

AVIS COURT DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS N° :	Tétanos / 2019 / 157
<small>⌂ (Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) ↗</small>	
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	2019-04-08
DEMANDEUR :	Bruno Turmel, MSSS
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS :	2019-06-10
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	2019-06-13
RÉDACTEUR(S) :	Nicholas Brousseau
QUESTION TRAITÉE :	Pertinence de rappels contre la diphtérie et le tétanos chez les personnes ayant reçu leur primovaccination à l'adolescence ou à l'âge adulte

Mise en contexte:

Une très faible proportion de la population québécoise débute sa vaccination contre la diphtérie et le tétanos à l'adolescence ou à l'âge adulte. Chez ces personnes, la primovaccination comporte 3 doses(1). La 2^e dose est prévue 1-2 mois après la 1^{re} et la 3^e dose est prévue 6-12 mois après la 2^e.

Jusqu'à récemment, des rappels du vaccin contre la diphtérie et le tétanos (vaccin dT) étaient recommandés tous les 10 ans chez les adultes. Suite à un avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)(2), les rappels aux 10 ans ont été remplacés par un rappel unique à l'âge de 50 ans. Ce nouveau calendrier fait en sorte qu'une personne débutant sa vaccination à l'adolescence ou à l'âge adulte pourrait se voir recommander seulement 3 à 4 doses du vaccin dT au cours de sa vie.

Une note de synthèse récente de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sur le tétanos propose un calendrier comportant 5 doses contre la diphtérie et le tétanos lorsque la vaccination débute durant l'adolescence ou l'âge adulte(3). Dans cette note il est mentionné que « 5 doses correctement espacées suffisent pour obtenir une protection à vie ». Tel que mentionné précédemment, le calendrier québécois prévoit moins de 5 doses contre la diphtérie et le tétanos lorsque la primovaccination débute à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) d'évaluer la pertinence de rappels du vaccin dT suite à une primovaccination débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte.

Recommandation du CIQ :

La recommandation d'offrir ou non des doses de rappel contre la diphtérie et le tétanos aux personnes qui reçoivent leur primovaccination à l'adolescence ou à l'âge adulte est peu susceptible d'avoir un impact significatif sur le fardeau de ces maladies. La primovaccination est l'élément le plus déterminant pour permettre une protection adéquate contre la diphtérie et le tétanos. Les données disponibles ne permettent pas de statuer à savoir si des doses de rappel supplémentaires améliorent cette protection.

La présente question a été discutée à la rencontre du CIQ du 13 juin 2019. Après une primovaccination avec 3 doses contre la diphtérie et le tétanos chez un adolescent ou un adulte, le CIQ recommande la conduite suivante qui correspond au maintien de la situation actuelle :

- Si la dernière dose de la primovaccination a été donnée avant l'âge de 40 ans, offrir une dose de rappel à l'âge de 50 ans (4 doses recommandées au total);
- Si la dernière dose de la primovaccination a été donnée à l'âge de 40 ans ou plus, ne pas proposer de rappel systématique (3 doses recommandées au total).

Outre cette vaccination de base, il est possible que d'autres doses du vaccin contre la diphtérie et le tétanos soient administrées dans le contexte d'une prophylaxie antitétanique postexposition ou d'un séjour dans une région où l'accès aux soins est limité.

Complément d'information :

Données d'immunogénicité

Chez les adultes non vaccinés, une primovaccination avec au moins 3 doses semble nécessaire pour conférer une protection durable contre la diphtérie et le tétanos. L'administration de deux doses chez les adultes ne permet pas le développement de concentrations protectrices d'anticorps à long terme pour une proportion importante d'entre eux(4,5).

