



UNIVERSITÉ  
PARIS  
DESCARTES



Université de Paris

# Le calendrier vaccinal cas particulier des populations fragiles



Odile Launay

Infectiologie, Hôpital Cochin, Paris

*Paris, JPIP 6 décembre 2019*

*Actualités en infectiologie*



# Liens d'intérêt

- **Participation à des groupes de travail:** Sanofi Pasteur, sanofi pasteur MSD, MSD, GlaxoSmithKline bio, Pfizer, Janssen
- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques:** GSK bio, sanofi pasteur MSD, Abbott, Pfizer, MSD, Gilead
- **Autres :**
  - coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et du réseau national d'investigation clinique en vaccinologie (I-REIVAC)
  - coordinatrice du groupe vaccination prévention de la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf)
  - investigateur coordonnateur pour des essais vaccinaux avec MSD, GSK bio, Janssen, spmsd, sanofi pasteur : financement organismes d'appartenance
  - vice-présidente du Comité Technique des Vaccinations (Haut Conseil de la Santé Publique) 1997-2016

# Politique vaccinale française

- **Loi du 9 août 2004:**

« la politique de vaccination est **élaborée par le ministre chargé de la santé** qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la santé publique »

En 2016, « LE » Comité Technique des Vaccinations (groupe de travail du HCSP) est devenu « LA » Commission Technique des Vaccinations, rattachée à la HAS
- **Évolution des recommandations** en fonction de:
  - l' évolution de l' épidémiologie des maladies
  - l' état des connaissances sur l' efficacité et la tolérance des vaccins
  - la mise sur le marché de nouveaux vaccins

# Le Calendrier Vaccinal 2019 en population générale

<b>2 mois</b>	DTCaP-Hib-Hépatite B + PCV
<b>4 mois</b>	DTCaP-Hib-Hépatite B + PCV
<b>5 mois</b>	MenC conjugué
<b>11 mois</b>	DTCaP-Hib-Hépatite B + PCV
<b>12 mois</b>	ROR (1) + MenC conjugué
<b>16-18 mois</b>	ROR (2)
<b>6 ans</b>	DTCaP
<b>11-13 ans</b>	dTcaP + HPV (11- 14 ans filles)
<b>25 ans</b>	dTcaP (ou dTP)
<b>45 ans</b>	dTP
<b>65 ans</b>	dTP + grippe + zona (entre 65 et 74 ans révolus)
<b>75 ans puis tous les 10 ans</b>	dTP + grippe

**Obligations:** toutes les vaccinations jusqu'à l'âge de 18 mois



# Les populations fragiles

- **Âges extrêmes de la vie**
  - < 2 ans (< 1 an): immaturité du système immunitaire, perte de l'immunité maternelle)
  - > 65 ans (> 75 ans): immunosénescence à partir de 40 ans
- **Les femmes enceintes** : environ 800 000 grossesses par an en France
- **Les affections chroniques** exposant à un risque accru de complications
- **Les immunodéprimés et/ou aspléniques**

