

# Actualités vaccinales 2017

J. Gaudelus, service de pédiatrie,  
CHU Jean-Verdier, Bondy, université Paris-XIII

## INFECTIOLOGIE



Concertation citoyenne sur la vaccination... Le comité d'orientation a rendu son rapport de conclusions le 30 novembre 2016 et depuis... silence assourdissant. Il va cependant falloir trancher. Le Conseil d'Etat a demandé au ministère de se mettre en conformité avec la loi. Puisque seuls les vaccins diphtérie, tétanos et poliomyélite sont obligatoires dans l'immédiat, il y a théoriquement trois possibilités : importer ou produire un vaccin DTP (dans un délai de six mois), ce qui n'apparaît guère possible ; lever l'obligation vaccinale ; étendre l'obligation aux autres vaccins effectués jusqu'à deux ans. Cette troisième possibilité était celle retenue par le comité d'orientation, qui proposait d'étendre l'obligation jusqu'à ce que la confiance en la vaccination revienne et qu'elle puisse alors être levée. Cette proposition est soutenue par trente sociétés savantes, l'Académie de médecine et l'Académie de pharmacie. L'absence de décision n'a pas empêché la vaccination d'évoluer, nécessitant des adaptations et des recommandations nouvelles parues dans le calendrier vaccinal 2017. Les principales modifications concernent :

- l'ajout d'une dose à l'âge de 5 mois dans le cadre de la vaccination contre le méningocoque C ;
- l'optimisation de l'âge de la vaccination par le BCG pour les enfants à risque (ils seront vaccinés entre 1 et 2 mois) et la suppression de l>IDR prévacinale avant l'âge de 6 ans ;
- la gestion de la pénurie de vaccin hépatite B adulte et la définition des priorités ;
- la simplification du schéma vaccinal pour la vaccination contre le pneumocoque des populations à risque au-delà de 5 ans et chez l'adulte ;
- le remplacement du Gardasil® quadrivalent par le Gardasil® nonavalent dès qu'il sera disponible, en principe à l'automne 2017.

### NOUVELLES RECOMMANDATIONS RELATIVES À LA VACCINATION CONTRE LE MÉNINGOCOQUE C [1]

#### LA POLITIQUE VACCINALE MISE EN PLACE EN FRANCE CONTRE LE MÉNINGOCOQUE C EST UN ÉCHEC

En 2009, le Haut Conseil de santé publique (HCSP) a recommandé la vac-

nation systématique des nourrissons âgés de 12 à 24 mois par une seule dose d'un vaccin méningococcique C conjugué [1]. Durant la mise en place de cette stratégie, il était recommandé de « rattraper », donc d'étendre la vaccination aux sujets de 2 à 24 ans révolus avec le même schéma vaccinal. L'objectif de cette stratégie était de mettre en place rapidement une immunité de groupe, afin de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an, pour lesquels l'incidence des infections méningococciques invasives (IIM) de sérotype C était la plus élevée. Cette stratégie a

Figure 1  
Taux de notifications annuels des infections invasives à méningocoque de séro-groupe C par groupes d'âge (déclaration obligatoire, Santé publique France) [1]

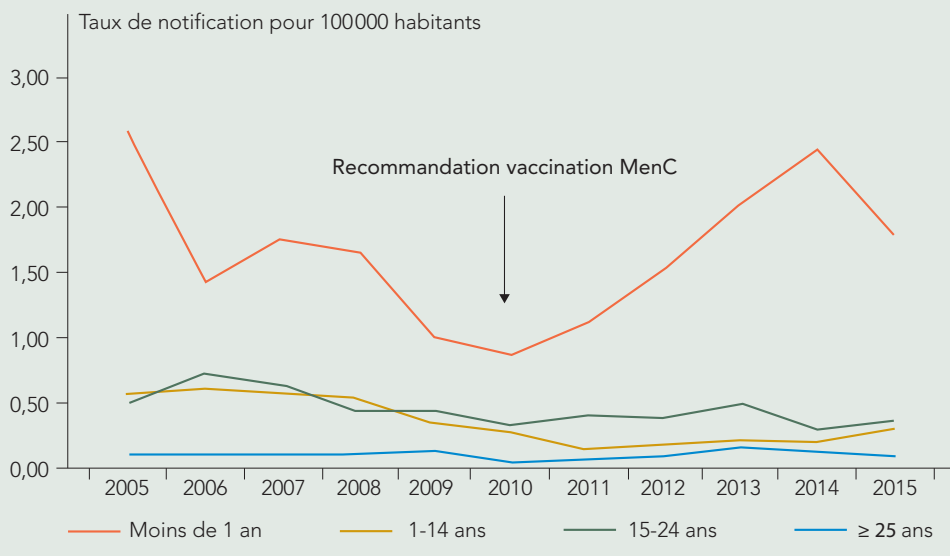
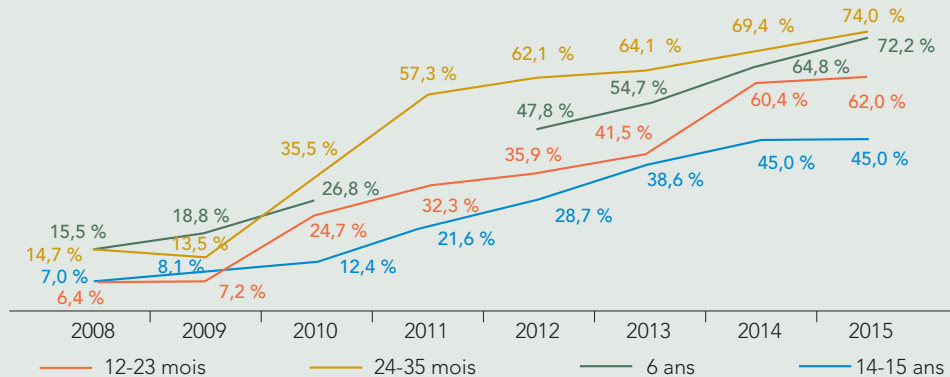


Tableau I  
Estimation de la couverture vaccinale méningococcique C conjuguée en France : données de remboursements par groupe d'âge (échantillon généraliste des bénéficiaires) [2]

Age	24 mois	3-9 ans	10-14 ans	15-19 ans	20-24 ans
au 31/12/2011	48,0 %	29,2 %	14,9 %	8,6 %	1,7 %
au 31/12/2012	54,1 %	36,8 %	20,6 %	13,3 %	2,8 %
au 31/12/2013	56,4 %	46,2 %	24,8 %	17,0 %	4,0 %
au 31/12/2014	64,0 %	53,6 %	28,7 %	20,5 %	5,4 %
au 31/12/2015	69,8 %	59,8 %	31,9 %	23,0 %	6,6 %

Figure 2  
Evolution de la couverture vaccinale Méningite C



démonstré son efficacité aux Pays-Bas, qui avaient fait le choix de ce schéma vaccinal avec un rattrapage jusqu'à 18 ans révolus.