La principale étude concernant une primovaccination à 3 doses avec le vaccin dT a été publiée par Myers et al. en 1982(6). Un total de 25 enfants de 6 à 18 ans et un total de 21 adultes de 19 à 58 ans n'ayant pas été vaccinés contre le tétanos par le passé ont été vaccinés avec 3 doses de dT. Les auteurs ont confirmé qu'il s'agissait bel et bien de primovaccinations en montrant l'absence d'anticorps contre le tétanos chez les sujets avant et 1 semaine après la première dose de dT. Les 46 participants avaient des concentrations protectrices d'anticorps contre le tétanos ($\geq 0,01$ unité d'antitoxine [UA]/mL) après la 2^e et la 3^e dose. Les concentrations moyennes géométriques (CMG) d'anticorps contre le tétanos après la 3^e dose étaient plus élevées chez les enfants et les adolescents (27,1 UA/mL) que chez les adultes (9,4 UA/mL). Tous les participants avaient des concentrations d'anticorps contre la diphtérie $\geq 0,01$ UA/mL après la 3^e dose (1

adolescent et 2 adultes avaient des concentrations d'anticorps < 0,01 UA/mL après la 2^e dose). Les CMG d'anticorps contre la diphtérie après la 3^e dose étaient aussi plus élevées chez les adolescents (1,93 UA/mL) que chez les adultes (0,56 UA/mL). À noter que le vaccin utilisé comprenait moins d'unités Lf d'anatoxine diphtérique (1,5) que les vaccins utilisés actuellement au Québec (2 ou 2,5 unités Lf).

À notre connaissance, aucune étude n'a pu évaluer avec précision la durée de l'immunité conférée par une primovaccination avec trois doses du vaccin dT administrée à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les études portant sur la durée de protection comprennent majoritairement des participants vaccinés dès l'enfance(2). Une étude de McCarrol et al. publiée en 1962(7) a mesuré la séroprotection contre le tétanos chez des vétérans au moins 15 ans après une primovaccination durant le service militaire. Les résultats suggéraient une protection prolongée suivant la vaccination initiale. Seulement 8 des 104 vétérans n'avaient plus d'anticorps détectables contre le tétanos plus de 15 ans après la dernière dose. Cette étude ne permettait cependant pas de se prononcer sur la durée exacte de protection conférée par la primovaccination.

Afin de déterminer la durée de protection suite à une primovaccination avec 3 doses chez l'adulte, une avenue pourrait être de comparer les concentrations d'anticorps obtenues après une telle primovaccination versus les concentrations obtenues après la vaccination complète de l'enfant jusqu'au rappel de l'adolescence. Il est toutefois hasardeux de comparer de telles études car plusieurs facteurs peuvent limiter leur comparabilité. Les concentrations d'anticorps obtenues et leur demi-vie dépendent de plusieurs facteurs dont l'âge à la vaccination, le type de vaccin utilisé, le nombre de doses administrées, l'intervalle entre les doses et la méthode d'analyse sérologique(3,8). L'OMS mentionne d'ailleurs qu'« on ne dispose pas de données suffisantes pour comparer les taux d'anticorps obtenus pendant la période de protection avec les calendriers de vaccination antitétanique spécifiques utilisés »(3). La recommandation dans certains pays d'offrir 5 doses de vaccin au cours de la vie sans rappel supplémentaire repose entre autres sur l'observation que la plupart des cas de tétanos observés concernent des personnes non vaccinées ou ayant reçu moins de 5 doses du vaccin dT(3,9).

Un élément important à considérer est l'âge lors de la primovaccination ou de l'administration de doses de rappel. Des auteurs ont mis en évidence une moins bonne réponse lorsque la primovaccination ou les doses de rappel surviennent à un âge avancé(10–14). Une étude a évalué la réponse contre la diphtérie et le tétanos chez 87 personnes de 60 ans et plus recevant une 2^e dose de rappel 5 ans après une dose de rappel antérieure(15). Tous les participants avaient une concentration d'anticorps considérée protectrice après le rappel antérieur ($\geq 0,1$ unités internationales [UI]/mL). Une proportion significative des participants sont passés sous le seuil considéré protecteur 5 ans après ce rappel (10 % pour le tétanos et 45 % pour la diphtérie). Le seuil jugé protecteur était cependant élevé (0,1 UI/mL plutôt que 0,01 UI/mL). La grande majorité des participants a atteint des concentrations protectrices d'anticorps après le 2^e rappel (100 % pour le tétanos et 94 % pour la diphtérie).

