

Simplification du calendrier vaccinal

Collection
Avis et Rapports

Simplification du calendrier vaccinal

Rapport

21 décembre 2012

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 21 décembre 2012, après consultation du Comité technique des vaccinations.

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction/Argumentaire pour cette proposition de simplification du calendrier vaccinal	9
1.1 - Calendrier vaccinal du nourrisson et de l'enfant	9
1.2 - Calendrier vaccinal de l'adolescent et de l'adulte	10
1.3 - Calendriers vaccinaux européens	12
2 - Epidémiologie en France des maladies à prévention vaccinales concernées par cette simplification	15
2.1 – Diphtérie	15
2.2 – Tétanos	16
2.3 – Coqueluche	18
2.4 – Poliomyélite	20
2.5 - Infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	22
3 - Les recommandations vaccinales actuelles en population générale et les couvertures vaccinales	25
3.1 - Recommandations chez l'enfant et l'adolescent (jusqu'à l'âge de 18 ans)	25
3.2 - Recommandations chez l'adulte	25
3.3 - Couvertures vaccinales chez le nourrisson et l'enfant	27
3.3.1 - <i>Les taux de couverture vaccinale dans la population cible des recommandations vaccinales en France</i>	27
3.3.2 - <i>Enquêtes en milieu scolaire</i>	28
3.4 - Couvertures vaccinales chez l'adulte	30
4 - Situation dans les autres pays	34
5 - Vaccins disponibles	36
6 - Immunogénicité et durées de protection : argumentaire pour un changement du calendrier	37
6.1 - Nourrisson : argumentaire pour un schéma 2,4, 11-12 mois	37
6.1.1 – <i>Introduction</i>	37
6.1.2 - <i>Pourquoi la France ne souhaite-elle pas adopter ce schéma 3, 5 mois de primovaccination ?</i>	37
6.1.3 - <i>Equivalence des schémas 3, 5, 11/12 mois et du schéma 2, 4, 11-12 mois</i>	46
6.2 - Rappels de l'enfant et de l'adolescent	54
6.2.1 – <i>Le rappel de 6 ans</i>	55
6.2.2 – <i>Le rappel de l'adolescent</i>	55

6.3 - Adultes : espacement des rappels	56
6.3.1 – <i>La protection contre le tétanos</i>	56
6.3.2 - <i>Immunité anti-poliomyélitique des adultes</i>	58
6.3.3 - <i>Immunité anti-diphtérique des adultes</i>	59
6.3.4 - <i>Immunisation contre la coqueluche</i>	60
6.4 – Autres vaccinations du calendrier vaccinal	61
6.4.1 - <i>Vaccination contre la rougeole-rubéole-oreillons</i>	61
6.4.2 - <i>Vaccin méningococcique conjugué C</i>	62
6.4.3 – <i>Vacci, papillomavirus humain</i>	62
6.4.4 – <i>Les rattrapages vaccinaux</i>	62
6.4.5 – <i>Les recommandations relatives aux vaccinations ciblées chez les personnes à risques</i>	62
7 - Evaluation médico-économique	66
7.1 - Impact budgétaire du changement de calendrier vaccinal de l'enfant	66
7.2 - Impact budgétaire du changement de calendrier vaccinal de l'adulte	66
8- Acceptabilité du nouveau calendrier - Etude Percevac	70
9 - Synthèse des différentes parties et conclusion	71
10 - Nouvelles propositions	72
11 - Gestion de la période de transition	74
12 – Calendrier vaccinal simplifié et comparaison des deux calendriers	76
Conclusion	77
GLOSSAIRE	78
TABLE DES MATIERES	79

SAISINE



Haut Conseil de la santé publique

Commission spécialisée Maladies Transmissibles

Réf : D/09/171/PD/CP

Paris, le 19 février 2009

Dossier suivi par Paule Deutsch
Coordonnatrice de la
Tél. : 01 40 56 45 81
Mél : paule.deutsch@sante.gouv.fr

Monsieur le Professeur,

Le Haut Conseil de la santé publique s'est auto saisi en date du 5 mai 2008 concernant la simplification des schémas vaccinaux.

La France est avec l'Allemagne et la Suisse, le pays d'Europe où les enfants reçoivent le plus d'injections vaccinales. L'enquête récente que vous avez menée sur le calendrier vaccinal français comparé à celui des autres pays d'Europe a montré qu'en ne prenant en compte que les vaccins recommandés de manière universelle un enfant français devait recevoir dans son enfance 15 injections vaccinales (18 pour les filles avec l'HPV) alors que les enfants hollandais en recevraient 13, les belges 10 et les finlandais 6. Ces différences peuvent s'expliquer par le nombre de maladies contre lesquelles il y a une recommandation de vacciner mais également par l'adoption par certains pays de schémas vaccinaux simplifiés.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif d'analyser l'intérêt de schémas vaccinaux plus simples pour les vaccinations recommandées en France et le cas échéant de proposer une simplification du calendrier vaccinal.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Il pourra juger de l'opportunité de recourir à des auditions ou à des avis extérieurs. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction du rapport. . Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Paule DEUTSCH, coordonnatrice de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le rapport du groupe de travail, assorti de ses conclusions sous la forme d'un projet d'avis, devra me parvenir pour le 30 octobre 2009.

