

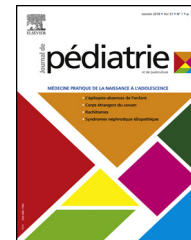


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



INFOVAC

Interchangeabilité des vaccins



R. Cohen^{a,*}, I. Hau^{a,b}, F. Vie le Sage^{b,c}

^a CHI Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

^b InfoVac, 27, rue Inkermann, 94100 Saint-Maur, France

^c Association française de pédiatrie ambulatoire, 67, rue Alexandre-Dumas, 73100 Aix-Les-Bains, France

Depuis plusieurs années l'hésitation vaccinale augmente partout dans le monde mais particulièrement en France. L'obligation vaccinale instaurée en France en janvier 2018 a augmenté significativement les couvertures vaccinales mais aussi en partie, la confiance dans les vaccins. Cependant les questions que se posent parents et patients restent fréquentes. Les professionnels de santé sont en première ligne pour y répondre. Ils doivent donc être bien formés et informés en permanence. C'est une des missions que s'est fixées InvoVac-France. InfoVac-France est une ligne directe d'information et de consultation sur les vaccinations créée en janvier 2003 en collaboration avec InfoVac-Suisse, ACTIV et le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie. InfoVac-France, est un réseau d'experts qui se sont donnés pour mission de répondre rapidement aux questions liées aux vaccins que se posent les professionnels de santé impliqués dans la vaccination. Un site dédié à la vaccination est en accès libre (<https://www.infovac.fr>). Les informations répertoriées sur ce site ont été sélectionnées pour leur objectivité et leurs valeurs médicale et scientifique. Elles s'appuient essentiellement sur les recommandations officielles de vaccinations en France et, à défaut, sur des études scientifiques et/ou des articles publiés. Régulièrement des mises au point sur les vaccins sont publiées sur le site. Les plus pertinentes seront publiées tous les deux mois dans ce journal. Tous les mois, InfoVac publie un bulletin rapportant les actualités sur les vaccinations. Inscrivez-vous (gratuitement) pour à la fois recevoir les bulletins et poser des questions sur la vaccination et les maladies pouvant être prévenues par les vaccins : (<https://www.infovac.fr>) puis aller s'enregistrer.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pr.robert.cohen@gmail.com (R. Cohen).

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2018.11.001>

0987-7983/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Entre les pénuries à répétition, la multiplicité des présentations vaccinales et la problématique du rattrapage des vaccinations des enfants migrants, le praticien est souvent confronté à la question de l'interchangeabilité des vaccins. Si le nombre de vaccins disponibles aujourd'hui en France, issus de fabricants différents, représente un atout majeur contre le risque de ruptures d'approvisionnement pour les années à venir, il peut être aussi source de nombreuses erreurs de prescription (par le même médecin utilisant dans sa pratique plusieurs vaccins différents ou par un confrère utilisant un vaccin différent) ou de délivrance par les pharmaciens.

Les différents vaccins ne sont pas des génériques et ne sont donc pas substituables.

Le **Tableau 1** présente les différents vaccins les plus utilisés et disponibles en France.

En ce qui concerne les vaccins obligatoires, nous disposons de 2 ROR (MMRvax Pro[®], Priorix[®]), de 2 vaccins contre le méningo C (Menjugate[®], Neisvac[®]) et surtout depuis peu, de 3 hexavalents (Hexyon[®], Infanrix Hexa[®], Vaxelis[®]).

Dans l'idéal, le développement d'un nouveau vaccin devrait inclure des essais cliniques pour évaluer son interchangeable avec les vaccins comparables déjà disponibles. Cette démarche n'est pas obligatoire, souvent trop compliquée et trop coûteuse, et les données restent à ce jour, souvent faibles voire absentes. De ce fait les données de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité sont toujours plus solides lorsqu'elles concernent un même vaccin utilisé tout au long du schéma vaccinal recommandé. Les seules recommandations disponibles sont nord-américaines [1,2].