L'obtention rapide d'une couverture vaccinale élevée conditionne l'efficacité de ce programme de vaccination.

Entre 2010 et 2015, le nombre annuel de cas d'IIM déclarés a varié entre 426 et 583. Le taux d'incidence moyen était de 0,80 pour 100 000 habitants (après correction de la sous-notification). Les sérogroupes les plus fréquents étaient les sérogroupes B (64 %), C (22 %), Y (9 %) et W (5 %). Le nombre annuel de cas d'IIM C déclarés a varié entre 82 et 145. Le taux d'incidence, corrigé de la sous-notification, a augmenté entre 2010 et 2013 (de 0,14 à 0,24/100 000 habitants) et a diminué ensuite pour atteindre 0,19/100 000 en 2015.

L'analyse des IIM C par groupe d'âge post-introduction du vaccin montre une augmentation significative du taux des notifications chez les enfants âgés de moins de 1 an (de 0,88/100 000 en 2010 à 2,43 en 2014) et chez les 25 ans et plus (de 0,04/100 000 en 2010 à 0,15 en 2013) (figure 1) [1].

Au total, les données de surveillance depuis 2010 ne montrent pas d'impact significatif et similaire à celui qui a été observé au Royaume-Uni et aux Pays-Bas.

L'incidence des IIM C reste donc élevée en France, en particulier dans la tranche d'âge des nourrissons âgés de moins de 1 an, témoignant de l'absence de mise en place d'une immunité de groupe. Pendant ces six années de surveillance (2010-2015), on dénombre 77 cas d'IIM C chez les nourrissons de moins de 1 an, dont 28 (36 %) cas de purpura fulminans et 8 (10,4 %) décès. La couverture vaccinale (CV) méningococcique C conjuguée est estimée par l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) du système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (Sniiram) (tableau I) [2]. Si la CV a lentement progressé entre 2011 et 2015 chez les nourrissons âgés de 12 à 24 mois, les tranches d'âge plus âgées concernées par la stratégie, notamment les adolescents et les adultes jeunes,

gardent des taux de couverture très insuffisants. Ces données sont corroborées par celles de l'enquête Vaccinoscopie (figure 2).

Force est de constater que la mise en place de la politique vaccinale est un échec, dû avant tout à une insuffisance de la CV, tout particulièrement chez l'adolescent et l'adulte jeune. L'explication tient en grande partie à l'absence de communication institutionnelle accompagnant le lancement de la stratégie recommandée par le HCSP en 2009. L'insuffisance de la vaccination a conduit, entre 2011 et 2015, à la survenue de 263 cas d'IIM C chez des personnes âgées de 1 an à 24 ans, dont 255 n'étaient pas vaccinées avec un vaccin conjugué contre le méningocoque C et parmi lesquelles 25 décès ont été rapportés. L'absence d'immunité de groupe empêche par ailleurs d'être efficace chez les moins de 1 an.

### **DURÉE DE PROTECTION CONFÉRÉE PAR LES VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES CONJUGUÉS MONOVALENTS C ET TÉTRAVALENTS ACWY**

En l'absence d'immunité de groupe, la protection individuelle conférée par les vaccins méningococciques repose essentiellement sur les taux d'anticorps (AC) bactéricides circulants. La surveillance des taux résiduels d'AC bactéricides après vaccination permet d'estimer la durée de protection de la population.

Depuis les premières études anglaises, il est apparu que les anticorps bactéricides postvaccinaux diminuaient avec le temps en l'absence de rappel. Un des facteurs de la durée de séroprotection est l'âge de la primovaccination.

Dans l'étude de Trotter et al., plus de 70 % des sujets vaccinés en rattrapage entre 5 et 18 ans avaient, cinq ans plus tard, des titres d'AC protecteurs, alors que 40 % seulement des sujets vaccinés avant l'âge de 5 ans en avaient [3].

Une autre étude, australienne, vient confirmer ce fait : sur une cohorte de 240 enfants ayant reçu un schéma à une dose entre les âges de 2 et 8 ans et sui-

vis jusqu'à l'adolescence, 75 % des sujets vaccinés à 7 ans ont encore des AC protecteurs contre seulement 22 % de ceux qui ont été vaccinés à 2 ans [4].

La persistance des AC après vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACWY a été également étudiée. Chez le nourrisson, après une dose de vaccin tétravalent conjugué à l'anatoxine tétanique (Men ACWY-TT) entre 1 et 2 ans, un taux séroprotecteur est retrouvé à l'âge de 4 ans pour les sérogroupes A, C, W et Y chez respectivement 74,1 %, 40,4 %, 49,3 % et 58,2 % des sujets [5].

Un effet rappel est observé après une dose additionnelle administrée à 4 ans : un an plus tard, plus de 97 % des sujets sont encore séroprotégés contre chacun des quatre sérogroupes.

Une autre étude récente, effectuée chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune, montre que, cinq ans après une primovaccination par une dose de Men ACWY-TT administrée chez des sujets de 10 à 25 ans, plus de 79 % des sujets vaccinés ont encore des AC protecteurs vis-à-vis des sérogroupes C, W et Y, mais que seulement 37 % des sujets demeurent séroprotégés vis-à-vis du séro-groupe A [6].

Au total, en l'absence de rappel vaccinal, les taux d'AC diminuent rapidement avec le temps, ce d'autant que le sujet a reçu sa primovaccination tôt dans l'enfance (avant l'âge de 5 ans). La pratique d'un rappel apparaît donc nécessaire lorsqu'une immunité de groupe n'a pas été établie. Les Pays-Bas, qui ont un recul de plus de dix années d'application efficace d'une stratégie identique à celle de la France, n'ont pas à ce jour, du fait d'une excellente couverture vaccinale (supérieure à 90 %) et donc d'une excellente immunité de groupe, recommandé de rappel à l'adolescence.