Ce rapport et le projet d'avis, après adoption par le CTV, seront adressés au président de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » pour être validés par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'assurance de ma considération distinguée.



Pr Christian PERRONNE
Président de la Commission spécialisée Maladies Transmissibles

Monsieur le Pr Daniel FLORET
Centre hospitalier universitaire
Hôpital Mère-enfant
59 boulevard Pinel
Bron 69 500

GROUPE DE TRAVAIL

Brigitte AUTRAN, HCSP-CTV

Jean BEYTOU, HCSP-CTV

Véronique DUFOUR, pédiatre, PMI

Daniel FLORET, HCSP-CTV, Président du CTV, Président du groupe de travail

Serge GILBERG, HCSP-CTV

Nicole GUISO, CNR de la coqueluche et autres bordetelloses

Thomas HANSLIK, HCSP-CTV

Christine JESTIN, INPES

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Daniel LEVY-BRUHL, InVS

Isabelle MORER, ANSM

ETUDE PERCEVAC

Fanette BLAIZEAU, Inserm U707

Thierry BLANCHON, Inserm U707

PERSONNES AUDITIONNEES

Robert COHEN, pédiatre, France

Gaston de SERRES, Institut national de santé publique, Québec, Canada

Anne-Claire SIEGRIST, Centre de vaccinologie et d'immunologie néonatale, Genève, Suisse

Catherine WEIL-OLIVIER, pédiatre, France

DECLARATION PUBLIQUE D'INTERET

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration publique d'intérêt.

1 - Introduction / Argumentaire pour proposition de simplification du calendrier vaccinal

Le Haut Conseil de la santé publique s'est auto saisi en date du 5 mai 2008 afin de proposer une simplification du calendrier vaccinal.

Le groupe de travail constitué à cet effet s'est réuni 24 fois entre 2009 et 2012. Il a procédé à une revue extensive de la littérature, obtenu des données de pays étrangers, auditionné des experts nationaux et de pays étrangers, et mis en place une étude d'acceptabilité d'un nouveau calendrier vaccinal auprès des médecins généralistes et de pédiatres.

L'objectif est d'optimiser la protection des enfants et des adultes tout au long de leur vie contre les maladies infectieuses à prévention vaccinale. Cette simplification du calendrier vaccinal doit permettre d'améliorer l'acceptabilité des vaccinations tant par les professionnels de santé que par le public.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a notamment retenu comme objectif pour la prévention des maladies infectieuses d'atteindre ou de maintenir un taux de couverture vaccinale d'au moins 95 % à tout âge (objectif n°42).

1.1 - Calendrier vaccinal du nourrisson et de l'enfant

Le calendrier vaccinal des **nourrissons** s'est étoffé régulièrement depuis 10 ans [1]. Malgré cela la couverture vaccinale reste très bonne, (≥ 97 % pour la primo-vaccination) pour les vaccins plus anciens et ceux combinés aux vaccins obligatoires [2-6]. Elle tend à décliner pour les vaccins introduits plus récemment (contre le papillomavirus humain (HPV) et le méningocoque C) d'autant plus qu'ils sont perçus comme « simplement recommandés ».

- Les enfants reçoivent beaucoup d'injections. Il serait possible d'en supprimer en renonçant à la protection contre certaines maladies à prévention vaccinale, notamment au cours des deux premières années de la vie. Compte-tenu de l'épidémiologie française, ce n'est pas l'option retenue. Cependant, l'évolution de la situation épidémiologique a permis de ne cibler que les enfants à risque pour la vaccination BCG. Par ailleurs, des données nouvelles ont permis de supprimer une dose de vaccin pneumococcique.
- Ainsi, un enfant vacciné selon les recommandations françaises doit recevoir à l'âge de 2 ans, 10 injections vaccinales si le vaccin hexavalent est utilisé, 13 injections si le vaccin contre l'hépatite B est administré séparément. Il recevra ultérieurement au cours de l'enfance, 3 injections de rappel auxquelles s'ajoutent 3 doses de vaccin contre le papillomavirus chez les filles. Au total, au cours de l'enfance, un enfant français recevra au minimum 13 injections et au maximum 19. D'autre part il est très probable que de nouveaux vaccins soient susceptibles d'être introduits dans le calendrier vaccinal notamment contre le méningocoque B, ce qui aboutirait à ajouter une ou plusieurs injections à un calendrier déjà chargé. Certains vaccins, non recommandés actuellement pourraient le devenir. La multiplication des injections vaccinales est mal acceptée par les parents et pas toujours simple à réaliser par les médecins ce qui constitue l'un des facteurs de couverture vaccinale insuffisante ou retardée comme semble l'attester l'importante augmentation de la couverture vaccinale contre l'hépatite B qu'a permis l'admission au remboursement du vaccin hexavalent.

1.2 - Calendrier vaccinal de l'adolescent et de l'adulte

Pour les adolescents et les adultes, le calendrier vaccinal est moins bien respecté. Ceci est dû à une méconnaissance de leur statut vaccinal et de l'importance de la vaccination à l'âge adulte.

Il n'y a pas, chez l'adulte, contrairement à l'enfant, de système de recueil de routine des données sur la couverture vaccinale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. Les données existantes proviennent soit d'enquêtes nationales déclaratives en population générale, soit d'études sur des groupes de population et/ou en milieu professionnel.