Principes généraux

Les principes généraux sont les suivants :

- dans la mesure du possible en l'absence de pénurie, un schéma vaccinal débuté avec un type de vaccin doit être poursuivi avec le même vaccin ;
- cependant, en cas de pénurie, l'application du calendrier vaccinal ne doit pas être différée en raison de l'absence d'un produit spécifique ;
- en général tous les produits du même fabricant peuvent être utilisés. Par exemple, en France : Infanrix Hexa[®] pourrait être remplacé par Infanrix Quinta[®] + Engerix (GSK) mais en deux sites séparés ; de même Pentavac[®] par Tetravac[®] + Act Hib[®] (Sanofi)...
- pour être considérés comme interchangeables les vaccins doivent :
 - être autorisés avec la même indication et avec un calendrier similaire,
 - être autorisés pour la même population ;
 - contenir les mêmes Ag en quantités comparables ;
 - enfin, être semblables en termes de sécurité, de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité clinique (ce que garantit habituellement l'AMM) ;
- même lorsque les vaccins de différents fabricants sont autorisés pour la même indication, leurs fabrications peuvent utiliser des procédés différents, des antigènes (rotavirus, papillomavirus, pneumocoque...), des

adjuvants, des protéines de conjugaison différents. Chacun de ces facteurs peut affecter l'interchangeabilité.

Vaccins obligatoires

Hexavalents-Pentavalents

Si le vaccin utilisé pour le schéma vaccinal est indisponible, n'importe quel autre hexavalent (ou pentavalent + vaccin monovalent contre l'hépatite B adapté à l'âge) peut le remplacer.

Pour la valence contre l'hépatite B, les différents vaccins monovalents sont considérés comme interchangeables. Deux études ont montré que les deux vaccins tétravalents (Tetravac[®] et Infanrix Tetra[®]) peuvent être considérés comme interchangeables dès les 2 premières doses. [3,4].

Une étude a aussi montré que la tolérance et l'immunogénicité des 5 autres valences que l'hépatite B sont comparables dans des schémas alternant Pentavac[®] et Infanrix quinta[®] pour la dose de rappel [5].

Une étude d'interchangeabilité des hexavalents portant sur primovaccination avec un Infanrix hexa et rappel avec Hexyon[®] a été publiée et a montré une tolérance ainsi qu'une immunogénicité comparable [6].

De ce fait, InfoVac considère qu'en cas d'indisponibilité, ces vaccins peuvent être considérés comme interchangeables mais de préférence faire les deux premières doses avec la même marque.

Méningo C

Les deux vaccins disponibles en France (qui ont deux protéines de conjugaison différentes) sont le Menjugate[®] et le Neisvac[®].

Seul le Neisvac[®] a une AMM en une dose dans la première année de vie, comme le recommande le calendrier vaccinal Français.

Une étude alternant les deux vaccins montre que les réponses anticorps sont significativement différentes, mais que les taux d'anticorps sont comparables quand la vaccination a été initiée par le Neisvac[®] [7]. De ce fait, il faut en l'absence de pénurie, essayer de poursuivre le schéma vaccinal 5 mois-12 mois avec le même vaccin, en l'occurrence du Neisvac[®].

ROR

Bien que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole soient considérés comme interchangeables (avis d'expert), il vaut toujours mieux continuer avec le même vaccin s'il est disponible.

Autres vaccins du calendrier vaccinal

Tétravalent en rappel

En France, comme dans la majorité des pays, le rappel recommandé à 6 ans est un vaccin tétravalent fortement dosé en valence diphtérique (DTCaP) : Infanrix Tetra[®] et

Tableau 1 Différents types de vaccins disponibles en France.