# Les immunodéprimés: une population croissante

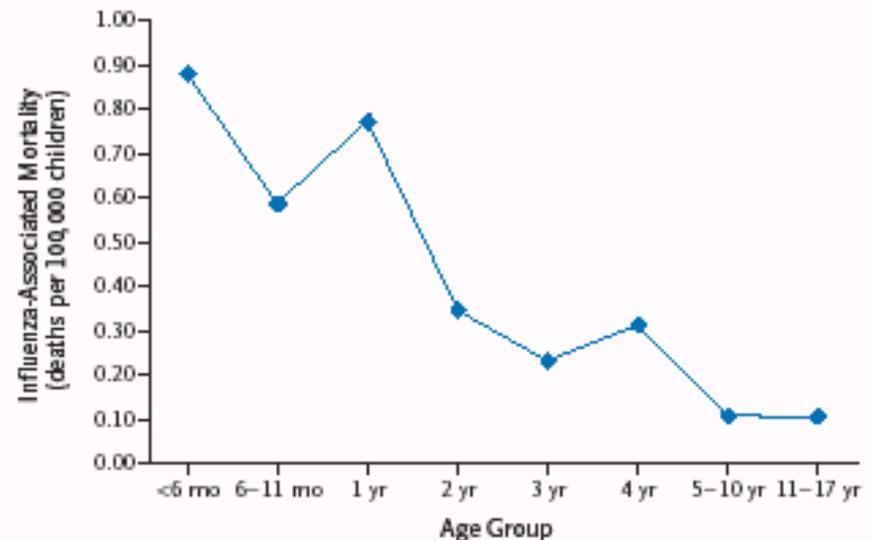
- Patients vivant avec le VIH : environ 150 000 personnes en France (7000 à 8000 nouveaux cas/an),
- Patients transplantés d'organe : > 40 000 personnes en France,
- Greffés de cellules souches hématopoïétiques : auto ou allogreffe, cordon,
- Patients recevant un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur au long cours pour maladies auto-immunes, maladies inflammatoires digestives ou rhumatismales (anti-TNF, autres biothérapies),
- Patients traité par chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne,
- Autres situations: cirrhose, insuffisance rénale chronique,
- Aspléniques ou hypospléniques: drépanocytoses (10 000 personnes dont 50% adultes), splénectomisés: 250 000 personnes (6000 -9000 /an)

# Grippe saisonnière

# Mortalité liée à la grippe chez l'enfant

- Étude du CDC
- Décès associés à la grippe chez l'enfant saison 2003-2004
  - 153 décès recensés
  - Age moyen 3 ans
  - 63% < 5 ans
  - 33% ont une co-morbidité associée facteur de risque reconnu
  - 20% ont une autre maladie chronique.
  - Risque de décès fonction de l'âge

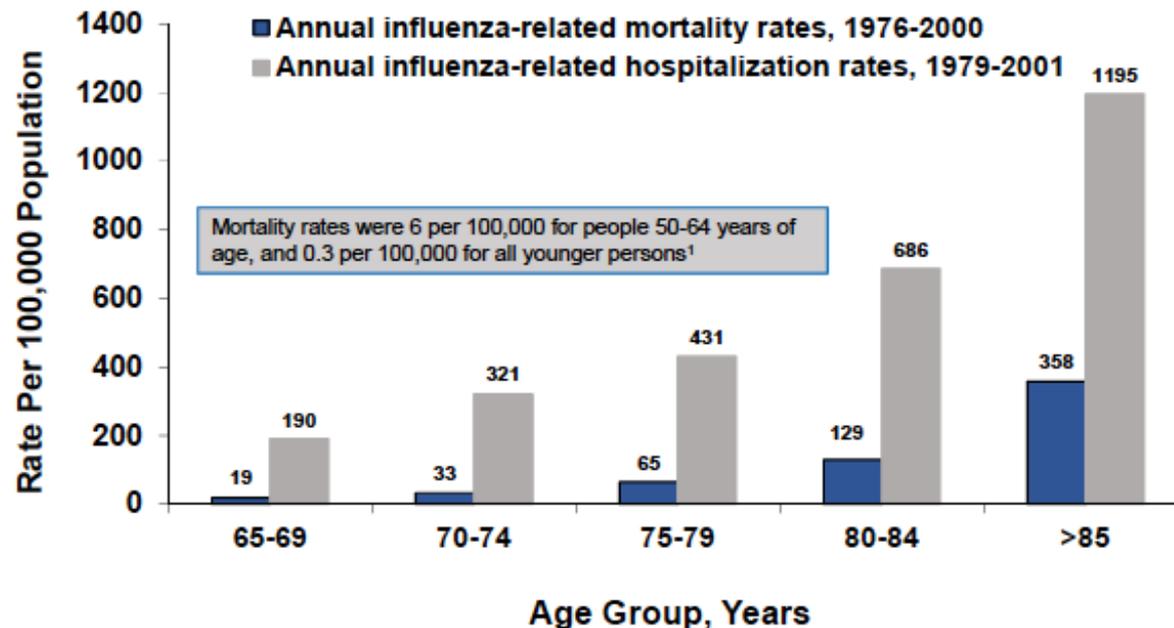
*Bhat N et al NEJM 2005*



Risque maximal: nourrisson < 6 mois  
0,88/ 100 000 (IC 95% 0,52- 1,39)