Selon les différentes enquêtes effectuées (cf. Tableau 7 - Couverture vaccinale chez l'adulte), les taux de couverture vaccinale, quelle que soit la valence considérée, apparaissent comme insuffisants au regard du critère retenu par la loi de santé publique. Ces enquêtes montrent une diminution des taux de couverture vaccinale en fonction de l'âge. Une variation selon le sexe n'est pas observée dans toutes les études. En particulier l'Institut de veille sanitaire (InVS) a analysé les données de couverture vaccinale de l'enquête Santé Protection Sociale menée en 2002 par l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (Irdes) et portant sur un échantillon aléatoire de plus de 11.000 sujets âgés de 16 ans et plus. Globalement, 29,1 %, 62,3 % et 36,1 % déclaraient avoir été vaccinés depuis moins de 10 ans respectivement contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. La figure 1 ci-dessous montre la décroissance de cette couverture avec l'âge [7].

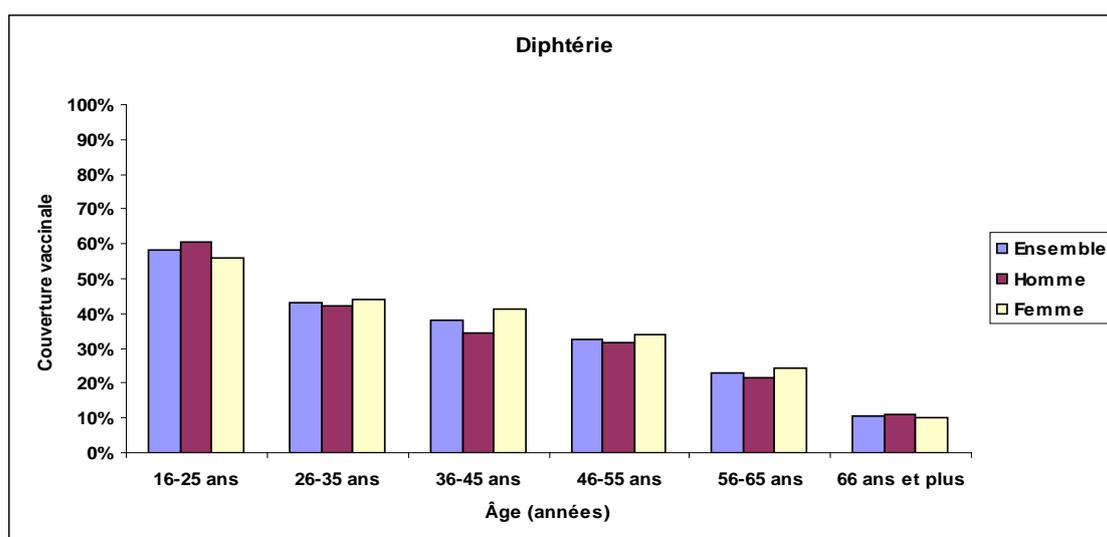
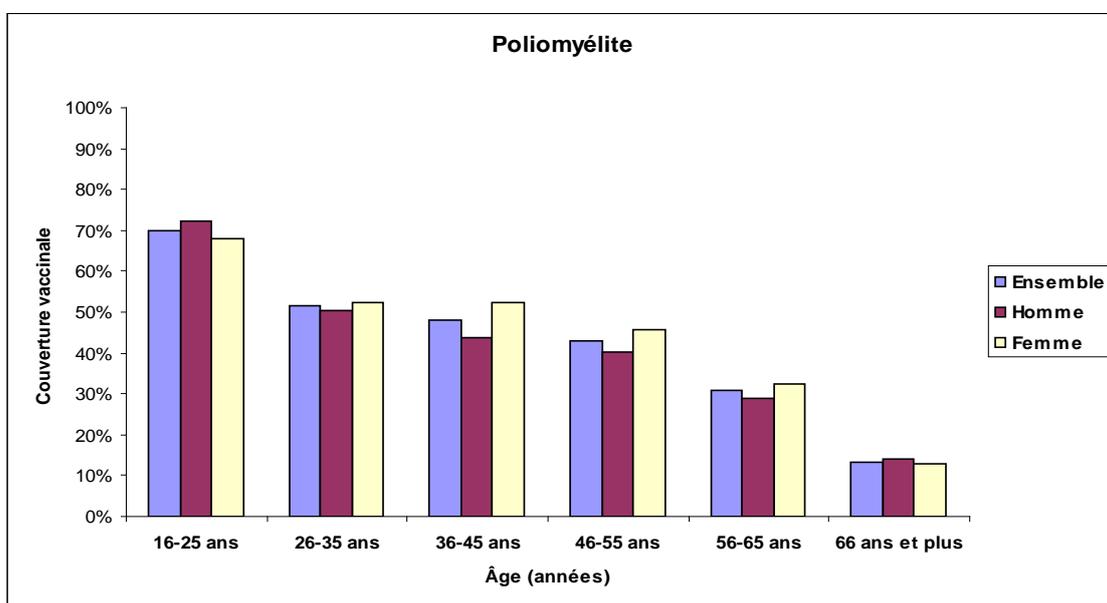
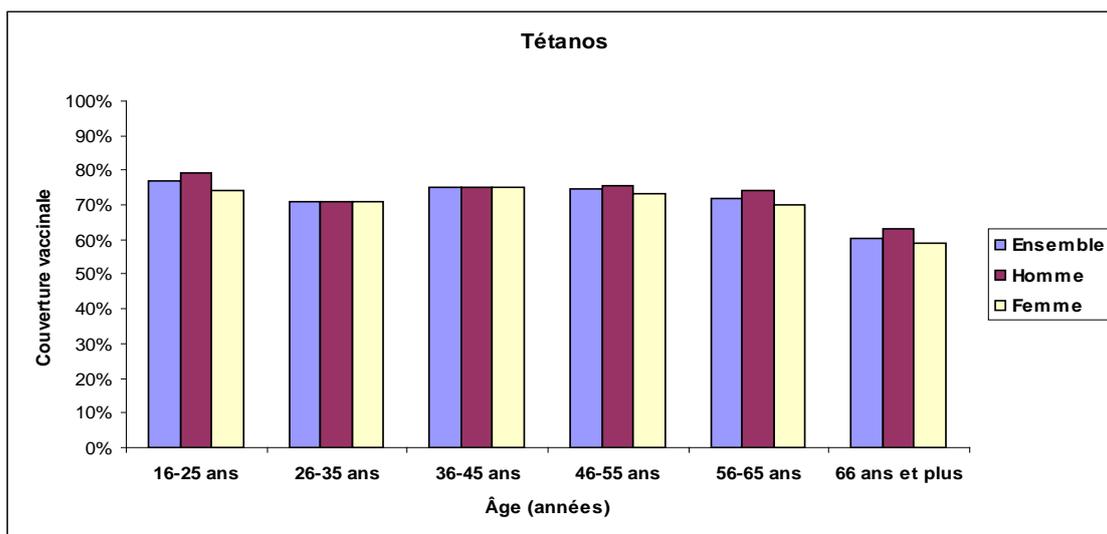


