Schémas vaccinaux accélérés chez le voyageur international

Matthieu MECHAIN
Médecine Tropicale et du Voyageur
CHU Bordeaux
Thierry PISTONE, Marie-Catherine RECEVEUR, Denis MALVY

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : MECHAIN Matthieu

Titre : Schémas vaccinaux accélérés chez le voyageur international : le point de la littérature

Consultant ou membre d'un conseil scientifique	☐ OUI	☑ NON
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents	☐ OUI	☑ NON
Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations	☑ OUI	☐ NON
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique	☐ OUI	☑ NON

Programme "à la carte" chez le voyageur international

Critères de choix

- I / Risques infectieux
- II / Contraintes administratives
- **III / Faisabilité (temps dont on dispose)**
- IV / Ressources financières (budget du voyageur)

Contrainte de temps

- Recours à des schémas accélérés
- Administration simultanée de plusieurs vaccins
- Pratique courante
- Situations où cela s'impose (schémas et associations d'opportunité)
- Centre Vaccinations Internationales (disponibilité)
- Marché (hospitalier) / Aléas d'approvisionnement

Revue de la littérature

Objectif

- **Synthétiser les données d'Immunogénicité et de Tolérance des vaccinations administrées**
  - selon schéma accéléré
- **Vaccins du voyageur international**
- **Définitions**
  - Immunogénicité : Efficacité sérologique (équivalent immunologique de protection connu) mesurée par GMT (Moyenne Géométrique des Titres en Anticorps) et SCR (Pourcentage de séroconversion)
  - Tolérance : Survenue de toute réaction locale ou générale et de tout événement indésirable survenu après la vaccination et sur la durée de l'essai

Matériels et Méthodes

- **Revue de la littérature - 2010-2015 - humans**
  - Pubmed: ((vaccination[MeSH Terms]) OR immunization schedule[MeSH Terms]) AND accelerated -> 74
  - Embase: ('Immunization'/exp/mj) AND accelerated -> 81
  - Essais cliniques, études observationnelles cas-témoins ou de cohorte, revue–méta-analyse, en anglais ou français, libres d'accès
- **Clinicaltrials.gov**
- **Contacts laboratoires / RCP**
- **Abstracts congrès (NECTM Bergen Juin 2014, ASTMH New Orleans 2014, ISTM Québec 2015)**
- **Avis du HCSP/CTV-CMVMI**
- **Guide des vaccinations, BEH 2015**

Vaccins considérés

3 doses

- +/- Hépatite B : GenHevac B Pasteur®, Engerix B20®, Twinrix® (A+B)
- Encéphalite à tiques : Ticovac®, Encépur®
- Rage : Rabique Pasteur®, Rabipur®

2 doses

- Encéphalite japonaise : Ixiaro® (centre agréé/officine)
- +/- Rougeole : MMRvaxPro®, Priorix®

1dose

- Fièvre jaune : Stamaril® (centre agréé)
- Hépatite A : Havrix®, Avaxim®
- Méningocoques A C Y W135 (+/- centre agréé) : Menveo®, Nimenrix®
- Fièvre typhoide : Typhim Vi®, Typhérix®
- +/- dTCoqPolio, …
- +/- Grippe saisonnière

Schémas accélérés

Hépatite B (adulte)

- **3 doses EngerixB® : J0, J7, J21 (R-M12)**

  3 doses GenhevacB® Pasteur : J0, J*10*, J21 (R-M12)

  - *3 doses : J0, M1, M2 (R-M12) (à ne plus utiliser)*

  – 3 doses : J0, M1, M6

  – 2 doses adolescent : J0, M6 (pas si endémie forte/moyenne)

- **Jin 2015: méta-analyse, 74 études->10 études**

  -> 3 essais (2004-2006), schéma accéléré (J0-J7-J21) vs conventionnel, effectif 300-300, 15-50 ans

  – Immunogénicité plus rapide, plus importante avant 6 mois mais diminution du taux d'Ac au delà de 3-6 mois

  – Séroconversion identique à 6 mois

  – Rappel M12 (schéma accéléré) à évaluer au long court

Jin H, Tan Z, Zhang X, Wang B, Zhao Y, Liu P. Comparison of Accelerated and Standard Hepatitis B Vaccination Schedules in High-Risk Healthy Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE. 2015;10(7):e0133464.

PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Comparison of Accelerated and Standard Hepatitis B Vaccination Schedules in High-Risk Healthy Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Hui Jin[1,2☯], Zhaoying Tan[3☯], Xuefeng Zhang[3], Bei Wang[1,2], Yueyuan Zhao[1,2], Pei Liu[1,2*]

1 Department of Epidemiology and Health Statistics, Southeast University, Nanjing, China, **2** Key Laboratory of Environmental Medicine Engineering, Ministry of Education, School of Public Health, Southeast University, Nanjing, China, **3** Jiangsu Provincial Centre for Disease Control and Prevention, Nanjing, China

☯ These authors contributed equally to this work.
* liupeiseu@163.com

OPEN ACCESS

Citation: Jin H, Tan Z, Zhang X, Wang B, Zhao Y, Liu P (2015) Comparison of Accelerated and Standard Hepatitis B Vaccination Schedules in High-Risk Healthy Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS ONE 10(7): e0133464. doi:10.1371/journal.pone.0133464

Editor: Hiroshi Nishiura, The University of Tokyo, JAPAN

Abstract

Background

Selecting the most efficient vaccination schedule is an important issue.

Objective

To assess the beneficial and harmful effects of accelerated hepatitis B vaccination schedules in high-risk healthy adults.

Hépatite A+B (adulte)

- **3 doses Twinrix® adulte : J0, J7, J21 (R-M12)**
  - 3 doses : J0, M1, M6 (ou M0, M6)
- **Costumbrado 2012**

  -> Etude de mise en place d'un programme vaccinal, schéma accéléré (0-7-21,R-M12), effectif 1633 prisoniers
  - 2 doses 77%
  - 3 doses 58%
  - Dose de rappel 11%, malgré population "captive"!

Costumbrado J, Stirland A, Cox G, et al. Implementation of a hepatitis A/B vaccination program using an accelerated schedule among high-risk inmates, Los Angeles County Jail, 2007–2010. Vaccine. 2012;30:6878– 82.

Vaccine 30 (2012) 6878–6882

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Implementation of a hepatitis A/B vaccination program using an accelerated schedule among high-risk inmates, Los Angeles County Jail, 2007–2010☆

John Costumbrado[a], Ali Stirland[c], Garrett Cox[a], Alvin Nelson El-Amin[b], Armidia Miranda[a], Ann Carter[a], Kate Viñals[c,*]

[a] Communicable Disease & Epidemiology Unit, Medical Services Bureau, Los Angeles County Sheriff's Department, Los Angeles, CA, United States
[b] Los Angeles County Department of Public Health, Immunization Program, Los Angeles, CA, United States
[c] Los Angeles County Department of Public Health, Sexually Transmitted Disease Program, Los Angeles, CA, United States

ccination for men who have
his study is the first report
accine using an accelerated
l Men's Central Jail (MCJ) is
MSM, where approximately

ARTICLE INFO

Article history:
Received 11 May 2012
Received in revised form 11 August 2012
Accepted 3 September 2012
Available online 16 September 2012

Keywords:
Hepatitis
Vaccine
Jail
Inmate

ABSTRACT

Background: The Centers for Disease Control and Prevention recommend va
sex with men (MSM) and injection drug users against hepatitis A and B. T
of a hepatitis vaccination program in a United States jail with a combined v
schedule. Los Angeles County has the largest jail system in the nation and
the largest facility within that system. MCJ includes a unit for self-identified
2700 inmates are housed per year.

Methods and findings:

Conclusions:

Encéphalite à tiques

- **3 doses Ticovac® : J0, J14, M5$_{1/2}$-12$_{1/2}$ (R-M36)**
  - 3 doses : J0, M1-3, +M5-12 (R-M36)
- **3 doses Encepur® (> 12 ans) : J0, J7, J21 (R-M12-18)**
  - 3 doses : J0, M1-3, +M9-12 (R-M36)
- **Wittermann 2015**

  -> Etude phase 4, Encepur® enfant, schéma accéléré sans rappel (J0,J14,M10) vs conventionnel (J0,J28, M10), effectif final 120 (sous-groupe), 5-15 ans
  - Protection 98-100% à 5 ans
  - Pose la question du rappel et du rappel anticipé?

Wittermann C, Izu A, Petri E, Gniel D, Fragapane E. Five year follow-up after primary vaccination against tick-borneencephalitis in children. Vaccine. 2015;33:1824–29.