Dans son avis du 9 décembre 2016, l'HCSP ne recommande pas d'effectuer un rappel à l'adolescence compte tenu des données épidémiologiques actuelles et en particulier des données de suivi des échecs vaccinaux [2] : sur 14 échecs au Québec, aucun n'est survenu chez l'adolescent ; sur 125 échecs en

Espagne, « très peu » ont été relevés après l'âge de 10 ans ; en France, sur 8 échecs (dont 7 enfants vaccinés entre 12 et 23 mois), 5 concernaient des enfants de 1 à 4 ans et 3 des enfants de 5 à 9 ans. Ces cas n'auraient donc pas été prévenus par un rappel vaccinal à l'adolescence.

Ces arguments sont cependant très discutables. D'abord, en raison du peu de recul des données : compte tenu des recommandations vaccinales, les plus de 10 ans vaccinés sont peu nombreux. Ensuite, à cet âge et avant le deuxième pic qui survient à l'adolescence et chez l'adulte jeune, les taux d'incidence en population non vaccinée sont faibles. Enfin, en Espagne en particulier, il ne peut être exclu qu'une immunité de groupe se soit installée. De plus, sur le plan éthique, il apparaît difficile de savoir que la majorité des enfants vaccinés avant 5 ans n'ont plus d'AC protecteurs avant l'apparition du second pic de la maladie, alors qu'il n'existe pas d'immunité de groupe susceptible de les protéger, et de ne pas leur proposer un rappel permettant leur protection.

Pour toutes ces raisons, Infovac et le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) de la Société française de pédiatrie continuent à préconiser un rappel à l'adolescence par un vaccin méningococcique conjugué, le problème étant le choix du vaccin compte tenu des variations des données épidémiologiques récentes dans le monde. Depuis 2015, du fait de l'augmentation de la fréquence de la responsabilité d'une souche W et de sa gravité, les Britanniques ont introduit chez les adolescents-adultes jeunes un rappel par un vaccin méningococcique tétravalent conjugué. Cette souche est apparentée à celle qui a circulé dans la région de Dijon.

### **SCHÉMA DE PRIMOVACCINATION RÉDUIT DU NOURRISSON**

Deux vaccins méningococciques conjugués monovalents sont actuellement commercialisés en France : Menjugate® (GlaxoSmithKline), conjugué à la protéine CRM 197, et Neisvac®<sup>®</sup>, conjugué à

Tableau II  
Pourcentage de séropositivité (hSBA  $\geq$  1:5) (n = 250 à 270/groupe)

Schéma de primovaccination	4 mois	6 mois	2 et 4 mois
Post primovaccination	99,6 % (98,3-100)	99,2 % (97,6-99,9)	99,0 % (98,1-100)
Pré-rappel	78 % (73,4-82,2)	90,7 % (87,2-93,5)	67,8 % (62,5-72,7)
Post-rappel	98,9 % (97,1-99,7)	99,6 % (98,2-100)	99,6 % (98,1-100)

l'anatoxine tétanique (Pfizer). Tous deux ont obtenu leur AMM initiale selon des schémas identiques qui sont :

- chez les nourrissons entre 2 mois et 12 mois : primovaccination à deux doses (séparées par un intervalle d'au moins deux mois) suivie d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie ;
- chez les nourrissons de plus de 1 an, les enfants, les adolescents et les adultes : une dose unique de 0,5 ml.

Deux études récentes ont contribué à faire évoluer le schéma de primovaccination :

- la première étude a comparé l'immunogénicité de Neisvac<sup>®</sup> en deux schémas réduits à une dose (soit à 4 mois, soit à 6 mois) au schéma qui comporte deux doses (l'une à 2 mois, l'autre à 4 mois). Les trois schémas ont obtenu des taux de séroprotection similaires et très élevés (supérieurs à 99 %) un mois après la fin de la primovaccination. En pré-rappel à 12 mois, les taux de séroprotection des schémas réduits à une dose étaient comparables (4 mois) ou plus élevés (6 mois) que celui obtenu avec le schéma classique à deux doses (à 2 et 4 mois). Un mois après le rappel effectué à 12-13 mois, les taux de séroprotection étaient très élevés (supérieurs à 98 %) et comparables quels que soient les schémas (tableau II). Le schéma qui obtient la moyenne géométrique des titres bactéricides la plus élevée est le schéma une dose à 4 mois [2] ;
- la seconde étude a comparé l'immunogénicité de Neisvac<sup>®</sup> et de Menjugate<sup>®</sup> en un schéma de primovaccination réduit à une seule dose au schéma en

deux doses. Un mois après la primovaccination, les deux vaccins obtenaient des taux de séroprotection élevés, comparables à celui obtenu avec le schéma de référence à deux doses. Un mois après le rappel de 12 mois, les deux vaccins obtenaient également des taux de séroprotection élevés comparables à celui obtenu avec le schéma à deux doses. Les taux de séroprotection et les moyennes géométriques des titres bactéricides résiduels mesurés plus tardivement, à l'âge de 24 mois, étaient plus élevés après un schéma à une dose avec Neisvac<sup>®</sup> qu'après les schémas à une et deux doses avec Menjugate<sup>®</sup> [2]. Ces résultats ont justifié l'obtention en 2015 d'une extension de l'AMM pour le vaccin Neisvac<sup>®</sup>, autorisant son utilisation suivant un schéma de primovaccination à une seule dose chez le jeune nourrisson à partir de l'âge de 4 mois, suivie d'un rappel à 12 mois.

### CONCLUSIONS DU HCSP

Compte tenu de l'ensemble de ces données, le HCSP :

- rappelle l'impérieuse nécessité d'augmenter la couverture vaccinale méningococcique C conjuguée de l'ensemble de la population ciblée par les recommandations 2010 ;
- insiste sur l'importance de la vaccination des adolescents (11-13 ans) et des jeunes adultes (14-24 ans) ;
- compte tenu des données épidémiologiques actuelles n'envisage pas dans l'immédiat de mettre en place un rappel à l'adolescence des sujets vaccinés à l'âge du nourrisson. Cette position pour-

ra être réévaluée en fonction de l'évolution de l'épidémiologie ;

en attendant la mise en place d'une immunité de groupe susceptible de protéger les jeunes nourrissons de moins de 1 an, qui sont les plus à risque de contracter une IIM C en France, le HCSP recommande de façon transitoire la vaccination des nourrissons dès la première année de vie selon un schéma à une seule dose de primovaccination à 5 mois avec le vaccin MenCC-TT (Neisvac<sup>®</sup>) suivie d'un rappel à 12 mois en conformité avec son AMM ;

par ailleurs, le HCSP recommande qu'une vaccination de rappel tétravalente ACWY conjuguée soit effectuée tous les cinq ans chez les sujets à risque élevé et durable d'IIM tels qu'ils ont été définis dans ses avis antérieurs.