# Hospitalisation et mortalité liées à la grippe en fonction de l'âge chez l'adulte de plus de 65 ans

## Influenza-Associated Hospitalizations and Death Rates Increase With Age<sup>1</sup>



Reference:

1. Thompson WW, et al. *J Infect Dis.* 2006;194(suppl 2):S82-S91.

# Grippe et grossesse

## Excess hospitalization of low risk women during influenza and non-influenza season

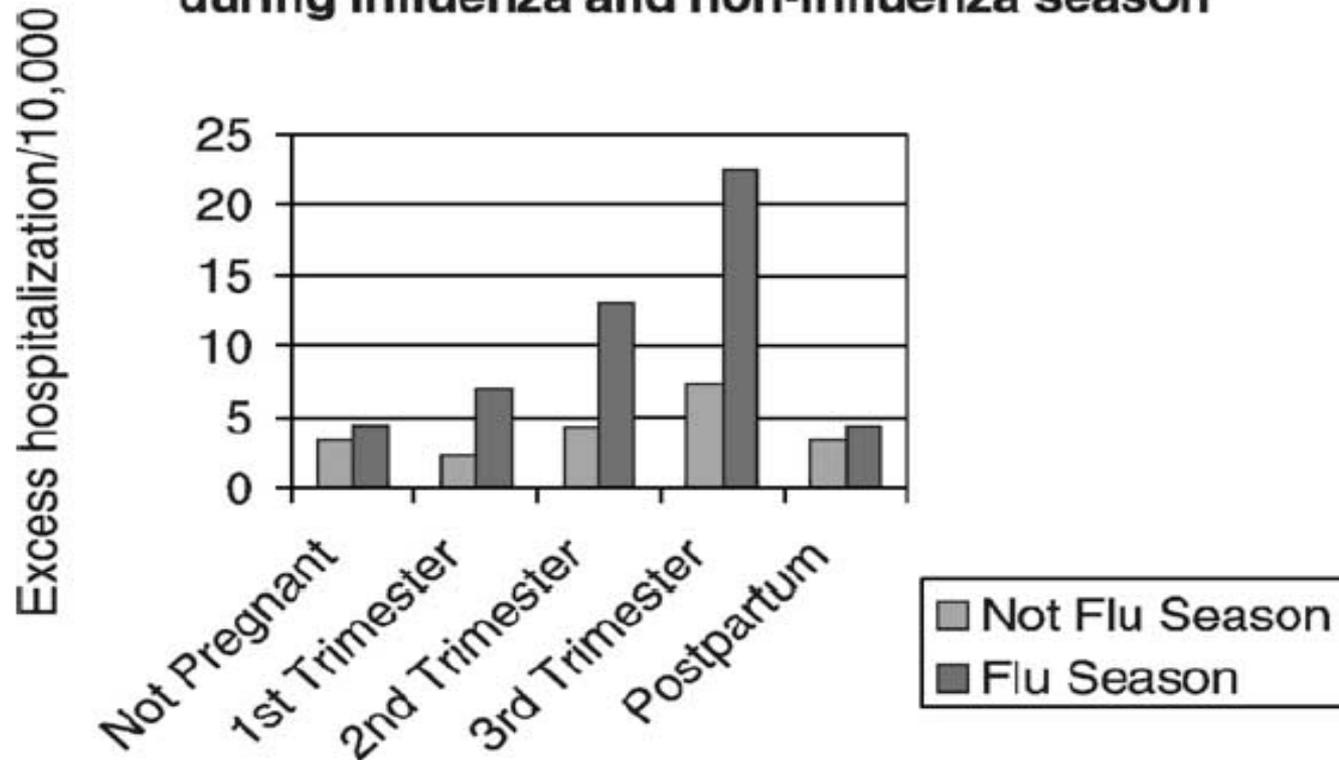


Fig. 1. Excess hospitalization rate per 10,000 healthy women of child-bearing age range during influenza season compared to the season when influenza virus is not circulating (adapted from Neuzil et al.