Fig. 1 - Couverture vaccinale par les vaccins contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie selon le sexe et l'âge
(Données déclaratives, enquête SPS, France, 2002)

Lors de la vaccination grippale d'une population francilienne constituée de 660 personnes âgées de 60 à 97 ans (moyenne 76,6 ans) au Centre de vaccination de l'Institut Pasteur de Paris, une analyse de la couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie a été pratiquée [8]. Une vaccination était considérée à jour si elle datait de moins de 10 ans. Sur ces 660 personnes, 77 % étaient à jour pour la vaccination contre le tétanos, 42 % pour la poliomyélite et 28 % pour la diphtérie. Il n'y a pas de différence significative entre les tranches d'âges et entre les sexes pour la couverture vaccinale antitétanique. La couverture vaccinale anti-poliomyélite et anti-diphtérie diminue significativement ($p < 0,0001$) avec l'âge. Pour les classes d'âge 60-69 ans, 70-79 ans et 80 ans ou plus, respectivement 58 %, 48 % et 28 % sont à jour pour la poliomyélite et 44 %, 32 % et 17 % pour la diphtérie.

Lors de la vaccination contre la méningite à méningocoque A, C, Y et W135 de 721 patients au Centre de vaccinations internationales de Strasbourg, les dates de leur dernier rappel de vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite ont été recueillies [9]. Une vaccination était à jour si elle datait de moins de 10 ans, sauf le vaccin pour la grippe qui devait dater de moins d'un an.

Parmi 721 pèlerins partant pour La Mecque âgés de 21 à 85 ans (moyenne 53 ans), 34 % étaient à jour pour la vaccination contre le tétanos, 25 % pour la poliomyélite, 22 % pour la diphtérie. Il n'y a pas de différence significative entre les sexes, mais la couverture vaccinale anti-diphtérique, anti-tétanique et anti-poliomyélique diminue significativement ($p < 0,0001$) avec l'âge. Pour les classes d'âge 21-30 ans, 31-50 ans, 51-70 ans et 71 ans ou plus, respectivement 56 %, 22 %, 19 % et 7 % sont à jour pour la diphtérie ; 63 %, 28 %, 34 % et 16 % pour le tétanos ; et 56 %, 24 %, 24 % et 11 % pour la poliomyélite.

L'appréciation de la connaissance du statut vaccinal n'est faite qu'au travers d'enquêtes déclaratives : ainsi dans l'enquête du Baromètre Santé 2005 [10], les français se déclarent à jour de leurs vaccinations avec certitude 64,3 %, probablement 19,8 %. Dans le Baromètre de 2010 (données INPES non publiées) ces chiffres sont respectivement de 56 % et 25 %. Dans l'étude de Guthmann *et al.* [11], seuls 16 % des sujets déclarent ignorer leur statut vaccinal. La connaissance du statut vaccinal est liée avec le niveau socio économique (meilleure dans les niveaux socio économiques élevés) mais n'influence pas la couverture vaccinale. La couverture vaccinale diminue avec l'âge, alors que la connaissance du statut vaccinal progresse.

Dans l'enquête Nicolle 2006 [12], 77,6 % des personnes déclarent détenir un carnet de santé sur lequel sont inscrites leurs vaccinations.

