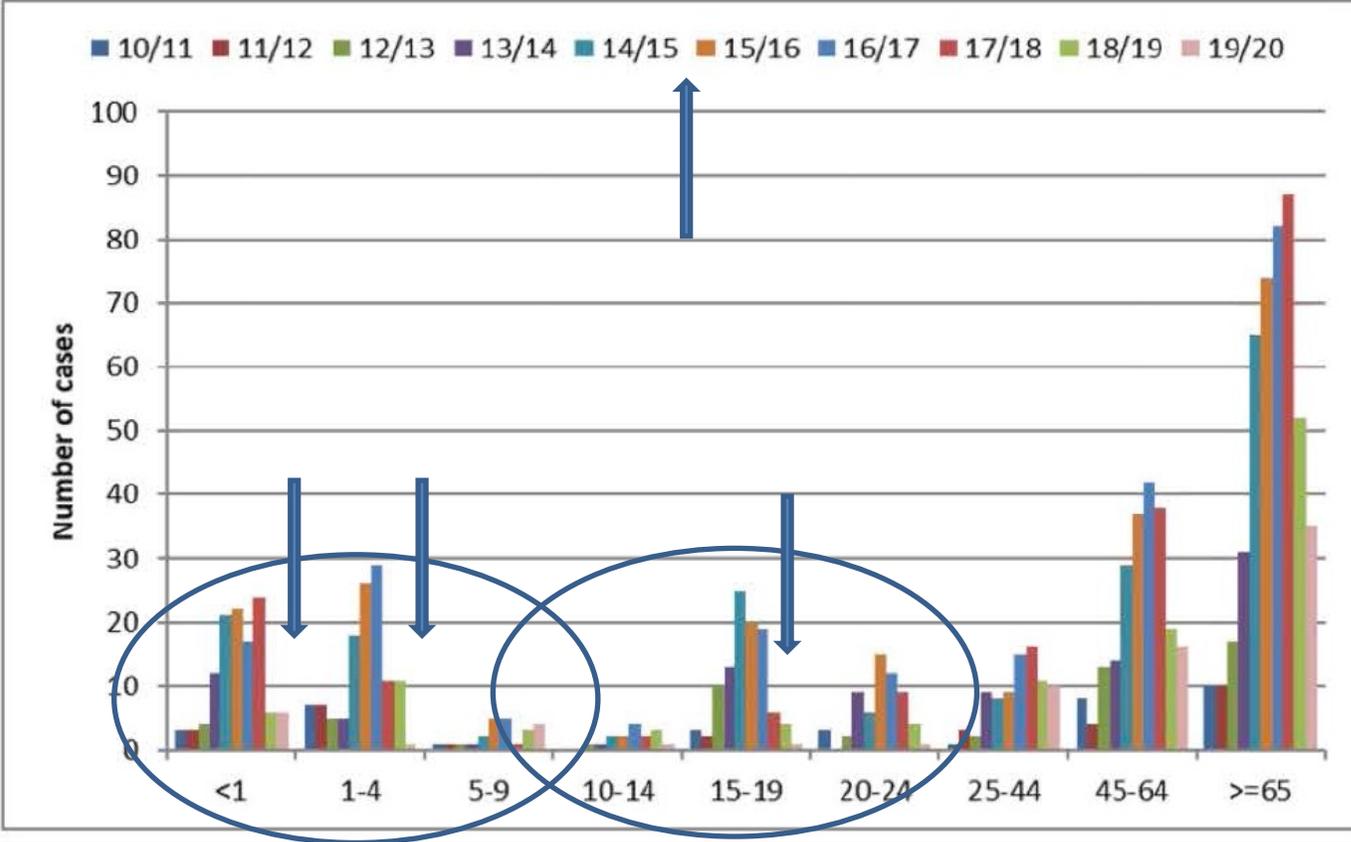
11 ans	15 ans	25 ans	45 ans	65 ans	75 ans
--------	--------	--------	--------	--------	--------

Figure 7 : Distribution des cas d'infections invasives à méningocoque par séro groupe et par groupes d'âges, France entière, 2016