### ÂGE DU BCG ET DE L'IDR PRÉ-VACCINALE SYSTEMATIQUE

Le HCSP a été saisi par le directeur général de la Santé concernant :

- l'opportunité de décaler l'âge de la vaccination par le BCG, afin de réduire le risque d'infections gravissimes par le BCG (bécégites généralisées) chez des enfants porteurs d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) non encore diagnostiqué ;
- la pertinence de pratiquer une IDR à la tuberculine préalablement à la vaccination.

Rappelons que, jusqu'ici, le BCG était fortement recommandé pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose dès la naissance. Les facteurs de risque sont bien précisés et ne changent pas. Ce sont :

- les enfants nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- les enfants dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- les enfants devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- les enfants ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;

□ les enfants résidant en Ile-de-France, en Guyane ou à Mayotte ;  
□ les enfants dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition tuberculeuse, notamment vivant dans des conditions de logement défavorables, ou socio-économiques défavorables ou précaires, ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence de la tuberculose selon les estimations de l'OMS n'ont pas changé, en dehors de la Hongrie, qui, d'après les dernières données fournies par l'ECDC, ne fait plus partie des pays à forte incidence : taux de déclarations de 9,2/100 000 en 2014 et de 8,6/100 000 en 2015.

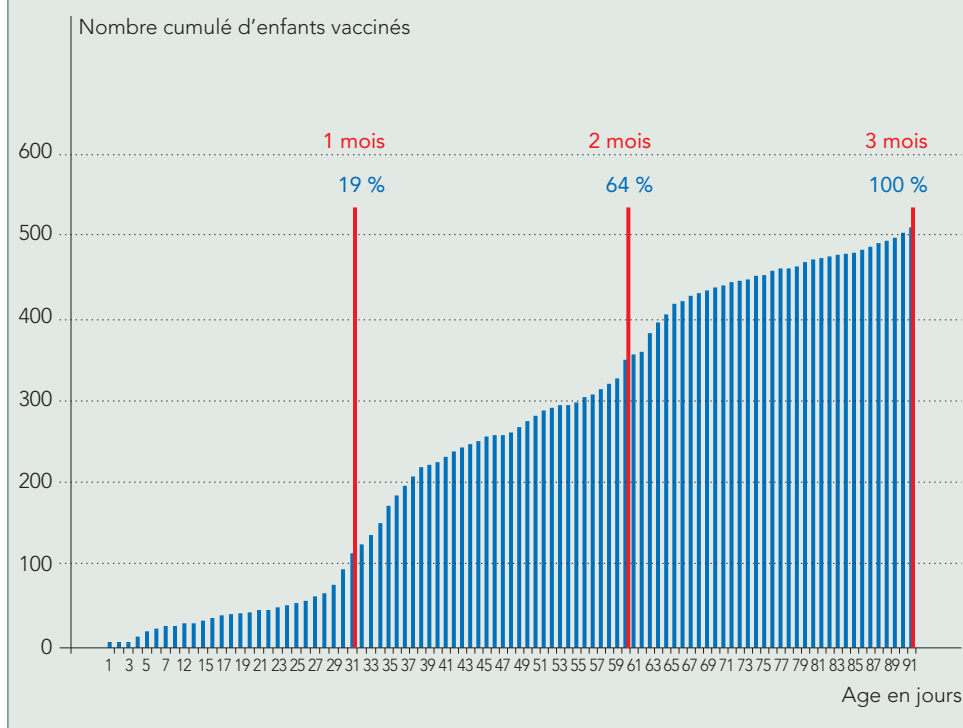
Dans le contexte actuel de rupture d'approvisionnement du vaccin BCG, le HCSP a redéfini, en mai 2015, les priorités en matière de populations à vacciner, avis actualisé en date du 18 avril 2016 [7]. Les ordres de priorité sont les suivants :

- premier niveau : Guyane et Mayotte : vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité ; autres départements dont ceux de l'Ile-de-France : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié autre que la seule résidence en Ile-de-France ;
- deuxième niveau : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Ile-de-France ;
- troisième niveau : France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 à 15 ans révolus, sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié et après test tuberculinique négatif.

### CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE AVANT 3 MOIS

Le nombre de cas déclarés de tuberculose maladie (TM) avant 3 mois est très faible : 7 en 2013, 6 en 2014 et 4 en 2015. 5 de ces 17 enfants avaient reçu le BCG. Le nombre de cas d'infection tuberculeuse latente (ITL) est également faible : inférieur à 10, mais il est vraisemblable qu'il existe une sous-déclaration.

Figure 3  
Nombre cumulé d'enfants d'au moins 3 mois vaccinés par le BCG par âge en jour (n = 511)



1 cas de tuberculose miliaire a été déclaré en 2012 chez un enfant de moins de 3 mois (enfant âgé de 1 mois, non vacciné par le BCG et ayant des critères de vaccination). Aucune forme sévère de tuberculose n'a été déclarée chez l'enfant de moins de 3 mois entre 2010 et 2015.

### NOMBRE D'ENFANTS VACCINÉS PAR LE BCG DURANT LES PREMIERS MOIS DE VIE [8]

Les analyses ont été faites à partir de données recueillies par l'Etude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), débutée en 2011 et portant sur un échantillon aléatoire d'environ 18 000 enfants sélectionnés à la naissance dans 320 maternités de France métropolitaine. Les informations, recueillies par questionnaire et par entretien téléphonique environ deux mois après l'accouchement, comportent le statut vaccinal BCG et l'âge à la vaccination.

Parmi les 511 enfants âgés d'au moins

3 mois qui avaient été vaccinés par le BCG : 19 % l'avaient été avant l'âge de 1 mois et 64 % avant l'âge de 2 mois. Les couvertures vaccinales à 1 mois, 2 mois et 3 mois sont respectivement de 10 %, 48,4 % et 63,4 % en Ile-de-France, et de 14,6 %, 31,1 % et 41,7 % en France métropolitaine hors Ile-de-France (figure 3). Tout en tenant compte des limites de ces données, on voit que la plus grande partie de ces vaccinations se fait après l'âge de 1 mois.