Par contre dans le Baromètre Santé 2005 [10], si 67,8 % des sujets interrogés déclarent avoir reçu leur dernière injection vaccinale au cours des cinq dernières années, 26,3 % ne savent pas quel était ce vaccin (27,4 % dans le Baromètre 2010).

1.3 - Calendriers vaccinaux européens

Les calendriers vaccinaux diffèrent d'un pays à l'autre et certains comportent un nombre d'injections significativement moins élevé que le calendrier français :

- Quatre pays européens (Finlande, Italie, Danemark, Suède) ont adopté pour les nourrissons, un schéma vaccinal simplifié à 3 doses (primo vaccination à 3 et 5 mois, rappel à 11-12 mois) pour les vaccins DTCaPHib. Ce schéma donne satisfaction tout en majorant le risque de coqueluche précoce du fait du report de 5 semaines à 3 mois de l'administration de la 1^{ère} dose de vaccin coquelucheux au Danemark [13].
- Le Royaume-Uni, après trois doses de primo-vaccination à 2, 3, 4 mois ne propose pas de rappel DTCaP dans la deuxième année mais entre 3 ans et 5 ans après la primo-vaccination ; il n'y a plus de rappel coqueluche après mais une dose de rappel dTPolio entre 13 et 18 ans et une fois chez l'adulte (quand le nombre de doses dans l'enfance a été incomplet) [14].

- Certains pays ne proposent pas de rappel à l'adolescence (Danemark, Pays-Bas, Suède).
- Si la plupart des pays recommandent des rappels DT tous les 10 ans chez l'adulte, d'autres n'ont pas de recommandations (Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède).
- En Suisse, les délais des rappels de l'adulte viennent d'être portés à 20 ans pour DT jusqu'à 65 ans, 10 ans au-delà [15].

Ainsi, la révision du calendrier vaccinal français apparaît tout à fait légitime dans la mesure où des alternatives sont possibles à la lumière de l'expérience de pays voisins.

La proposition d'un nouveau calendrier vaccinal a pour but :

- de n'administrer que le strict nombre d'injections vaccinales nécessaires à une bonne protection tout en réduisant le nombre d'injections vaccinales chez les enfants ;
- de faciliter le suivi du calendrier vaccinal pour les patients adultes et les médecins ;
- d'améliorer l'acceptabilité des vaccinations et par voie de conséquence la couverture vaccinale tout en assurant une protection tout au long de la vie.

Références

- [1] Le Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du haut Conseil de la santé publique. BEH 2012;14-15: 161-88.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp_beh_14_15_2012.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [2] Fonteneau L, Urcun JM, Kerneur C, Guthmann JP, Guignon N, *et al.* Couverture vaccinale des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005. BEH 2008; 51-52: 493-97.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2008/51_52/beh_51_52_2008.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [3] Antona D, *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France. Résultats des enquêtes menées en milieu scolaire 2001, 2004. BEH 2007; 6: 45-50.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [4] Estimation des couvertures vaccinales en secteur libéral à travers l'échantillon généraliste des bénéficiaires en France. Institut de veille sanitaire. 2010, 14 pages. [cité le 4 septembre 2010].
Disponible sur [URL:http://www.invs.sante.fr/publications/2010/couverture_vaccinale_egb/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/couverture_vaccinale_egb/index.html) (consulté le 03/09/2012).
- [5] Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimations des couvertures vaccinales à 24 mois à partir des certificats de santé du 24^{ème} mois. Institut de veille sanitaire 2010, 30 pages.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2010/couverture_vaccinale_24emois/rapport_couverture_vaccinale_24emois.pdf (consulté le 03/09/2012).

- [6] Vincelet C, Bourgin C, Quinet B, Tabone M. Estimation de la couverture vaccinale chez les enfants de 10 mois, 2 ans et 4 ans, venus consulter en centre de bilan de santé de l'enfant à Paris durant l'année 1997. Archives de Pédiatrie. 1999; 6(12): 1271-78.
- [7] Guthmann J-P, Fonteneau L, Antona D, Lévy-Bruhl D. La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale, 2002BEH 2007 ; 51-52 :441-45.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf (consulté le 21/06/2012).
- [8] Gergely A, *et al.* La couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie en 2006 dans une population âgée francilienne, BEH 2008; 9: 61-4.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2008/09/beh_09_2008.pdf (consulté le 21/06-2012).
- [9] Hommel C, *et al.* Pélerins à destination de la Mecque vus au centre de vaccination internationales de Strasbourg (France) : couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et grippe. BEH 2009; 14: 129-32.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2009/14/beh_14_2009.pdf (consulté le 21/06-2012).
- [10] Beck F, Guilbert, Gautier A. (sous la direction de). Baromètre santé 2005 Attitudes et comportements de santé. Saint-Denis, INPES, coll. Baromètres santé, 2007 : 608 pages.
- [11] Guthmann JP, Fonteneau L, Antona D, Levy-Bruhl D. Déterminants de couverture vaccinale antitétanique chez l'adulte en France et de connaissance du statut vaccinal. Med Mal Infect 2010; 40 : 560-67.
- [12] Gautier G, Jauffret-Roustide M, Jestin C (sous la direction de). Enquête Nicolle 2006. connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux. Saint-Denis, INPES, 2008, 252 pages.
- [13] Hviid A. Stellfeld M. Andersen PH. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. Vaccine 2004; 22: 3530-34.
- [14] Vaccination Schedule. National .Health Service, United Kingdom.
Disponible sur <http://www.nhs.uk/Planners/vaccinations/Pages/Aboutvaccinationhub.aspx> (consulté le 21/06/2012)
- [15] Optimisation des rappels vaccinaux contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (dT/dTp_a) chez l'adulte. Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique. 2011, N°51 : 1161-71
Disponible sur <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/11505/index.html?lang=fr> (consulté le 03/09/2010).