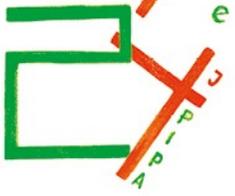


Expérience de l'Angleterre IIM-W



- Août 2015: remplacement du Menc à 13-14 ans par MenACWY avec rattrapage jusqu'à 25 ans
- CV à 13-14 ans, 2019: 88%
- Rattrapage 19-20 ans: 40,8%

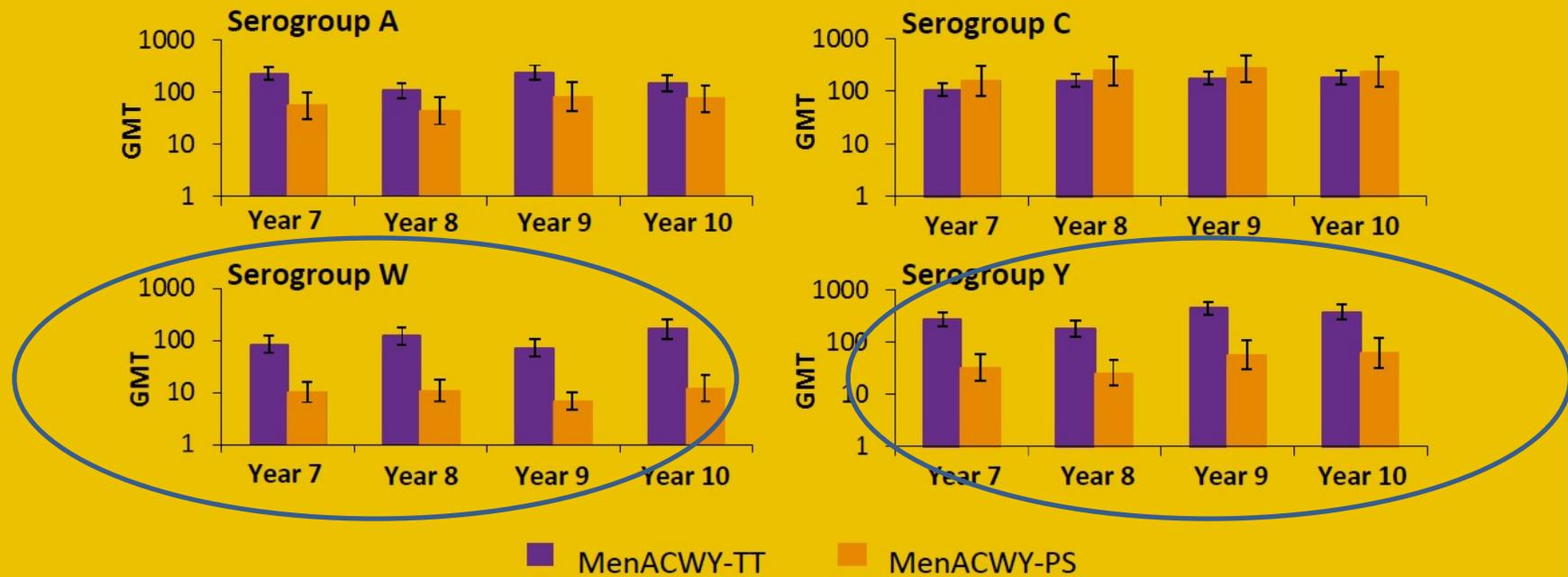
De 2015/16 à 2019/20:
Réduction des cas de MenW
tous âges confondus (protection directe
et indirecte)¹⁻²



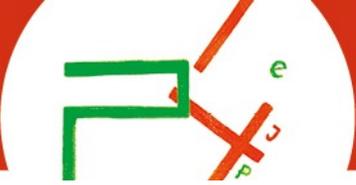
Men ACWY: durée d'action

Antibody Persistence Phase: rSBA GMTs Were Generally Higher With MenACWY-TT vs MenACWY-PS Adapted ATP Cohort

ESPID 2019



ATP=according to protocol; GMT=geometric mean titre; MenACWY-TT=quadrivalent meningococcal ACWY polysaccharide conjugate vaccine using tetanus toxoid as a carrier protein; MenACWY-PS=quadrivalent polysaccharide vaccine.