### NOTIFICATIONS DES BÉCÉGITES GÉNÉRALISÉES APRÈS BCG

Après interrogation de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV), un total de 20 cas de bécégites généralisées observées chez le nourrisson au décours d'une vaccination BCG a été rapporté. Ces infections postvaccinales sont survenues entre 2005 et 2015. Le sexe-ratio H/F est de 3. L'âge de la vaccination va de 6 jours à 3 ans, avec une médiane de 3 mois. Le délai moyen d'apparition

de l'effet indésirable est d'environ 8 mois (2 mois à 3 ans) avec une médiane de 4,5 mois. Le nombre annuel de cas est compris entre 0 et 4.

Un déficit immunitaire de type DICS (7 cas), déficit de l'axe IL12/IFN gamma (7 cas) ou granulomatose septique chronique (1 cas) a été mis en évidence dans 75 % (15/20) des cas. Sur l'ensemble de ces 15 observations, le nombre annuel moyen de cas de bécégites généralisées (dont 1 cas d'ostéomyélite) survenus entre 2005 et 2015 est compris entre 0 et 3. Les 5 observations restantes concernent 2 cas de bécégites généralisées et 3 cas d'ostéomyélites. Compte tenu des données disponibles pour chacune de ces observations, le diagnostic de déficit immunitaire ne peut être totalement exclu. Sur l'ensemble de ces 5 observations, le nombre annuel de bécégites généralisées (sans mise en évidence de déficit immunitaire) entre 2010 et 2015 est compris entre 0 et 2.

Au total, la fréquence de survenue des bécégites généralisées gravissimes reste très rare, de l'ordre de 2 à 5 par million de vaccinés. Il faut toutefois tenir compte du phénomène de sous-notification. Ainsi, une interrogation de la base du PMSI sur une période allant de 2006 à 2015 fait état de 12 cas de DCIS en tant que diagnostic associé aux items bécégite, bécégite disséminée et bécégite généralisée versus 7 cas dénombrés dans le bilan de l'ANSM.

### **RISQUE DE BÉCÉGITE GÉNÉRALISÉE CHEZ LES ENFANTS PORTEURS D'UN DICS**

Une étude rétrospective multicentrique internationale sur la prévalence et les facteurs de risque de développer une infection à *Mycobacterium bovis* après vaccination a été publiée en 2014 [9]. Parmi 821 enfants ayant un DICS, 349 avaient reçu le BCG, pour 75 % d'entre eux avant l'âge de 1 mois. Après vaccination, 177 patients, soit 55 %, ont développé une bécégite : loco-régionale pour un tiers d'entre eux, généralisée pour les deux tiers restant. L'analyse multivariée des facteurs de risque de

développement de complications du BCG a montré que le nombre de lymphocytes T au diagnostic et l'âge de la vaccination étaient très significativement associés au risque de bécégite loco-régionale et généralisée, indépendamment du type moléculaire de DCIS, de la souche vaccinale et du mode d'administration. Les patients vaccinés avant l'âge de 1 mois présentaient un risque significativement supérieur à celui des patients vaccinés après un mois concernant le développement des complications en lien avec la vaccination (OR : 2,03 ; IC 95 % : 1,24-3,35), mais aussi la mortalité liée à ces complications (OR : 2,12 ; IC 95 % : 1,12-3,89). Autrement dit, chez ces enfants, le fait de vacciner avant l'âge de 1 mois multiplie par 2 le risque de faire une bécégite généralisée et le risque d'en mourir.

L'expérience du service d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants Malades, centre de référence national dans la prise en charge des patients atteints de déficit immunitaire primitif, montre la même tendance.

Les DICS sont par ailleurs candidats à un programme de dépistage néonatal national. Le diagnostic précoce des DICS apparaît clairement comme un facteur de pronostic favorable, car il permet d'éviter les complications infectieuses. L'ensemble de ces données plaide pour une modification des recommandations de l'âge de la vaccination par le BCG en proposant une vaccination après l'âge de 1 mois.

### **UTILITÉ DE LA PRATIQUE D'UNE IDR À LA TUBERCULINE PRÉALABLE À LA VACCINATION PAR LE BCG**

Jusqu'ici, il était recommandé de pratiquer cette IDR à partir de l'âge de 3 mois, afin de ne pas vacciner un enfant déjà infecté.

Il n'y a pas en France d'étude évaluant le taux de positivité de l'IDR à la tuberculine et les suites données à cette découverte. Une étude rétrospective effectuée en Irlande sur 1 854 tests tuberculiques réalisés préalablement à la vacci-

nation BCG chez des enfants et adolescents âgés de 3 mois à 18 ans a été réalisée entre 1993 et 2006 dans une région où le taux d'incidence de la tuberculose était de 8,3/100 000 [10]. Globalement, seulement 0,7 % des enfants présentaient un test positif. Aucun des 107 enfants de moins de 6 ans ne présentait un test positif. 4/1 012 enfants de moins de 12 ans avaient un test positif (0,4 %) contre 8/829 adolescents de plus de 12 ans (1,09 %,  $p < 0,05$ ). Seulement 2 enfants ont eu un traitement antituberculeux pour une ITL. Depuis 2007, l'Irlande ne recommande plus d'IDR pré-vaccinale chez les enfants de 3 mois à 6 ans.

En Angleterre, dont les indications vaccinales sont voisines de celles de la France, la pratique d'une IDR pré-vaccinale n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans, sauf s'ils ont résidé ou séjourné durant plus de un mois dans un pays de haute incidence de la tuberculose.

### **CONCLUSIONS DU HCSP [8]**

En conclusion, le HCSP recommande :

- que la vaccination par le BCG des nourrissons à risque soit effectuée à partir de l'âge de 1 mois et préférentiellement au cours du deuxième mois. Le BCG peut être co-administré avec tous les vaccins du nourrisson et de l'enfant. Il n'existe aucune nécessité de ménager un délai entre l'administration du BCG et celle de tout autre vaccin ;
- que cette recommandation soit revue si un dépistage néonatal systématique du DICS est mis en place chez les nouveau-nés ;
- qu'une vaccination néonatale, préférentiellement avant la sortie de la maternité, soit maintenue en Guyane et à Mayotte, et lorsqu'un membre de l'entourage familial du nouveau-né présente une tuberculose récente (moins de cinq ans) ;
- que l'IDR à la tuberculine pré-vaccinale ne soit plus pratiquée chez les enfants de moins de 6 ans, sauf s'ils ont résidé ou effectué un ou des séjours de plus de un mois dans un pays de haute incidence de la tuberculose.