**Risque d' hospitalisation pour complications x par 4.7 de S37 à S42**

# Grippes hospitalisées : données françaises 2012-2015

## 566 gripes documentées (étude FLUVAC)



Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: A three-year prospective multicenter study



Paul Loubet<sup>a,b,c</sup>, Nezha Samih-Lenzi<sup>d</sup>, Florence Galtier<sup>e</sup>, Philippe Vanhems<sup>f,g</sup>, Pierre Loulergue<sup>a,c,d</sup>, Xavier Duval<sup>h,i</sup>, Stéphane Jouneau<sup>j</sup>, Deborah Postil<sup>k</sup>, Sylvie Rogez<sup>l</sup>, Martine Valette<sup>m</sup>, Corinne Merle<sup>n</sup>, Corinne Régis<sup>o</sup>, Yolande Costa<sup>h</sup>, Zineb Lesieur<sup>d</sup>, Pierre Tattevin<sup>p</sup>, Bruno Lina<sup>m</sup>, Fabrice Carrat<sup>q,r</sup>, Odile Launay<sup>a,b,c,d,s</sup>, the FLUVAC Study Group

**Table 1**

Characteristics, clinical presentation and outcomes of the 566 influenza patients diagnosed between 2012 and 2015 in six French University hospitals.

	n	%
<b>Baseline characteristics</b>		
Men	296	52%
Median age, years (IQR)	67 (51–81)	–
<b>Age ≥ 65 years</b>	<b>316</b>	<b>56%</b>
Median BMI, kg/m <sup>2</sup> (IQR)	25 (22–28)	–
BMI > 40	15	3%
<b>Chronic diseases (indicating Influenza vaccination)</b>	<b>462</b>	<b>82%</b>
Chronic respiratory disease	230	40%
Chronic heart disease	224	40%
Diabetes	140	25%
Chronic renal failure	66	12%
Immunosuppression	56	8%
Others	237	42%
Pregnancy	12	2% <sup>a</sup>
Current smokers	266	48%
Indication for vaccination	472	88%
Vaccination in current season	215	38%
ICU admission	83	15%

**Table 4**

Risk factors for ICU admission among 566 patients hospitalized for influenza from 2012 to 2015, as identified in the final logistic regression model.

	aOR (95%CI)	p value
<b>Age <math>\geq</math>65 years</b>	0.77 (0.45–1.30)	0.33
<b>Female gender</b>	0.79 (0.47–1.32)	0.36
<b>Influenza season</b>		
2012/2013	1 (Ref.)	–
2013/2014	1.12 (0.50–2.48)	0.78
2014/2015	1.73 (0.92–3.24)	0.09
<b>Time between symptom onset and admission<sup>a</sup></b>	1.1 (0.89–1.15)	0.88
<b>Vaccination in current season</b>	0.50 (0.28–0.90)	0.02
<b>Oseltamivir use</b>	0.35 (0.19–0.66)	0.01
<b>Current smoking</b>	1.82 (1.06–3.12)	0.04
<b>Chronic respiratory disease</b>	1.66 (1.01–2.77)	0.05

The outcome analyzed was ICU admission during the initial hospital stay. The model was adjusted for “sex”, “age”, “influenza season” and “time from symptom onset to admission”. OR: adjusted odds ratio; 95%CI95% confidence interval; Ref.: Reference.

<sup>a</sup> Continuous variable.

**Facteurs de risque de décès: âge > 65ans et l'admission en USI**

# Vaccination grippale saisonnière

## Recommandations françaises 2019

### Pour une protection individuelle

- Personnes  $\geq 65$  ans
- Personnes à risque de grippe grave/compliquée à partir de l'âge de 6 mois:
  - Insuffisance respiratoire (en particulier **asthme chronique**), insuffisance rénale, insuffisance cardiaque
  - Affection neurologique ou musculo-squelettique avec répercussions sur la fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale
  - Hépatopathies
  - Troubles métaboliques avec répercussions sur la fonction cardiaque, pulmonaire ou rénale (par exemple diabète)
  - Asplénie ou dysfonction splénique (y compris hémoglobinopathies): risque accru de complications bactériennes
  - Immunodéprimés (infection VIH, cancer, traitement immunosuppresseur....)
  - **Obésité (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>, > 30 kg/m<sup>2</sup>?)**
- **Femmes enceintes quelque soit le terme de la grossesse**