Adolescent : GARDASIL universel



ADOLESCENT GARDASIL9: VACCINATION UNIVERSELLE F/G EFFICACITE

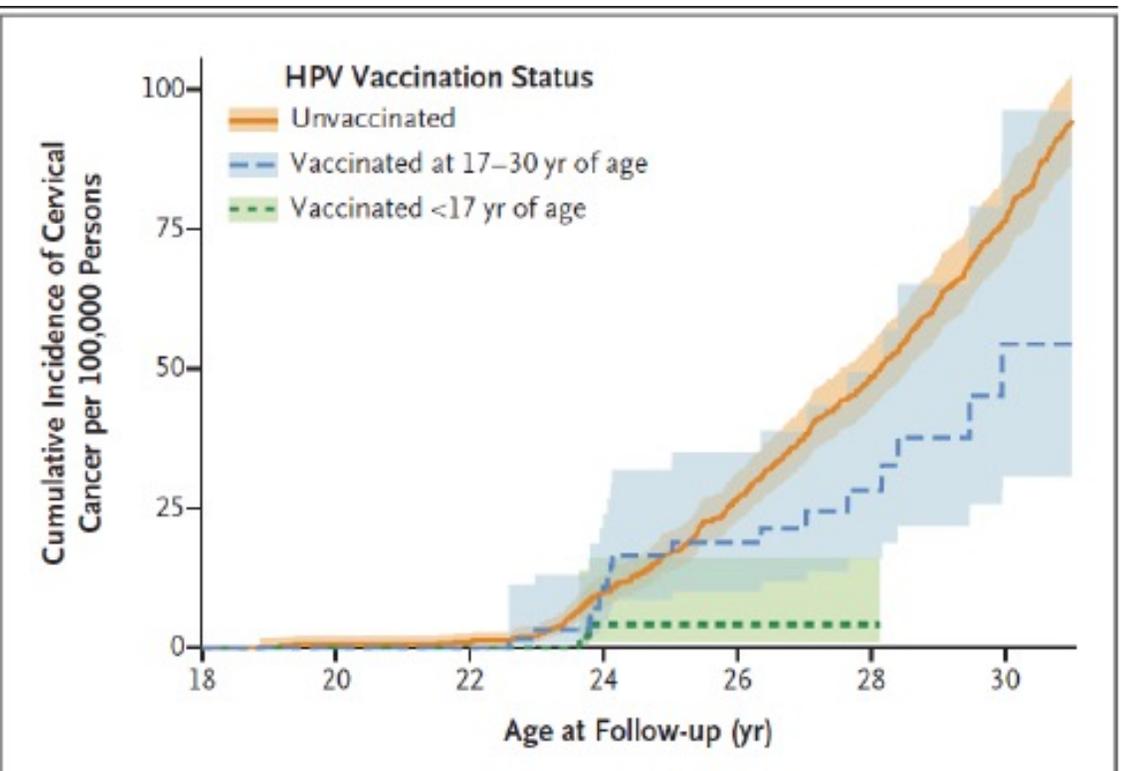
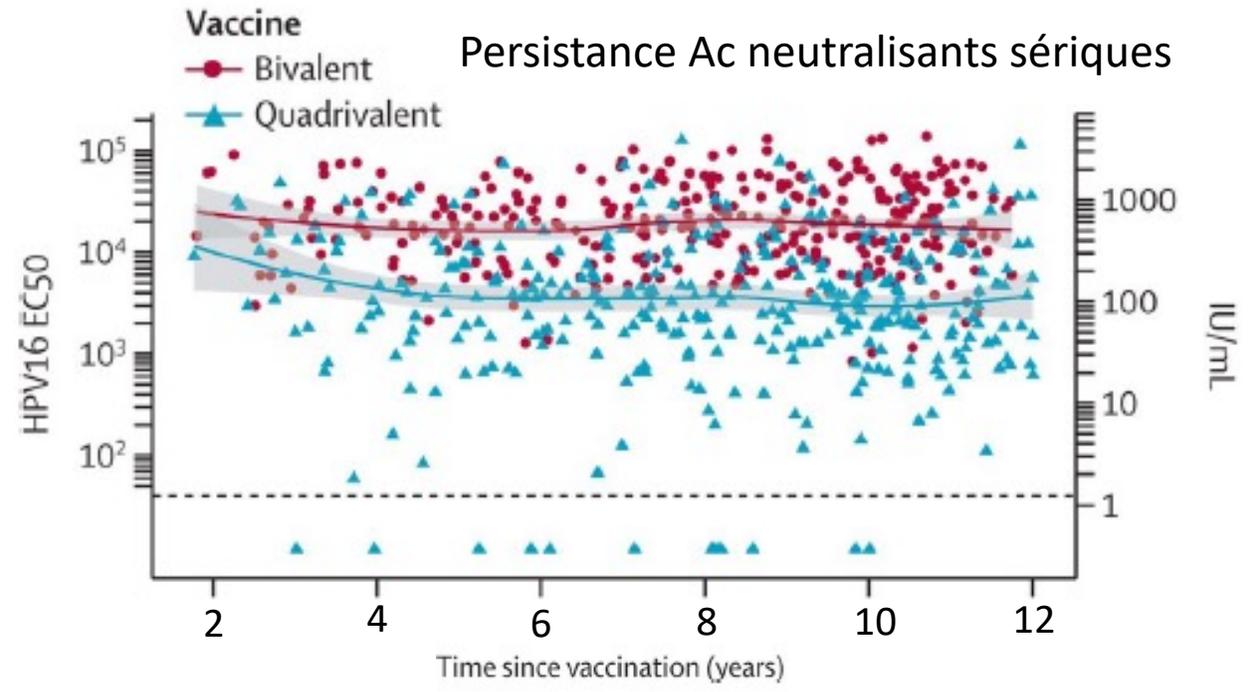
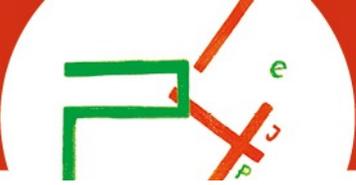