## HÉPATITE A ET HÉPATITE B : TENSIONS D'APPROVISIONNEMENT DES VACCINS

### RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A [11]

L'avis du HCSP du 19 mai 2016, actualisant l'avis du 15 juin 2015, a révisé les schémas vaccinaux dans une perspective de meilleure gestion des stocks de vaccins.

□ Toute nouvelle vaccination initiée durant la période de pénurie se fait par une seule dose. L'administration de la seconde dose ne sera envisagée qu'après retour à la normale de l'approvisionnement. Une publication argentine récente [12], pays dans lequel une vaccination chez les enfants de 12 mois par une seule dose de vaccin hépatite A a été mise en place en 2005, montre, sur un échantillon de 1088 enfants, un taux de séroprotection de 97,4 % (IC 95 % : 96,3-98,3) jusqu'à neuf ans après la vaccination.

□ Les personnes ayant déjà reçu une dose de vaccin et se retrouvant en situation d'exposition au virus de l'hépatite A (VHA) ne recevront une seconde dose que lors du retour à la normale de l'approvisionnement.

□ Les personnes immunodéprimées ayant déjà reçu une dose de vaccin et se retrouvant en situation d'exposition au VHA pourront recevoir une seconde dose, la persistance de l'immunité après une seule dose étant incertaine dans ce cas.

□ Les personnes ayant reçu déjà deux doses de vaccin (quel que soit le délai entre les deux doses) ne recevront pas de rappel, même si elles sont à nouveau en situation d'exposition.

**Le HCSP a défini les priorités en matière de personnes à vacciner :**

□ les enfants âgés de 1 an et plus nés de parents issus de pays à haute endémicité pour l'hépatite A ne sont prioritaires que dans la perspective d'un séjour proche dans leur pays d'origine ;

□ les personnes de l'entourage de un ou plusieurs cas confirmés en milieu familial ou en collectivité ;

□ les voyageurs (âgés de 1 an et plus) ne doivent être considérés comme prioritaires pour cette vaccination que si les conditions de leur séjour les exposent à un risque élevé de contamination par le VHA. Les adultes nés avant 1945 ne seront vaccinés qu'après une sérologie prouvant leur absence d'immunisation ;

□ les personnes immunodéprimées exposées ;

□ les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépato-biliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique. La pratique préalable d'une sérologie prouvant l'absence d'immunisation est recommandée pour les patients adultes ;

□ les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes exposés et non immunisés (la pratique préalable d'une sérologie prouvant leur absence d'immunisation est recommandée).

**Le HCSP a par ailleurs déconseillé :**

□ l'utilisation d'une double dose de vaccins pédiatriques pour vacciner les adultes ;

□ l'utilisation du vaccin combiné hépatite A-hépatite B, dont les réserves ne permettent pas de compenser le déficit de vaccins hépatite A.

### RECOMMANDATIONS VACCINALES CONCERNANT L'HÉPATITE B [11]

A la suite d'un problème de fabrication de la valence hépatite B, le laboratoire GlaxoSmithKline a informé les autorités d'une rupture de stock sur l'ensemble de l'année 2017 du vaccin Engerix B 20®. Rappelons que le Genhevac B® n'est plus commercialisé. Les vaccins hépatite B ou combinés hépatite A-hépatite B potentiellement utilisables en France sont présentés dans un tableau emprunté à l'avis du HCSP (tableau III, page suivante) [11].

Les vaccins contre l'hépatite B ne seront plus disponibles en officine durant la période de pénurie. Le HCSP recommande que les services de santé au travail, de médecine universitaire et les centres publics de vaccination prennent toutes les

dispositions pour être en mesure de vacciner les populations définies comme prioritaires dans son avis [11].

**Les populations prioritaires dans ce contexte de pénurie sont :**

□ les personnes soumises à l'obligation vaccinale dans le cadre de leur exercice professionnel, notamment :

– les personnels de santé travaillant dans les établissements de soins et d'hébergement des personnes âgées, les élèves et étudiants des professions de santé listées dans l'arrêté du 2 août 2013,

– les militaires à l'incorporation. Parmi ceux-ci, ceux affectés à des opérations extérieures sont également systématiquement vaccinés contre l'hépatite A,

– les thanatopracteurs en formation pratique ou en exercice ;

□ les personnes prioritaires non soumises à l'obligation vaccinale sont :

– les personnes qui, dans le cadre d'activités bénévoles ou rémunérées, sont susceptibles d'être en contact direct ou indirect avec des patients et/ou d'être exposés au sang et autres produits biologiques,

– les nouveau-nés de mère porteuse de l'Ag HBs,

– les personnes ayant des relations sexuelles avec partenaires multiples,

– les usagers de drogue par voie parentérale,

– les personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie,

– les personnes dialysées ou présentant une insuffisance rénale chronique,

– les personnes candidates à une greffe d'organes, de tissus ou de cellules,

– les personnes de l'entourage d'une personne porteuse chronique de l'Ag HBs,

– les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B (VHB) ou d'un porteur chronique de l'Ag HBs.

**Parmi les populations prioritaires, les personnes non vaccinées auparavant doivent être vaccinées en priorité**

Le HCSP préconise que ces personnes soient vaccinées avec deux doses d'Engerix B 20® dans ce contexte de pénurie.