Vaccins obligatoires et recommandés (nombre de doses recommandés)		Autres vaccins (nombre de doses recommandés)	
Hexavalent (3)	Hexyon [®] Infanrix hexa [®] Vaxelis [®]	Rotavirus (2 ou 3)	Rotarix [®] Rotateq [®]
Pneumocoque conjugué (3)	Prevenar 13	Varicelle (2)	Varilrix [®] Varivax [®]
Méningo C (2)	Menjugate [®] Neisvac [®]	Méningo B (2 ou 3)	Bexsero [®] Trumemba [®]
ROR (2)	MMR vax pro [®] Priorix [®]	Hépatite B (2 ou 3)	Engerix B10 Engerix B20 HBvax. . .
Tétravalent enfant Tétravalent ado/adulte	DTCaP Infanrix Tetra [®] Tetravac [®] dtcaP Boostrix [®] Repevax [®]	Hépatite A (2)	Havrix 720 [®] Vaqta [®] Avaxim [®]
HPV (2 ou 3)	Cervarix [®] Gardasil4 [®] Gardasil9 [®]		

Tetravac[®]. Les ruptures d'approvisionnement successives et prolongées de ces deux vaccins ont conduit le CTV à recommander des vaccins de l'adulte et de l'adolescent plus faiblement dosés (dtcP) : Boostrix[®] et Repevax[®].

Tetravac[®] étant de nouveau disponible, il faut l'utiliser préférentiellement à 6 ans et administrer les deux DTCaP à 11 ans, 25 ans. . .

Il faut noter que la composition antigénique pour la valence coqueluche de ces vaccins est sensiblement différente.

Vaccins contre l'hépatite B monovalent ou bivalent

Les vaccins monovalents hépatite B peuvent être interchangeables en utilisant les dosages et les calendriers adaptés à l'âge. Les vaccins hépatite A et B combinés (Twinrix[®], Ambirix[®]) peuvent être utilisés pour compléter une primovaccination hépatite B.

Vaccins contre les papillomavirus (HPV)

Tant qu'il n'existait que 2 vaccins contre le papillomavirus, le Cervarix[®] (bivalent adjuvé avec de l'aluminium et du squalène) et le Gardasil4[®] (quadrivalent adjuvé uniquement avec de l'aluminium), le même vaccin devait être utilisé à chaque fois que possible. L'arrivée du Gardasil9[®] modifie la donne. Bien que ce ne soit pas les recommandations officielles en France (en l'absence d'étude spécifique d'interchangeabilité des deux vaccins), InfoVac plaide pour un rappel par le Gardasil9[®] chez les jeunes filles dont la vaccination a été initiée par le Gardasil4[®] d'une part

parce que la tolérance des deux vaccins est similaire, et d'autre part parce qu'ils suscitent tous les deux une immunogénicité équivalente sur les 4 valences communes. De plus, deux études récentes montrent que l'immunogénicité d'une dose de Gardasil9[®], administrée 6 mois après soit une dose de Gardasil4[®] soit une dose de Cervarix est satisfaisante [8,9].

On ne peut être certain qu'une dose unique de Gardasil9[®] soit suffisante pour protéger contre les 5 géotypes supplémentaires mais une étude suggère que l'immunogénicité induite par une seule dose pourrait être protectrice [10] et que cette protection ne serait en aucun cas inférieure à celle apportée par le Gardasil4[®] [11]. De plus si (un jour) une décision est prise de proposer un rattrapage avec le Gardasil9[®] aux jeunes filles déjà vaccinées par le Gardasil4[®], la première dose sera déjà faite évitant des injections supplémentaires.

Les recommandations américaines récentes préconisent aussi de poursuivre le schéma vaccinal débuté par le Gardasil4[®] ou le Cervarix[®] par le Gardasil9[®] [12].

Autres vaccins

Rotavirus

Deux vaccins sont disponibles contre le rotavirus, le Rotarix[®] et le RotaTeq[®], mais ils diffèrent par leurs compositions et par leurs calendriers vaccinaux.

Selon les recommandations nord-américaines, il faut « éviter d'interchanger les deux types de vaccins ». Une étude prospective récente montre que l'alternance des

deux vaccins est bien tolérée et que la réponse immunitaire est non inférieure à celle générée par un seul produit [13].