Figure 2. Cumulative Incidence of Invasive Cervical Cancer According to HPV Vaccination Status.

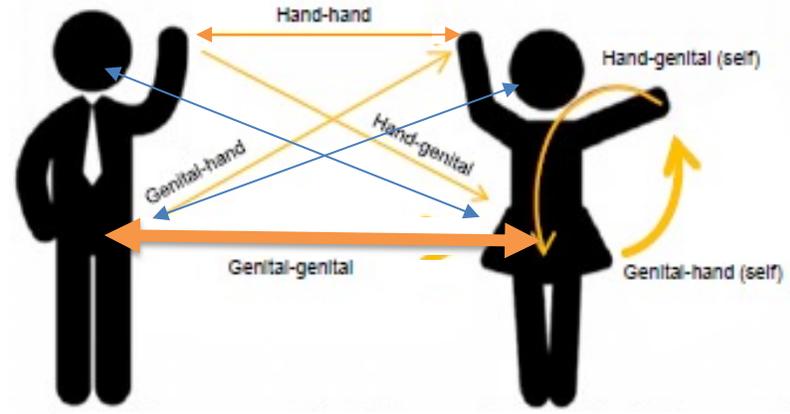
Lei J et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. doi: 10.1056/NEJMoa1917338.



Mariz FC et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Infect Dis.* 2021 Oct;21(10):1458-1468. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30873-2. Epub 2021 May 31. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug;21(8):e208.



Intérêt: les MST se font à deux (plus ou moins)



Transmission des HPV : principalement par les voies génitales (1)

Hommes:

Augmenter la couverture vaccinale et l'efficacité collective

Infection anale : HPV et AIN communs chez les HSH surtout si VIH+

Exposition précoce, Âge orientation sexuelle ? : Importance de la vaccination avant début de l'activité sexuelle avec rattrapage jusqu'à 26 ans pour les HSH

Cancer oropharyngé (COP): 1/3 = HPV (HPV16 > 90 %) (3). Hommes:

Prévalence 3 à 5 fois plus élevée d'infections ORL

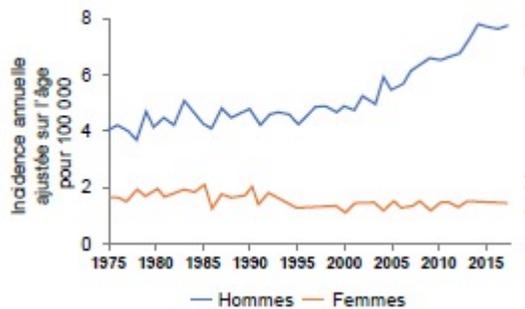
Incidence 4 à 5 fois plus élevée de cancers ORL que les femmes.