2 - Epidémiologie en France des maladies à prévention vaccinale concernées par cette simplification [1]

2.1 - Diphtérie

La diphtérie est une maladie toxi-infectieuse affectant essentiellement les voies respiratoires supérieures, et parfois la peau, causée par deux espèces de corynebactéries : *Corynebacterium diphtheriae* et *C. ulcerans*.

Quelle que soit l'espèce, la diphtérie revêt les mêmes tableaux cliniques qui sont habituellement celui d'une angine à fausses membranes qui peuvent obstruer le larynx ou d'ulcérations cutanées. La toxine produite par le bacille diphtérique peut provoquer des paralysies et des myocardites. L'incubation dure de deux à dix jours ; la contagion se fait par les gouttelettes de Pflüger, et plus rarement par contact avec des objets souillés.

La contamination se fait d'homme à homme pour *C. diphtheriae* alors qu'elle se fait de l'animal à l'homme pour *C. ulcerans*

Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie dans le prélèvement rhinopharyngé ou cutané par culture sur milieux riches, voire sélectifs, suivi de l'identification de l'espèce. La recherche de la toxinogénèse est une urgence. La PCR permet de détecter en quelques heures le gène *tox*, si le prélèvement est assez riche en bactéries et la production de toxine est décelée par le test d'Elek en deux jours.

Des épidémies dues à *C. diphtheriae* se sont déclarées dans les pays de l'ex-URSS dans les années 90. La situation a été bien contrôlée bien qu'il existe encore une circulation de *C. diphtheriae*, notamment en Russie, Ukraine ou Lettonie. D'autres régions restent endémiques comme le Sud-est asiatique et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient et l'Afrique (notamment Madagascar).

En France, la surveillance de la diphtérie repose sur la déclaration obligatoire des cas. La définition des cas, jusqu'alors restreinte à l'identification de *C. diphtheriae* porteurs du gène *tox* dans leur génome a été élargie en 2003 aux *C. ulcerans* également porteurs du gène *tox*. Elle ne concerne pas les isolats non porteurs du gène *tox* non producteurs de toxines [2].

La dernière grande épidémie française due à *C. diphtheriae* remonte aux années quarante, à la fin de la seconde guerre mondiale. La généralisation de la vaccination, effective à partir de 1945, a permis de voir chuter le nombre de cas et de décès de plus de 45 000 cas et plus de 3 000 décès enregistrés en 1945 à moins de 5 cas annuels (aucun décès) depuis 1982 (Fig. 2). Le dernier cas autochtone déclaré date de 1989. Après plus de 10 ans sans aucun cas notifié, 7 cas ont été rapportés entre 2002 et 2011. Tous sont des cas importés chez des sujets incomplètement ou non vaccinés, liés à des voyages en Chine, Russie, Cameroun et Madagascar. Deux cas étaient liés épidémiologiquement sans qu'aucun voyage en zone d'endémie ou de notion de contact avec un cas provenant d'une zone d'endémie aient pu être renseigné. Hormis deux patients présentant une diphtérie cutanée, 4 autres patients souffraient d'une angine de gravité très variable : depuis une angine simple pour un enfant âgé de 6 ans qui devait recevoir un rappel vaccinal jusqu'à une angine avec envahissement massif nécessitant une assistance ventilatoire pendant plusieurs jours.

Par ailleurs, 19 cas de diphtérie à *C. ulcerans* porteurs du gène *tox* ont été également signalés en France entre 1999 et 2012. L'âge moyen était de 66 ans (28 - 89 ans) et 63 % des cas étaient des femmes. Parmi ces 19 personnes, 14 avaient été exposées par contact proche à un animal domestique. Il a été possible de prélever six animaux et pour deux d'entre eux, un même isolat de *C. ulcerans* a été retrouvé chez l'animal et chez le patient en contact avec lui [3]. Parmi ces 19 cas, seuls 4 rapportaient une vaccination contre la diphtérie le plus souvent très ancienne.

Les prélèvements effectués dans l'entourage des cas de *C. diphtheriae* ou *C. ulcerans* n'ont identifié aucune transmission secondaire de la bactérie mais un porteur asymptomatique a été identifié dans l'entourage proche d'un cas de *C. diphtheriae* ORL.

La dernière étude de séroprévalence, menée en 1998 dans la population française, montre que 30 % des patients âgés de 50 ans et plus ont un titre d'anticorps non détectable ou inférieur au seuil considéré protecteur de 0,01 UI/ml par la technique de séroneutralisation.

Ces résultats (identification dans les 10 dernières années de plusieurs cas de diphtérie en France et résultats sérologiques en faveur d'une immunité insuffisante des sujets âgés) ont largement contribué à la décision d'introduction dans le calendrier vaccinal de rappels décennaux chez l'adulte en 2005.