Vaccine 33 (2015) 1824–1829

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Five year follow-up after primary vaccination against tick-borne encephalitis in children☆

Christoph Wittermann[a], Allen Izu[b], Eckhardt Petri[c], Dieter Gniel[c,1], Elena Fragapane[d,*]

[a] Am Bachlanger 3, D-82362 Weilheim, Germany

[b] Novartis Vaccines and Diagnostic

[c] Novartis Vaccines and Diagnostic

[d] Novartis Vaccines and Diagnostic

ABSTRACT

Background: A first tick-borne encephalitis (TBE) vaccine booster in children is currently suggested 3 years after completing either a conventional (doses on Days 0, 28 and 300) or accelerated conventional (doses on Days 0, 14 and 300) TBE immunization schedule. This recommendation, however, may not be appropriate in cases where different TBE vaccines have been used interchangeably during the primary immunization series.

Methods: To provide robust data to better inform such recommendations, TBE antibody persistence was evaluated after 3–5 years in four groups of children (aged 5–15 years): two groups previously primed with three doses of Encepur® Children (conventional/accelerated conventional schedule); and two groups previously primed with two doses of FSME-IMMUN® followed by a third dose of Encepur® Children (conventional/accelerated conventional schedule). Immunogenicity was evaluated using neutralization (NT) assays based on both vaccine antigens as well as on the Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Results: In the two Encepur® Children groups (full series), protective NT titers of ≥10 were detected in 98–100% of children up to 5 years after their last primary vaccination, irrespective of schedule. In contrast, only 65–70% subjects in the FSME-IMMUN® Junior groups (mixed series) displayed NT titers

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 September 2014
Received in revised form 26 Janu
Accepted 15 February 2015
Available online 26 February 201

Keywords:
Tick-borne encephalitis
TBE
Pediatric
Primary vaccination
Immunogenicity
Persistence

Rage (pré-exposition)

- **3 doses Rage Pasteur® ou Rabipur® : J0, J7, J21**
  - 2 doubles doses : J0, J7 ? (*Soentjens 2014),*
  - *3 doses Rabipur : J0, J3, J7 ?(Jelinek 2015)*
  - 3 doses : J0, J7, J28
- **Jelinek 2015**

  -> Essai de non-infériorité, placebo, 3 groupes, schéma accéléré (J0, J3, J7; +/- EJ) vs conventionnel, effectif 565 (suivi 57j), 18-65 ans
  - Efficacité (97-100%) à 57j
- **Etude avec suivi prolongé…**

Jelinek T, Cramer JP, Dieckmann S, et al. Evaluation of rabies immunogenicity and tolerability following a purified chick embryo cell rabies vaccine administered concomitantly with a Japanese encephalitis vaccine. Travel Medicine and Infectious Disease. 2015;13:241-50.