Pas de dépistage possible

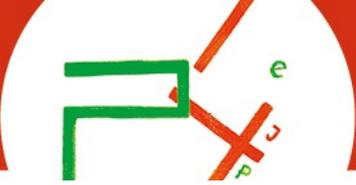
Risque de COP augmenté chez les conjoints de femmes traitées pour un cancer HPV anogénital (4)

La vaccination des femmes diminue le risque de transmission des HPV aux partenaires masculins (2)

OPC : incidence par sexe



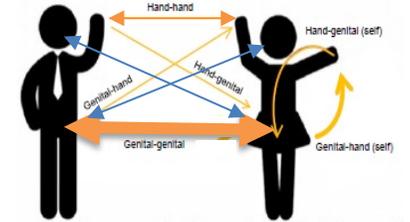
1, Malagon Tet al. Hand-to-genital and genital-to-genital transmission of HPV between male and female sexual partners (HITCH): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;19(3):317-26. 2. Wissing MD et al. Vaccination of young women decreases HPV transmission in heterosexual couples: findings from the HITCH cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28(11):1825-34. 3. Gillison M et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012; ;307(7):693-703. 4. US OPC incidence SEER, 1975-2019. 4 EUROGIN 2021 -D'après Hemminki K, session HN01, actualisée



Adolescent : GARDASIL universel



Prévention de l'infection HPV persistante de la sphère ORL chez les Hommes: indication aux USA (pas en France)

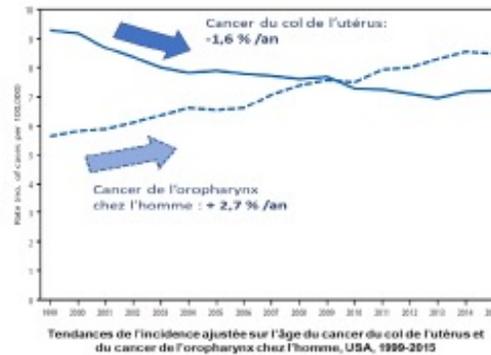


Rationnel?

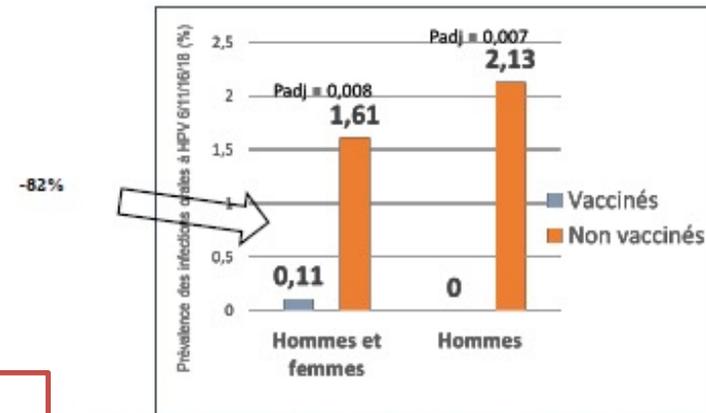
Spécificités de l'épidémiologie locale, cancers des VADS

Fraction attribuable au HPV élevée: oropharynx ~70%

Augmentation importante récente



Données en faveur du bénéfice de la vaccination HPV



Prévalence des infections orales – types couverts par la vaccination - parmi des américains de 18 à 33 ans entre 2011 et 2014 (d'après [2])