Deux études ont évalué la réponse immunitaire provoquée par l'administration

Tableau III  
Vaccins hépatite B ou combinés hépatite A-hépatite B potentiellement utilisables en France [11]

Nom déposé (DCI)	Laboratoire pharmaceutique	Dosage en antigène par volume	Indications Age d'utilisation	Schémas vaccinaux
<b>Vaccins monovalents de l'hépatite B :</b>				
<input type="checkbox"/> Engerix B 10 µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie	GlaxoSmithKline	10 µg/0,5 ml	Naissance jusqu'à l'âge de 15 ans	0, 1, 6 mois 0, 1, 2, 12 mois NN de mère porteuse antigène HBs : – 1 dose à la naissance puis à 1 et 6 mois – prématuré < 32 sem. ou poids < 2 kg : 1 dose à la naissance puis à 1, 2 et 6 mois
<input type="checkbox"/> Engerix B 20 µg/1 ml suspension injectable en seringue préremplie	GlaxoSmithKline	20 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus	0, 1, 6 mois Adultes (> 18 ans) : 0, 7, 21 jours, 12 mois 11-15 ans : 0, 6 mois Insuffisants rénaux > 16 ans : 4 x 2 doses (0, 1, 2 et 6 mois)
<input type="checkbox"/> Fendrix B 20 µg/1 ml (1) suspension injectable	GlaxoSmithKline	20 µg/0,5 ml (2)	Adolescents et adultes > 15 ans ayant une insuffisance rénale	0, 1, 6 mois
<input type="checkbox"/> HBVaxPro 5 µg/0,5 ml suspension injectable en seringue préremplie (3)	MSD Vaccins	5 µg/0,5 ml	Naissance jusqu'à l'âge de 15 ans	0, 1, 6 mois 0, 1, 2, 12 mois NN de mère porteuse antigène HBs : – 1 dose à la naissance puis à 1 et 6 mois – prématuré < 32 sem. ou poids < 2 kg : 1 dose à la naissance puis à 1, 2 et 6 mois
<input type="checkbox"/> HBVaxPro 10 µg/1 ml suspension injectable en seringue préremplie	MSD Vaccins	10 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus	0, 1, 6 mois
<input type="checkbox"/> HBVaxPro 40 µg/1 ml suspension injectable en flacon	MSD Vaccins	40 µg/1 ml	Adultes dialysés ou en attente de dialyse	0, 1, 6 mois
<b>Vaccins bivalents de l'hépatite A et de l'hépatite B :</b>				
<input type="checkbox"/> Twinrix Enfant suspension injectable	GlaxoSmithKline	Virus hépatite A : 360 U/0,5 ml Antigène de surface de l'hépatite B : 10 µg/0,5 ml	Sujets de 1 à 15 ans	0, 1, 6 mois
<input type="checkbox"/> Twinrix Adulte suspension injectable	GlaxoSmithKline	Virus hépatite A : 720 U/1 ml Antigène de surface de l'hépatite B : 20 µg/1 ml	Sujets âgés de 16 ans et plus	0, 1, 6 mois Adultes (> 18 ans) : 0, 7, 21 jours, 12 mois
<input type="checkbox"/> Ambirix (1) suspension injectable	GlaxoSmithKline	Virus hépatite A : 720 U/1 ml Antigène de surface de l'hépatite B : 20 µg/1 ml	Sujets de 1 à 15 ans	0, 6-12 mois

(1) Non commercialisé en France. (2) Avec adjuvant AS04. (3) Ne pas utiliser chez les nouveau-nés.



de deux doses de vaccin Engerix B 20<sup>®</sup>. Les doses étaient administrées à M0 et M1, et le taux d'AC mesuré à M6, avant l'administration de la troisième dose.

L'étude HBV-269 a été faite chez des adultes de 18 à 50 ans. Parmi les sujets ayant reçu la présentation actuelle du vaccin, 85,2 % (IC 95 % : 79,1-90,1) des sujets ayant reçu deux doses de vaccin à M0 et M1 étaient séroprotégés avant la dose de rappel à M6. La moyenne géométrique des concentrations en anticorps (MGC) était de 135,3 mUI/ml (IC 95 % : 107,4-170,4). L'étude HBV-270 a utilisé trois lots consécutifs de vaccin Engerix B 20<sup>®</sup> de la formulation actuelle, chez des volontaires en bonne santé âgés de 18 à 40 ans. Les taux de séroprotection avant la dose de rappel à M6 étaient comparables entre les trois lots : 89,6 % (IC 95 % : 84,2-93,6), 92,6 % (IC 95 % : 87,6-96,0) et 90,5 % (IC 95 % : 85,4-94,3). Les MGC d'AC étaient respectivement de 179,9 mUI/ml (IC 95 % : 144,2-224,6), 201,9 mUI/ml (IC 95 % : 161,7-252,3) et 185,5 mUI/ml (IC 95 % : 147,2-233,7).

Ainsi, cinq mois après l'administration de deux doses de vaccin Engerix B 20<sup>®</sup>, 85 à 92 % des personnes vaccinées sont séroprotégées. Les MGC des anticorps sont élevées : de 135,3 à 201,9 mUI/ml avec une borne inférieure de l'IC 95 % de 107,4 mUI/ml. Cela autorise à présumer une protection permettant d'attendre la troisième dose nécessaire à une immunisation au long cours.

Les données disponibles relatives au vaccin HBVaxPro 10<sup>®</sup> ne permettent pas de conclure.

Ainsi, dans la situation actuelle de pénurie et afin d'économiser les doses de vaccin, les personnes vaccinées avec le vaccin Engerix B 20<sup>®</sup> pourront être admises en poste ou en stage un mois après la deuxième dose. La troisième dose (puis le contrôle des anticorps) sera administrée après la fin de la période de pénurie.

Ces personnes doivent être informées des mesures à prendre pour réduire le risque d'accident d'exposition au sang (AES) et incitées à déclarer tout AES

pour juger de l'éventuelle nécessité de l'injection d'immunoglobulines.

#### Recommandations pour les personnes qui font état d'une vaccination

Il faut prendre en compte le fait que l'efficacité protectrice de la vaccination contre le VHB administrée à l'adulte jeune est supérieure à 95 % et que, parmi les jeunes adultes ayant été vaccinés dans l'enfance et à l'adolescence, 98 % de ceux qui ont un taux d'AC anti-HBs inférieur à 10 UI/l sont en fait protégés. Ainsi, pour les personnes qui font état d'une vaccination, soit lors de l'embauche, soit à l'entrée dans les filières de formation aux professions de santé, le HCSP recommande la pratique d'un dosage des AC anti-HBs selon les modalités prévues dans l'arrêté du 2 août 2013 et, en cas de taux insuffisant, la recherche d'un portage chronique par la recherche de l'Ag HBs et des AC anti-HBc :

lorsque les AC anti-HBs sont compris entre 10 mUI/ml et 100 mUI/ml, les personnes sont protégées et ne requièrent pas de dose supplémentaire. Si elles n'avaient pas reçu les trois doses de vaccin recommandées, leur vaccination sera complétée après la fin de la période de pénurie ;