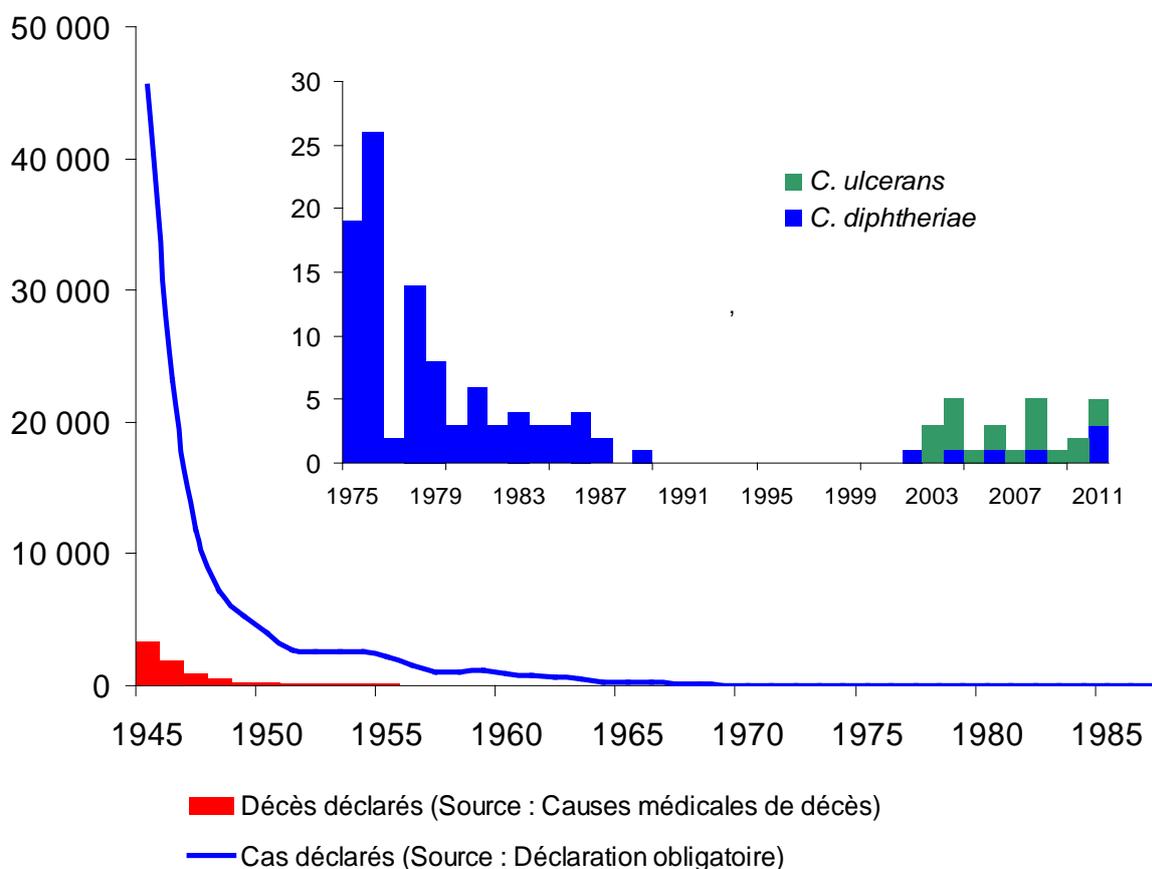


Fig. 2 - Nombre de cas de diphtérie et de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2011
 Source : Guide des vaccinations 2012 [1]

2.2 - Tétanos

Le tétanos est une toxi-infection aiguë grave, non contagieuse, souvent mortelle, due à une neurotoxine extrêmement puissante produite par un bacille anaérobie à Gram positif, le *Clostridium tetani*. Cette bactérie est ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux. Elle persiste dans les déjections animales et dans le sol sous forme sporulée, extrêmement

résistante. La source étant tellurique et inépuisable, l'éradication du tétanos est impossible. Elle pénètre dans l'organisme *via* une plaie cutanée. Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, il y a alors, au site de la plaie, germination des spores et production de toxines. Disséminées dans la circulation générale, ces toxines vont interférer avec les neurotransmetteurs et entraîner, après une période d'incubation de quatre à vingt et un jours, une atteinte neuromusculaire avec contractures, spasmes musculaires et convulsions.

La maladie peut se présenter sous trois formes : généralisée (la plus fréquente et la plus grave : 80 % des cas), localisée (région anatomique proche de la plaie) ou céphalique, avec atteinte de nerfs crâniens.

La forme néonatale est un tétanos généralisé survenant chez le nouveau-né ; s'il a quasiment disparu des pays industrialisés à couverture vaccinale élevée, le tétanos néonatal reste une cause importante de mortalité dans de nombreux pays d'Asie et d'Afrique. Quelques cas surviennent encore dans la Région européenne de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'élimination du tétanos néonatal de cette région reste un des objectifs de l'OMS.

Le tétanos ne se transmet pas de personne à personne, et les patients atteints de tétanos ne développent aucune immunité à la suite de l'infection, ainsi la seule prévention possible est la vaccination avec une politique de rappels bien conduite.