# Vaccination grippale saisonnière

## Recommandations françaises 2019

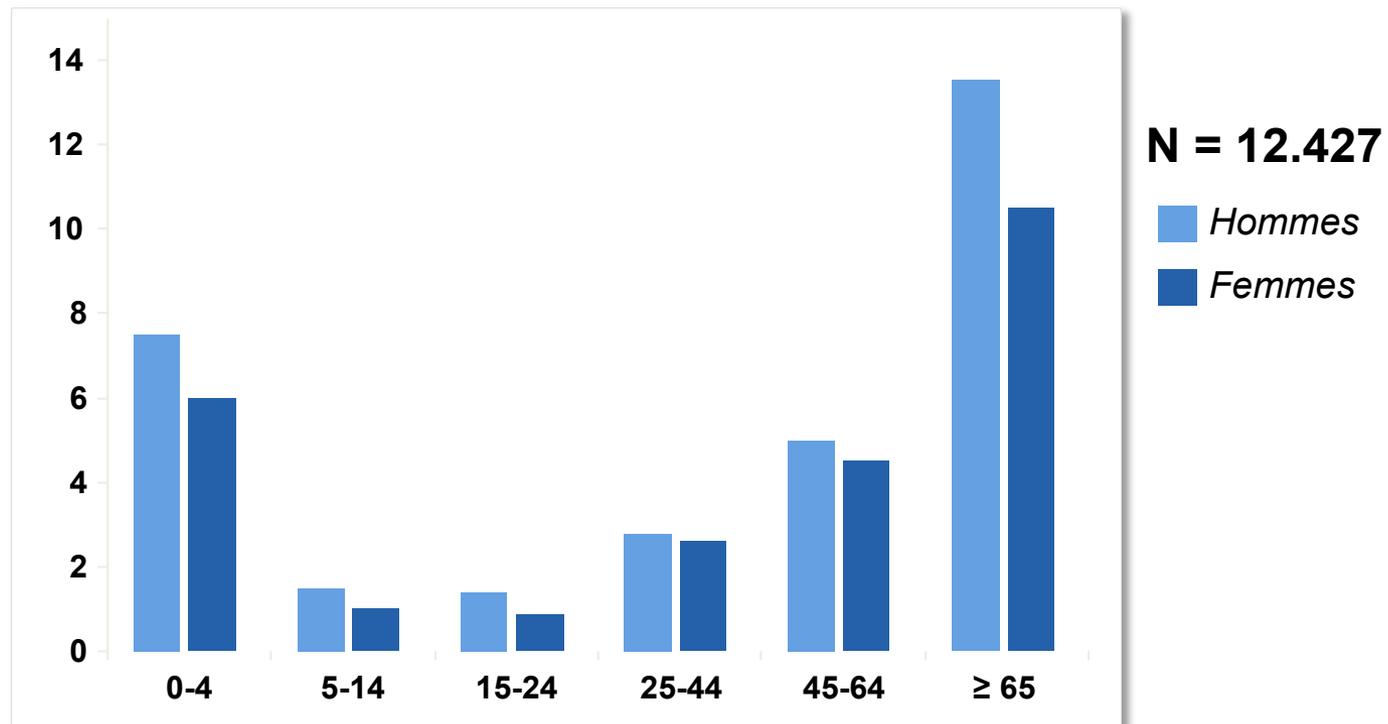
### Pour une protection individuelle et collective

- Personnes susceptibles de disséminer le virus: professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque
- Entourage familial des nourrissons < 6 mois présentant des fdr de grippe grave (préma, cardiopathie congénitale, ..)
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quelque soit l'âge
- Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et guides touristiques

# Infections invasives à pneumocoque

# Infections invasives à pneumocoque et âge

Taux d'infections invasives par sexe et âge dans 17 pays européens\* en 2008



\* **Pays européens:** Autriche, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Lituanie, Slovaquie, Espagne, Suède et Royaume Uni. Luxembourg, Malte et la Roumanie n'ont rapporté aucun cas.