pour les personnes ayant un taux d'AC anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml, après avoir exclu un portage chronique (Ag HBs et AC anti-HBc), il est recommandé de repousser l'administration d'une dose supplémentaire (et le contrôle des AC anti-HBs) à la fin de la période de pénurie. Ces personnes pourront être admises ou maintenues en poste, ou autorisées à pratiquer leur stage. Elles devront être informées des mesures à prendre pour réduire le risque d'AES et incitées à déclarer tout AES pour juger de l'éventuelle nécessité de l'injection d'immunoglobulines ;

les personnes ayant un taux d'AC anti-HBs inférieur à 10 mUI/ml et ayant reçu une vaccination récente à l'âge adulte sont considérées comme des non-répondeurs (après exclusion d'un portage chronique). Elles recevront leur(s) dose(s) supplémentaire(s) après la fin de la période de pénurie. Elles pourront être maintenues en poste, sous réserve

d'une surveillance annuelle des marqueurs de l'infection par le VHB. Elles devront être informées des mesures à prendre pour réduire le risque d'AES et incitées à déclarer tout AES pour juger de l'éventuelle nécessité de l'injection d'immunoglobulines. Le médecin du travail, en fonction de l'évaluation du risque de contamination, pourra proposer des aménagements de poste, voire une affectation à un poste non exposant. Le HCSP ne recommande pas l'utilisation de deux doses de vaccin Engerix B 10<sup>®</sup> pour vacciner les adultes, ce vaccin ne possédant pas l'AMM pour les adultes. Le recours à un schéma accéléré de vaccination, qui nécessite quatre doses, n'est pas recommandé.

## VACCINATION CONTRE

## LE PNEUMOCOQUE

## DES ENFANTS DE PLUS

## DE 5 ANS ET DES ADULTES

Un avis très récent vient de modifier l'avis précédent, qui datait de 2013 [13]. Les indications de cette vaccination restent les mêmes, c'est-à-dire les sujets à risque de faire une infection invasive à pneumocoque du fait de l'existence d'une pathologie sous-jacente.

La liste des pathologies sous-jacentes est commune pour les enfants et les adultes : cette liste distinguait les patients immunodéprimés (à risque très élevé) et les patients non immunodéprimés (à risque intermédiaire) avec deux schémas vaccinaux différents. Le schéma vaccinal est simplifié dans la mesure où il est désormais le même pour tous :

les personnes non antérieurement vaccinées reçoivent la primovaccination pneumococcique par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13 (VPC 13, Prevenar 13<sup>®</sup>) suivie, huit semaines plus tard, d'une dose de vaccin polysaccharidique 23 (VPP 23, Pneumovax<sup>®</sup>) ;

les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP 23 pourront recevoir une injection de VPC 13 si la vaccination antérieure remonte à plus de un an ; une injection ultérieure de

VPP 23 sera pratiquée avec un intervalle minimal de cinq ans par rapport à l'injection précédente de VPP 23 ;

□ les personnes déjà vaccinées suivant la séquence VPC 13-VPP 23 pourront recevoir une nouvelle injection de VPP 23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. La nécessité de vaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité des données d'efficacité de cette mesure.

## UN NOUVEAU VACCIN CONTRE LES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN

Le nouveau calendrier vaccinal recommande par ailleurs de remplacer le Gardasil<sup>®</sup>, vaccin tétravalent comportant les sérotypes 6, 11, 16 et 18, par le Gardasil 9<sup>®</sup> comportant, outre ces quatre sérotypes, les sérotypes 31, 33, 45, 52 et 58.

Ce vaccin peut être effectué en deux doses à six mois d'intervalle entre 11 et 14 ans [14]. Au-delà de cet âge et jusqu'à 19 ans révolus, comme pour le Gardasil<sup>®</sup> tétravalent, le schéma vaccinal se fait en trois doses. Ce vaccin devrait être disponible en France à l'automne prochain : nous aurons l'occasion d'en reparler... □

*L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles (expertise, conseil, conférence, congrès) pour les laboratoires GSK, Sanofi Pasteur, Novartis, Pfizer, AstraZeneca.*

### Références

[1] HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE : « Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C », 9 décembre 2016, <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593>.  
[2] HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE : « Vaccination par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C », 24 avril 2009, [www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71](http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=71).  
[3] TROTTER C.L., BORROW R., FINDLOW J. et al. : « Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era », *Clin. Vaccine Immunol.*, 2008; 15 : 1694-8.  
[4] PERRET K.P., RICHMOND P.C., BORROW R. et al. : « Antibody persistence in Australian adolescents following meningococcal C conjugate vaccination », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015; 34 : 279-85.  
[5] VESIKARI T., FORSTEN A., BIANCO V. et al. : « Immunogenicity safety and antibody meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine compared with monovalent meningococcal serogroupe C vaccine administered four years after primary vac-

nation using the same vaccines », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015; 34 : e298-e307.  
[6] BAXTER R., BAYNE Y., KOHLE D. et al. : « Five year antibody persistence and booster response to a single dose of meningococcal A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and young adults : an open, randomized trial », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2015; 34 : 1236-43.  
[7] HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE : « Actualisation de l'avis du 22 mai 2015 relatif à l'optimisation de l'utilisation du vaccin BCG en situation de pénurie », 18 avril 2016, <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=549>.  
[8] HAUT CONSEIL DE SANTÉ PUBLIQUE : « Avis relatif à l'âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons et à la pertinence de pratiquer une intradermoréaction préalable », 10 février 2017, <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=598>.  
[9] MARCIANO B.E., HUANG C.Y., JOSHI G. et al. : « BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency : complications, risks, and vaccination policies », *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014; 153 : 1134-41.

[10] HENNESSY B. : « Is tuberculin test before BCG necessary for children over 3 months of age ? », *Ir. Med. J.*, 2008; 101 : 72-4.  
[11] HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE : « Avis relatif aux tensions d'approvisionnement de vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B », 14 février 2017, <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=594>.  
[12] URUENA A., GONZALEZ J.E., REARTE A. et al. : « Single dose universal hepatitis A immunization in one-year-old children in Argentina. High prevalence of protective antibodies up to 9 years after vaccination », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2016; 35 : 1339-42.  
[13] HAUT CONSEIL DE SANTÉ PUBLIQUE : « Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes », 10 mars 2017, <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614>.  
[14] HAUT CONSEIL DE SANTÉ PUBLIQUE : « Avis relatif à la place du vaccin Gardasil 9<sup>®</sup> dans la stratégie actuelle de prévention des infections à papillomavirus humains », 10 février 2017, <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>.