



Interchangeabilité des vaccins

- ◆ 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*

Les tableaux suivants présentent les vaccins les plus utilisés en France.

Pour **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®).

Principes généraux

- 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 même 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 et recommandés

() Nombre de doses recommandées

Hexavalent (3)	Hexyon® Infanrix hexa® Vaxelis®
Pneumocoque conjugué (3)	Prevenar 13
Méningo C (2)	Menjugate® Neisvac®
ROR (2)	MMR vax pro® Priorix®
Tétravalent enfant	dTCaP Infanrix Tetra® Tetravac®
Tétravalent ado/adulte	dTCaP Boostrix® Repevax®
HPV (2 ou 3)	Cervarix® Gardasil4® Gardasil9®

Autres vaccins

() Nombre de doses recommandées

Rotavirus (2 ou 3)	Rotarix® Rotateq®
Varicelle (2)	Varilrix® Varivax®
Méningo B (2 ou 3)	Bexsero® Trumemba®
Hépatite B (2 ou 3)	Engerix B10® Engerix B20® HBvaxPro 5® HBvaxPro 10®
Hépatite A (2)	Havrix 720® Vaqta® Avaxim®

Interchangeabilité des vaccins obligatoires

Hexavalents-Pentavalents

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



En effet :

- 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 autre 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 conseille d'utiliser la même marque pour les deux premières doses.

Méningo C

Les deux vaccins disponibles en France (différents par leurs protéines de conjugaison) 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.**

Interchangeabilité des autres vaccins du calendrier vaccinal

Tétravalent en rappel

En France, comme dans la majorité des pays développés, le rappel recommandé à 6 ans est un vaccin tétravalent fortement dosé en valence diphtérique (dTCaP) : Infanrix Tetra® et 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 (dTCaP) : 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 monovalents ou bivalents

Les vaccins monovalents contre l'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 primo-vaccination 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.

Aujourd'hui, et bien que ce ne soit pas les recommandations officielles en France, InfoVac plaide pour un rappel par le Gardasil9® chez les jeunes filles dont la vaccination a été initiée par le Gardasil 4®. Ceci parce que la tolérance des deux vaccins est similaire, et 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 Gardasil 9®, administrée 6 mois ou plus après soit une dose de Gardasil4® soit une dose de Cervarix®, est satisfaisante. (13)

On ne peut être certain qu'une dose unique de Gardasil 9® soit suffisante pour protéger contre les 5



génotypes supplémentaires mais une étude suggère que l'immunogénicité induite par

une seule dose pourrait être protectrice (8), et que cette protection ne serait en aucun cas inférieure à celle apportée par le Gardasil 4® (9). De plus si (un jour) une décision est prise de proposer un rattrapage avec le Gardasil 9® aux jeunes filles déjà vaccinées par le Gardasil 4®, la première dose sera déjà faite évitant des injections supplémentaires.

Les recommandations américaines et suisses récentes préconisent aussi de poursuivre le schéma vaccinal débuté par le Gardasil4® ou le Cervarix® par le Gardasil9® (10).

Interchangeabilité des autres vaccins

Rotavirus

Deux vaccins sont disponibles, 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 (11)

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® (12).

Varicelle

Dans la mesure où les vaccins sont disponibles, il faut **privilégier de faire les deux doses avec le même vaccin**. A 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 dans cette tranche d'âge. 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, 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.

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.

Bibliographie

- 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 P¹, 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-e282
- 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) 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;17:67-77
- 9) 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;390:2143-2159
- 10) <https://www.cdc.gov/hpv/downloads/9vhpv-guidance.pdf>
- 11) Mast T.C., Wang F.T., Glass R.J., Loughlin J., Seeger J.D. — Effectiveness of one or two doses of the pentavalent united states. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ;32:278-83.
- 12) Libster R, McNeal M, Walter EB, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152603
- 13) Gilca V, Sauvageau C, Panicker G et al. Immunogenicity and safety of a mixed 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 Oct 9. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.057
- 14) 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 Sep 25: 1-5.doi: 10.1080/21645515.2018.1522469.

Fiche rédigée par
Isabelle HAU
François VIE LE SAGE
Robert COHEN