# Infections invasives à pneumocoque et immunodéprimés

Facteurs de risque	Etude	Facteur étudié	OR ou risque relatif, ajusté (IC 95%)*
Immunodéprimés	Klemets Thorax 2010	Immunodépression congénitale ou acquise ou rhumatisme inflammatoire traité par IS	3,1 (2,3-4,4)
Asplénie (orga ou fonct.)	Klemets Thorax 2010	Pathologie splénique	35,6 (3-428,5)
Hémopathie maligne	Klemets Thorax 2010	Hémopathie maligne	56 (20-157)
	Kyaw JID 2005	Hémopathie maligne	38.3 (15.9–92.2)
Tumeurs solides	Klemets Thorax 2010	Cancer solide	5,1 (2,4-10,9)
	Kyaw JID 2005	Cancer solide	22.9 (11.9–44.3)
Transplantation	Klemets Thorax 2010	Transplantation (moelle ou organe solide)	2.9 (1.0-8.8)
VIH	Klemets Thorax 2010	VIH ou SIDA	14,3 (5,3-38,5)
	Kyaw JID 2005	VIH ou SIDA	48.4 (24.8–94.6)

**Risque d'IIP multiplié par 3 à 56**  
en fonction des études et du type d'immunodépression

# Vaccination contre le pneumocoque

## Recommandations françaises 2019

- Vaccination généralisée pour les enfants de moins de 2 ans
- Patients immunodéprimés:
  - déficits immunitaires héréditaires
  - déficits immunitaires secondaires: infection par le VIH, chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne, transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide, greffés de cellules souches hématopoïétiques, patients traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ; syndrome néphrotique,
- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeure)

# Vaccination contre le pneumocoque

## Recommandations françaises 2019

- Patients porteurs d'une maladie sous jacente prédisposant à la survenue d'IIP :
  - cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
  - insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ; asthmes sévères sous traitement continu
  - insuffisance rénale
  - hépatopathies chroniques d'origine alcoolique ou non
  - diabète non équilibré par le simple régime
  - patients présentant une brèche ostéo-méningé ou candidats à des implants cochléaires

# Vaccination pneumocoque: schéma combinée quelque soit l'indication France 2019

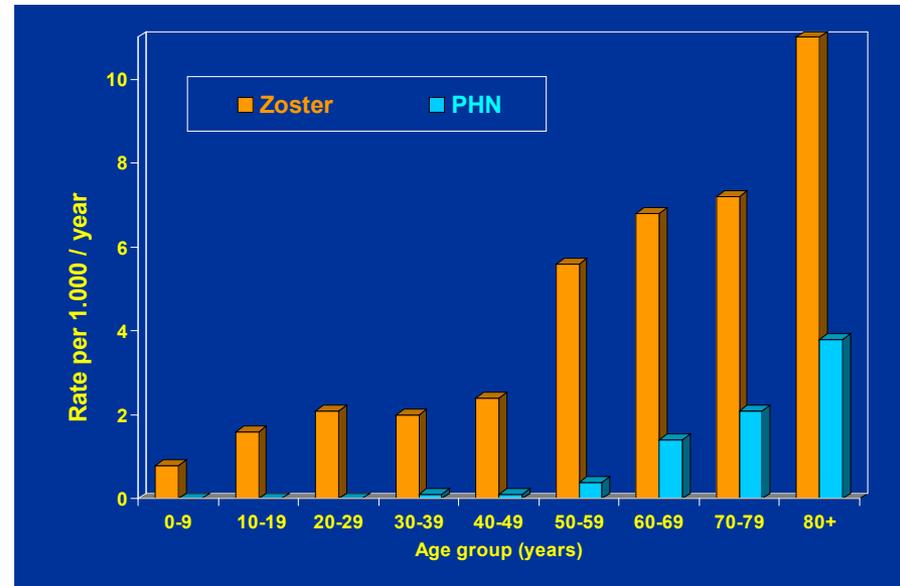


- La nécessité de revaccinations ultérieures sera réexaminée en fonction de la disponibilité de données d'efficacité de cette mesure.