Au cas où cela se serait produit, ou si le précédent vaccin n'est pas connu, il faut compléter la vaccination avec le produit nécessaire. Si une dose a été effectuée en Rota-5, un total de 3 doses devra être administré. Cette notion peut cependant se discuter car l'efficacité de cette vaccination est loin d'être négligeable même avec des schémas incomplets : 89 % avec la première dose pour le Rotarix[®], 88 % (IC95 % 45–99) et 94 % (IC95 % 61–100 %) après respectivement une ou deux doses pour le RotaTeq[®] [14].

Varicelle

Dans la mesure où les vaccins sont disponibles, il faut privilégier de faire les deux doses avec le même vaccin. À défaut, les deux vaccins (Varilrix[®] et Varivax[®]) sont considérés comme interchangeables.

Grippe

Si un enfant de moins de 9 ans, est vacciné pour la première fois et doit en conséquence recevoir deux doses dans la même saison, il est préférable d'utiliser le même vaccin pour les deux doses. Contrairement au Fluarix tetra[®] et au Vaxigrip tetra[®], le vaccin Influvac tetra[®] n'a pas l'AMM chez l'enfant, en l'absence d'étude. Cependant en cas d'indisponibilité ou de méconnaissance du type exact de vaccin fait lors de la première injection, n'importe lequel peut être utilisé.

Vaccins contre l'hépatite A

Ces vaccins peuvent être considérés comme interchangeables. N'importe quel vaccin contenant l'hépatite A et indiqué pour l'âge, provoquera un effet rappel après une première dose de n'importe quel autre vaccin, même de fabricant différent.

Vaccins contre la rage

Autant que possible, là encore, une vaccination antirabique doit être poursuivie avec le même vaccin que celui utilisé en primo vaccination. Si cela n'est pas possible, les vaccins contre la rage étant considérés comme interchangeables, on peut administrer aux sujets qui nécessitent une piqûre de rappel pour la prophylaxie, l'une ou l'autre formulation de vaccin, indépendamment du vaccin utilisé pour la série de vaccination initiale.

En conclusion

Dans la mesure du possible en l'absence de pénurie, un schéma vaccinal débuté avec un type de vaccin doit être poursuivi avec le même vaccin.

Cependant, en cas de pénurie, l'application du calendrier vaccinal ne doit pas être différée en raison de l'absence d'un produit spécifique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>.
- [2] <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-7-principles-vaccine-interchangeability.html>.
- [3] Greenberg D, Pickering L, Senders S. Interchangeability of 2 diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines in infancy. *Pediatrics* 2002;109:666–72.
- [4] Kwak G, Kwon H, Kim J, et al. The immunogenicity and safety of DTaP interchangeable immunization among Korean children. *Vaccine* 2012;29(30):4644–7.
- [5] Halperin SA, Tapiero B, Law B, et al. Interchangeability of two diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines as a fourth dose in 15-20-month-old toddlers. *Vaccine* 2006;24:4017–23.
- [6] López P, Arguedas Mohs A, Abdelnour Vásquez A, et al. A Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent vaccine for primary and booster vaccinations of healthy infants and toddlers in Latin America *Pediatr. Infect Dis J* 2017;36:e272–82.
- [7] Ladhani S, Andrews N, Waight P, et al. Interchangeability of meningococcal group C conjugate vaccines with different carrier proteins in the United Kingdom infant immunisation schedule. *Vaccine* 2015;33:648–55.
- [8] Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, et al. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine* 2018.
- [9] Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, et al. Antibody persistence after a single dose of quadrivalent HPV vaccine and the effect of a dose of nonavalent vaccine given 3–8 years later - an exploratory study. *Hum Vaccin Immunother* 2018;17:1–5, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1522469>.
- [10] Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2016:67–77.
- [11] Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomized double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143–59.
- [12] <https://www.cdc.gov/hpv/downloads/9vhpv-guidance.pdf>.
- [13] Mast TC, Wang FT, Glass RJ, Loughlin J, Seeger JD. Effectiveness of one or two doses of the pentavalent rotavirus vaccine (RV5) in preventing gastroenteritis in the united states. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:278–83.
- [14] Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. Safety and Immunogenicity of sequential rotavirus vaccine schedules. *Pediatrics* 2016;137(2):e2015–603.