Travel Medicine and Infectious Disease (2015) 13, 241–250

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

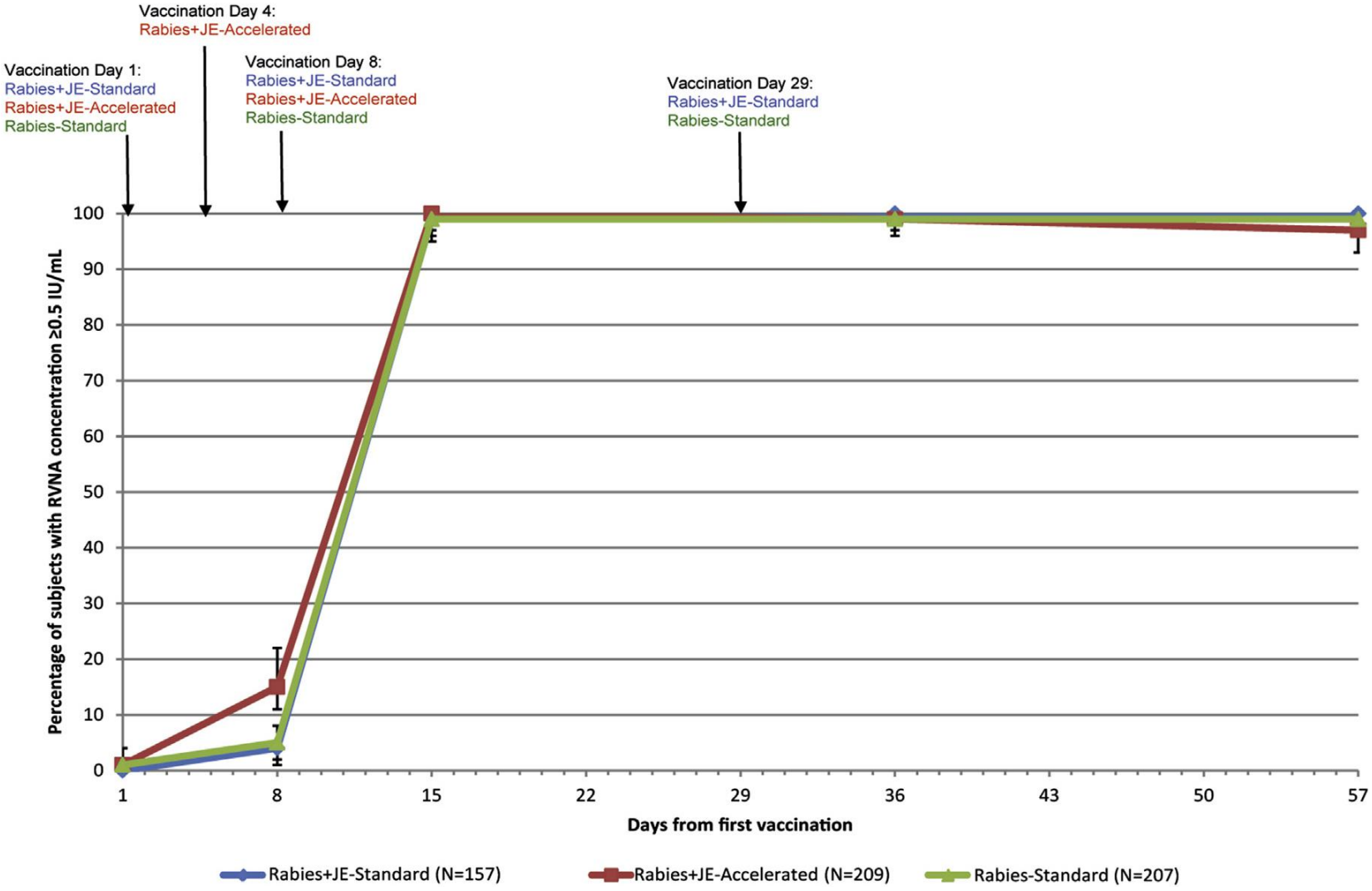
journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/tmid

Evaluation of rabies immunogenicity and tolerability following a purified chick embryo cell rabies vaccine administered concomitantly with a Japanese encephalitis vaccine☆

Tomas Jelinek [a], Jakob P. Cramer [b], Sebastian Dieckmann [c], Christoph Hatz [d], Maria Paulke-Korinek [e], Martin Alberer [f], Emil C. Reisinger [g], Marco Costantini [h], Dieter Gniel [i], Dietrich Bosse [i], Maria Lattanzi [h,*]

[a] *Berlin Center for Travel and Tropical Medicine, Berlin, Germany*
[b] *Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Department of Clinical Research/University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Internal Medicine, Section Tropical Medicine, Hamburg, Germany*
[c] *Institute of Tropical Medicine and International Health, Charité-Universitaetsmedizin Berlin,*

Anticorps neutralisant contre le virus de la Rage



Encéphalite japonaise (adulte)

- **2 doses Ixiaro® : J0, J7 -> nouvelle AMM juin 2015**
  - Schéma à finaliser au moins 1 semaine avant l'exposition potentielle au virus de l'encéphalite japonaise
  - 2 doses : J0, J14/J21 ? (*Lyons 2007*)
  - 2 doses : J0, J28