1^{er} cancer HPV induit aux US, avant le cancer du col



Coqueluche

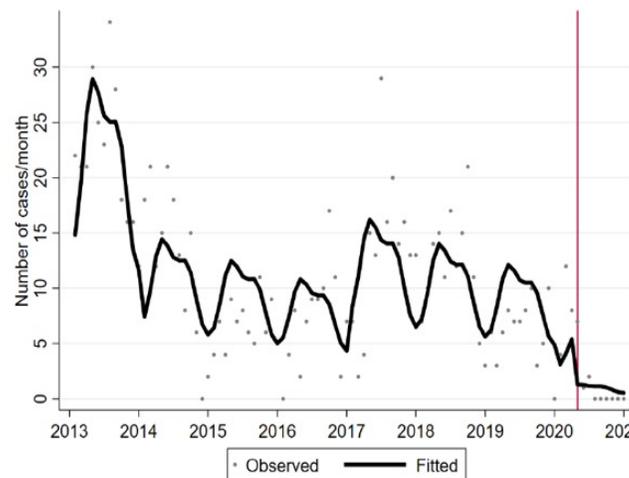
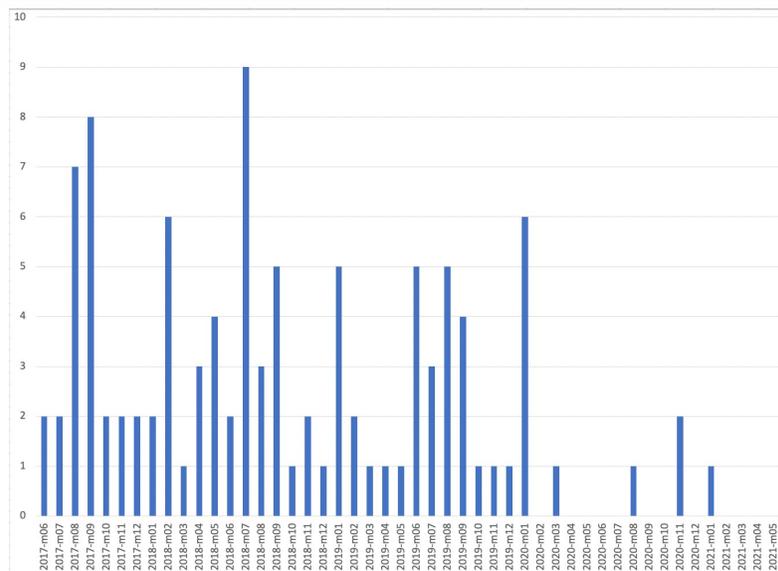


↘ ↘ ↘ des coqueluches
> 80 %

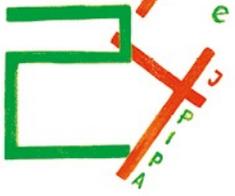
PARI

RENACOQ

Risque d'effet rebond lié
à la dette immunitaire ??



Matczak S et al.
MEDRXIV July 2021

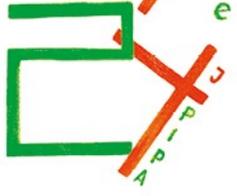


Coqueluche



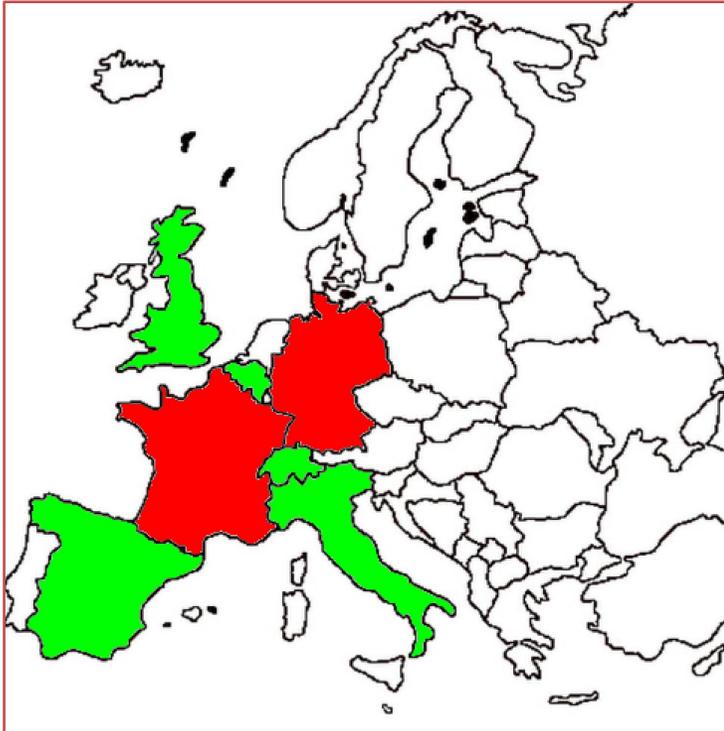
- La coqueluche n'est pas une maladie «obligatoire »
- Forte diminution d'incidence depuis l'introduction des rappels vaccinaux
- Mais couvertures vaccinales insuffisantes
 - persistance de circulation
- Pas de risque de complications graves chez les adultes et les enfants âgés de plus de 6 mois, mais des complications graves sont observées chez les nourrissons et les personnes âgées.
 - Mais une épidémie est observée en France chez le nourrisson
- Retard particulièrement préjudiciable pour les < 3 mois chez qui la coqueluche peut être d'évolution gravissime (coqueluche maligne)