Zona

# Epidémiologie Zona

- Risque de faire un zona au cours de la vie : 30%  
(50% pour les personnes vivant jusqu'à 85 ans)
- Facteurs de risque de zona:
  - l'âge +++
  - le sexe féminin
  - déficit de l'immunité à médiation cellulaire
- Douleurs post zoosteriennes:  
**10-20% des cas de zona**  
Risque augmente avec l'âge



# Vaccination contre le zona

## Recommandations françaises 2019

- Vaccination généralisée pour les personnes âgées de 65 à 74 ans
- Vaccin contre indiqué en cas d'immunosuppression

# Vaccination des immunodéprimés: vaccin méningo ACYW et B

## AVIS

relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero®  
(Novartis Vaccines and Diagnostics)

25 octobre 2013

### 2) Pour les personnes à risque élevé de contracter une IIM

La vaccination par le vaccin Bexsero® est, par contre, recommandée chez :

- les personnels des laboratoires de recherche travaillant spécifiquement sur le méningocoque ;
- les personnes porteuses d'un déficit en fraction terminale du complément ou qui reçoivent un traitement anti-C5A, notamment les personnes qui reçoivent un traitement par eculizumab (Soliris®) ;
- les personnes porteuses d'un déficit en properdine ;
- ou les personnes ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ;
- les personnes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;

Chez ces personnes à risque élevé d'IIM pour lesquelles une protection durable est nécessaire vis-à-vis des IIM tous sérogroupes confondus :

- la nécessité de rappels itératifs avec le vaccin Bexsero® et le délai entre ces éventuels rappels ne sont pas définis ;
- la vaccination méningococcique tétravalente conjuguée ACYW reste recommandée en l'absence de données de protection du vaccin Bexsero® vis-à-vis des sérogroupes non B.

# Vaccination des immunodéprimés : couverture vaccinale insuffisante

Couverture vaccinale : 28%

- 20% en l'absence d'une autre indication

- 40% en présence d'une autre indication

Médecin ayant proposé la vaccination:

- médecin généraliste: 64%

- médecin spécialiste: 36%

Table 1  
Patient features.  
*Caractéristiques des patients.*

	All patients <i>n</i> = 137
Age (years)	53.1 ± 17.6
Sex (men)	40 (29)
Systemic inflammatory disease	
Systemic vasculitis	33 (24)
Lupus	20 (15)
Sarcoidosis	16 (12)
Rheumatoid arthritis	14 (10)
Inflammatory bowel disease	10 (7)
Systemic sclerosis	10 (7)
Other	33 (24)
Immunosuppressive agents	86 (63)
Azathioprine	30 (22)
Cyclophosphamide	15 (11)
Methotrexate	19 (14)
Anti-TNF $\alpha$	14 (10)
Mycophenolate mofetil	6 (4)
Corticosteroids	104 (76)
Corticosteroids without immunosuppressive agent	51 (36)

Data is expressed as mean ± standard deviation or number (percentage).

# Vaccination des immunodéprimés : Motifs de non vaccination

Table 2  
Reason for not being vaccinated against flu ( $n = 98$ ).  
*Motifs de non-vaccination contre la grippe ( $n = 98$ ).*

Reason	<i>n</i> (%)
No doctor recommended it	57 (58)
Fear of adverse effects	34 (35)
Fear of inefficiency	5 (5)
Allergy	1 (1)
Flu vaccination not available	1 (1)

# Et ne pas oublier...

- **IgIV en cas d' exposition** (rougeole, varicelle) pour les patients non immuns et/ou immunodéprimés !
- **Vacciner l' entourage ++**
  - L'entourage des personnes immunodéprimées est une source potentielle de transmission d'agents infectieux par voie aérienne ou cutanée.
  - En raison des incertitudes sur l'efficacité de la vaccination chez les personnes immunodéprimées, il est fortement recommandé
    - de vacciner leur entourage immédiat défini comme toute personne vivant sous le même toit ou susceptible d'assurer la garde (assistante maternelle, famille, garde-malade,...)
    - et de vérifier et mettre à jour si besoin la vaccination des personnels de santé susceptibles de les prendre en charge

# Conclusions

## Perspectives

- La vaccination constitue un moyen efficace de prévention des infections, facteur important de morbidité/mortalité chez les personnes fragiles
- Nouveau vaccin zona sous unitaire
- Développement de nouveaux vaccins:
  - CMV, VRS....
  - Vaccins contre les infections liées aux soins