Schéma anticipé

Rougeole – Fièvre jaune

- **Rougeole - 3 doses :**

  1 dose (rougeoleux monovalent) : 6-11 mois

  2 doses (trivalent ROR) : 12 mois, 16-18 mois

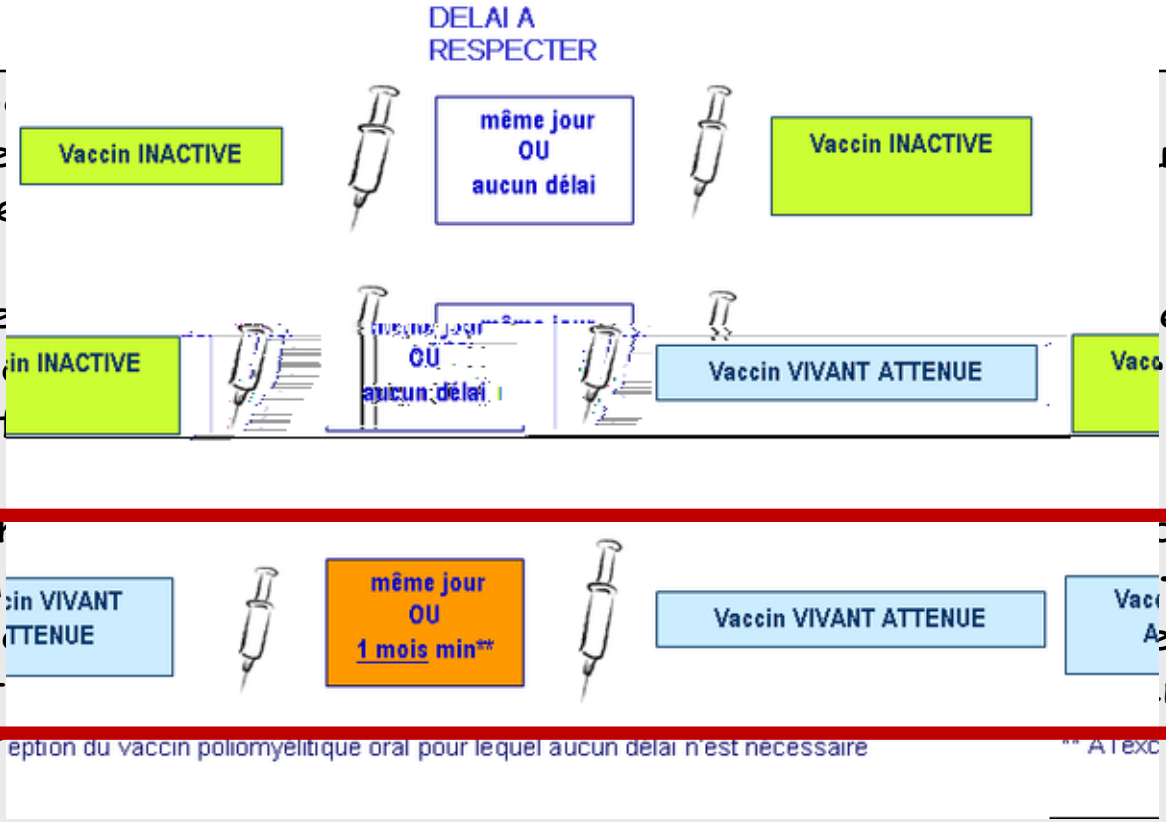
  – 2 doses (trivalent RRO) : 12 mois, 16-18 mois
- **Fièvre jaune - 1 dose : > 6 mois? (tolérance)**
  – 1 dose : 9 mois
- **FJ-ROR - Pas d'intervalle entre les 2 vaccinations ?**
  – Simultanément ou 28 jours d'intervalle
  – Etude avec données non encore disponibles

Règles d'associations vaccinales - ACIP

⇨ Les asso… pas pour être recommandée… une autorisation réglementaire…

⇨ De nombre… ence clinique de l'administrati… mis d'étayer les bases scienti…

⇨ Les reco… des autorités de santé de no… **tions vaccinales de l'ACIP (A…** …nant en compte la nature a… …é ou antigène vaccinal inact…



⇨ Tous les vaccins (vivants ou inactivés) peuvent être associés simultanément en deux sites d'injection séparés. Le seul délai à respecter (4 semaines) concerne l'association de deux vaccins vivants si l'administration n'a pas été simultanée .

http://www.sf-pediatrie.com/page/associations

Que pensez des études?

Biais ?

- **Biais de publication** (résultats négatifs non publiés)
- Immunogénicité: **données manquantes au long cours**
- Tolérance**: Biais de déclaration dû à la méthodologie des études**

Facteurs de confusion ?

- **Minimisation des facteurs de variation de l'immunogénicité des vaccins (facteurs de confusion potentiels):**
  - Liés au vaccin: mode d'administration, conditions de conservation
  - Liés au vacciné:
    - sélectionné et homogène (âge et état nutritionnel)
    - existence d'un état pathologique ou à un traitement associé

Conclusion

- Validation de nombreux schémas accélérés
- Perspectives
- Sécuriser le médecin et le voyageur
- Simplifier (?) et Accélèrer l'acquisition d'une immunité protectrice
- Permettre d'atteindre une meilleure couverture vaccinale contre les pathogènes d'intérêt
- Utilité des études pilote d'observation pour valider scientifiquement les schémas vaccinaux accélérés en vie réelle (populations particulières, enfant; changement de spécialité vaccinale) ?

Merci de votre attention
… et de vos réflexions

matthieu.mechain@chu-bordeaux.fr