Importance de la mise en place (en plus du cocooning) de la vaccination pendant le 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de grossesse



Vaccin coqueluche pendant la grossesse

Où en est la recommandation en France ?



- Vaccination coqueluche femme enceinte dans calendrier vaccinal
- Pas de vaccination coqueluche femme enceinte dans calendrier vaccinal

Demandeur : Direction générale de la santé

Objectif : Evaluer la pertinence d'une vaccination contre la coqueluche chez la femme enceinte et ainsi la pertinence d'une révision de la stratégie vaccinale contre la coqueluche appliquée jusqu'alors en France.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

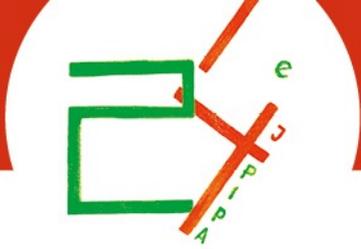
Feuille de route

Recommandation vaccinale contre la coqueluche chez la femme enceinte

La feuille de route vise à proposer au Collège une orientation méthodologique pour répondre à une demande d'évaluation inscrite au programme de travail de la HAS. Cette proposition est fondée sur une analyse préliminaire (sur la base d'une faisabilité lorsqu'elle a eu lieu : demandes issues des organismes professionnels ou des institutionnels) ; elle est donc établie avant toute recherche documentaire structurée. Cette orientation sera à confirmer lors du démarrage de l'évaluation (phase de cadrage le cas échéant)

Commission technique des vaccinations (CTV) : 4 juin 2019

Collège d'orientation et d'information : 18 juillet 2019



Vaccination des femmes enceintes

	V. Coq acell	IC 95%
Décès < 3 m	97 %	81-100 %
Hospitalisation < 3 m	89 %	86-91 %
< 1 an	69%	44-84%
Dernière semaine & cocooning	25%	0-65%
Grossesse antérieure	44%	19-75 %

Vaccination nourrissons - enfants

V. Coq acell	V. Coq entiers	Etudes
78%	93 %	Erlangen
90%	98 %	Mainz
93%	96%	Munich
74 %	92%	Sénégal

La vaccination de la femme enceinte par des vaccins Coq acellulaires protège aussi bien les nourrissons de < 4 mois que ces mêmes vaccins après...

Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review

Sabine Vygen-Bonnet^{1*}, Wiebke Hellenbrand¹, Edeltraut Garbe², Rüdiger von Kries³, Christian Bogdan^{4,5}, Ulrich Heininger⁶, Marianne Röbl-Mathieu^{7,8} and Thomas Harder¹

Méta-analyse Efficacité / tolérance

- 14 études tolérance: **1.4 million femmes enceintes**
- 8 études efficacité): 855 546 couples mère-enfant

Pas de différence de tolérance entre groupes vaccinés et non vaccinés

Sauf fièvre et chorioamniotite (RR 1,2)

→ 3 études retrouvant un risque augmenté de chorioamniotite chez les vaccinées

→ mais aucun risque majoré de complications (prématurité ou NICU)

Prévention de la coqueluche chez le NRS:

Efficacité vaccinale

- contre la **maladie = 69 à 91%**
- contre **l'hospitalisation pour coqueluche = 91 à 94%**
- contre le **décès par coqueluche = 95%**

BMC infectious Diseases 2020;20:136