La baisse de la concentration d'anticorps est plus rapide pour la diphtérie que pour le tétanos. Des auteurs ont souligné la proportion importante des adultes plus âgés qui n'ont

pas de niveaux d'anticorps considérés protecteurs contre la diphtérie(8). Le fait que les cas de diphtérie sont extrêmement rares malgré cette baisse de la concentration d'anticorps vient toutefois remettre en question la nécessité de rappels périodiques suivant la primovaccination.

Fardeau, données d'efficacité et d'impact

Les données de la littérature ne permettent pas de déterminer si une personne est plus à risque de diphtérie ou de tétanos lorsqu'elle ne reçoit pas de rappels après une primovaccination avec trois doses durant l'adolescence ou à l'âge adulte. Une raison importante est que ces infections sont trop rares pour évaluer la valeur ajoutée des doses de rappel du vaccin dT. Au Québec par exemple, aucun cas de diphtérie respiratoire n'a été rapporté depuis 1991, année depuis laquelle des données d'incidence sont disponibles au registre québécois des Maladies à déclaration obligatoire(16). Pour le tétanos, seulement un cas est rapporté annuellement en moyenne et pour la majorité des personnes atteintes aucune vaccination antérieure n'a pu être mise en évidence(2,17). Il a également été documenté que l'incidence du tétanos n'est pas plus élevée dans des pays qui ne proposent pas de rappel avec le vaccin dT à l'âge adulte (ex. Angleterre, Pays-Bas)(2).

Couverture vaccinale et proportion de la population concernée

Seulement environ 1 % des enfants québécois de 2 ans n'ont reçu aucun vaccin contre la diphtérie ou le tétanos(18). Bien qu'on ne dispose pas de données aussi précises chez la population adulte, on peut avancer qu'une très faible proportion des adolescents et des adultes québécois est concernée par la question traitée dans le présent document.

Calendriers de vaccination utilisés dans d'autres pays

Dans plusieurs pays dont les États-Unis, des rappels avec le vaccin dT sont proposés tous les 10 ans chez les adultes(19). Toutefois, dans un certain nombre de pays aucun rappel n'est proposé ou, comme au Québec, un seul rappel avec le vaccin dT durant l'âge adulte est proposé. Il est pertinent de regarder, pour ces pays, les recommandations concernant la primovaccination chez les adolescents et les adultes.

En Espagne et en Australie, un seul rappel contre la diphtérie et le tétanos est prévu chez les adultes vaccinés durant l'enfance. Chez les adolescents et les adultes qui reçoivent une primovaccination avec 3 doses, deux rappels sont prévus par la suite. Ils sont proposés 10 ans après la dose précédente (total de 5 doses) (20,21).

Au Royaume-Uni, il est recommandé d'offrir un total de 5 doses des vaccins contre la diphtérie et le tétanos au cours de la vie, peu importe l'âge lors de la primovaccination. Si cette primovaccination avec 3 doses survient durant l'adolescence ou l'âge adulte, la 4^e dose est recommandée 5 ans après la 3^e et la 5^e dose, 10 ans après la 4^e (22).

Aux Pays-Bas, aucun rappel n'est prévu après les 6 doses de vaccin contre la diphtérie et le tétanos offertes entre la naissance et l'âge de 9 ans. Chez les adolescents et les adultes non préalablement vaccinés, une primovaccination avec 3 doses est proposée.

Aucun rappel n'est recommandé par la suite (communication personnelle, Hester de Melker). Malgré tout, l'incidence du tétanos rapportée aux Pays-Bas ne suggère pas d'excès de cas par rapport à la situation québécoise(2).

Comme au Québec, des indications supplémentaires de vaccination avec le dT existent au Royaume-Uni, en Australie, en Espagne et aux Pays-Bas en cas de plaie à risque accru ou chez les voyageurs. Les recommandations précises varient selon le pays.

Synthèse :

En somme, la recommandation d'offrir ou non des doses de rappel contre la diphtérie et le tétanos aux personnes qui reçoivent leur primovaccination à l'adolescence ou à l'âge adulte est peu susceptible d'avoir un impact significatif sur le fardeau de ces maladies. La primovaccination est l'élément le plus déterminant pour permettre une protection adéquate contre la diphtérie et le tétanos. Les données disponibles ne permettent pas de statuer à savoir si des doses de rappel supplémentaires améliorent cette protection.

Références

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. 7e édition [En ligne]. <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/protocole-d-immunisation-du-quebec-piq/> (page consultée le 5 juin 2019).
2. Boulianne N, Brousseau N, Kiely M, Defay F. Avis du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) sur la vaccination contre le tétanos : pertinence de doses de rappel chez l'adulte. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2018, 39 p.
3. World Health Organisation. Tetanus vaccines: WHO position paper, February 2017 - Recommendations. *Vaccine*. 2018;36(25):3573-5.
4. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edward KM. *Plotkin's Vaccines*. 7th Edition. Philadelphia : Saunders Elsevier; 2017. 1720 p.
5. Ruben FL, Fireman P. Follow-up study: protective immunization in the elderly. *Am J Public Health*. 1983;73(11):1330.
6. Myers MG, Beckman CW, Vosdingh RA, Hankins WA. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids. Reaction rates and immunogenicity in older children and adults. *JAMA*. 1982;248(19):2478-80.
7. Mccarroll JR, Abrahams I, Skudder PA. Antibody response to tetanus toxoid 15 years after initial immunization. *Am J Public Health*. 1962;52:1669-75.
8. World Health Organisation. The Immunological Basis for Immunization Series - Module 2: Diphtheria Update 2009. Geneva, Switzerland; 2009, 28 p.
9. World Health Organisation. WHO Immunological Basis for Immunization Series - Module 3: Tetanus Update 2018. Geneva, Switzerland; 2018, 61 p.
10. Gottlieb S, McLaughlin FX, Levine L, Latham WC, Edsall G. Long-term immunity to tetanus - A statistical evaluation and its clinical implications. *Am J Public Health*. 1964;54(6):961-71.
11. Kishimoto S, Tomino S, Mitsuya H, Fujiwara H, Tsuda H. Age-related decline in the in vitro and in vivo syntheses of anti-tetanus toxoid antibody in humans. *J Immunol* 1980;125(5):2347-52.
12. Murphy SM, Hegarty DM, Feighery CS, Walsh JB, Williams Y, Coakley DP. Tetanus immunity in elderly people. *Age Ageing*. 1995;24(2):99-102.
13. Grasse M, Meryk A, Schirmer M, Grubeck-Loebenstein B, Weinberger B. Booster vaccination against tetanus and diphtheria: insufficient protection against diphtheria in young and elderly adults. *Immun Ageing*. 2016;13(1):26.
14. Kaml M, Weiskirchner I, Keller M, Luft T, Hoster E, Hasford J, et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier

in life as well as on pre-vaccination antibody titers. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6808-11.

15. Weinberger B, Schirmer M, Matteucci Gothe R, Siebert U, Fuchs D, Grubeck-Loebenstein B. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. *PLoS One*. 2013;8(12):e82967.
16. Brousseau N, Gariépy M-C, Amini R, Billard M-N, De Serres G. Maladies évitables par la vaccination à déclaration obligatoire au Québec : rapport de surveillance 2014-2017. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2019, 66 p.
17. Brousseau N, Boulianne N, Kiely M. Avis sur la définition de plaie à risque accru pour le tétanos et sur les critères à utiliser pour la prophylaxie antitétanique postexposition (PAPE). Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2018, 9 p.
18. Kiely M, Boulianne N, Ouakki M, Audet D, Guay M, De Serres G, et al. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2016. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2017, 122 p.
19. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2018;67(2):1-44.
20. Australian Government. Tetanus - Information about tetanus disease, vaccines and recommendations for vaccination from the Australian Government [On line]. <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/tetanus> (page accessed June 5, 2019).
21. Comité Asesor de Vacunas. Tétanos - Manual de vacunas en línea de la AEP [On line]. <https://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-38> (page accessed June 5, 2019).
22. Public Health England. Tetanus: the green book, chapter 30 [On line]. <https://www.gov.uk/government/publications/tetanus-the-green-book-chapter-30> (page accessed June 5, 2019).