En France, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. En 1945, environ 1000 décès par tétanos étaient déclarés ; en 1975, 369 cas et 171 décès et, en 2005, 17 cas et 7 décès (InVS, Inserm CépiDc). Malgré la généralisation de la vaccination, le tétanos n'a pas complètement disparu en France. Quelques dizaines de cas sont déclarés tous les ans (28 en 2001, 17 en 2005, et 9 en 2011). Ils concernent surtout des personnes âgées (moyenne d'âge 78 ans), et notamment les femmes, moins bien protégées que les hommes jusque-là revaccinés lors du service militaire.

Près de la moitié des cas surviennent en été. Les portes d'entrée sont souvent de petites plaies passées inaperçues, alors que toutes les effractions cutanéomuqueuses comportent un risque de tétanos. Toutefois, la part des plaies chroniques n'est pas négligeable : elle représente 14 % des cas. La létalité du tétanos est d'environ 30 %.

La Figure 3 montre l'évolution de l'incidence et de la mortalité du tétanos, de 1955 à 2011.

Compte tenu de la disponibilité depuis plus de cinquante ans d'un vaccin d'une innocuité et d'une efficacité quasiment totales, il ne devrait plus être vu de tétanos en France.

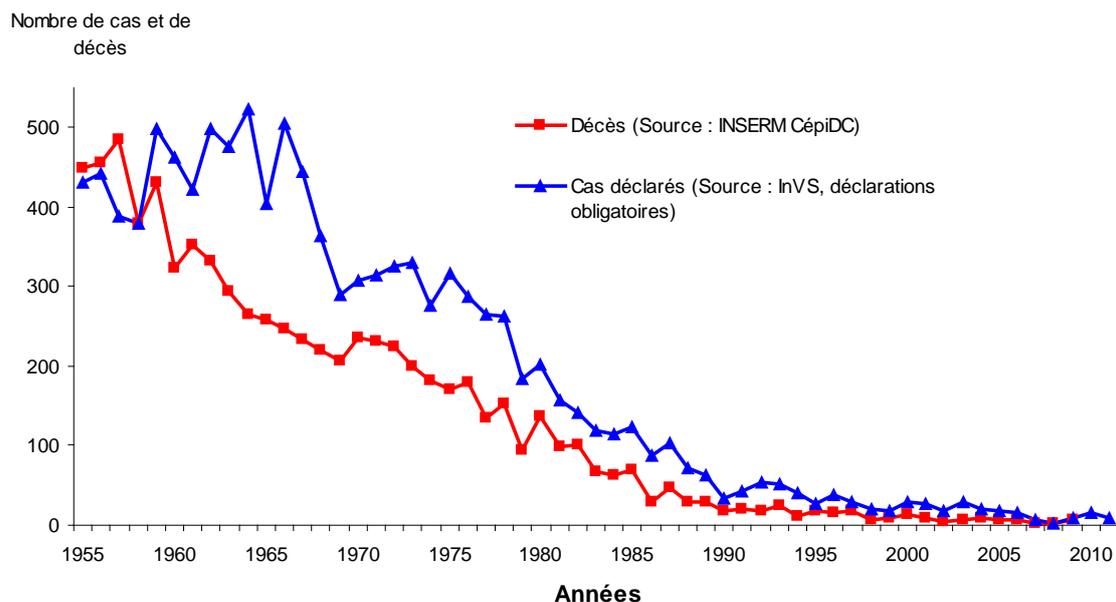


Fig. 3 - Le tétanos en France, de 1955 à 2011: morbidité et mortalité

2.3 - Coqueluche

La coqueluche est une infection respiratoire bactérienne peu ou pas fébrile de l'arbre respiratoire inférieur, d'évolution longue et très contagieuse et dont la gravité repose sur ses complications pulmonaires et neurologiques, surtout chez les nourrissons. Deux bactéries du genre des *Bordetella* sont responsables des syndromes coquelucheux chez l'être humain : *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*.

Le tableau clinique de la coqueluche est très variable selon l'âge et le degré de protection de l'individu. Le diagnostic de coqueluche doit être évoqué devant d'une part, une toux évoluant depuis plus de 7 jours sans cause évidente surtout si la toux est à prédominance nocturne et associée à des quintes, aboutissant à une reprise inspiratoire difficile avec vomissements, accès de cyanose et chant du coq, et d'autre part, la notion d'autres cas dans l'entourage du malade. La confirmation biologique repose sur la PCR ou la culture dans les trois premières semaines de la maladie sur un prélèvement nasopharyngé du patient ou sur celui d'un cas secondaire si le patient tousse depuis plus de trois semaines [4].

La transmission strictement humaine s'effectue par contact avec un malade qui tousse. La maladie se transmet d'autant plus que l'exposition est répétée dans un espace limité et clos. La contagiosité est maximale au début de la maladie, puis diminue tout en persistant pendant les trois premières semaines. La période de contagiosité peut être ramenée à cinq, voire trois jours si un traitement par un macrolide est mis en œuvre. Le contrôle de la maladie repose sur la détection précoce des cas et leur traitement, ainsi que sur la prophylaxie des sujets fragiles exposés, essentiellement le nourrisson non vacciné. Un guide de conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche est disponible sur les sites du ministère de la santé et de l'InVS [4].

Le vaccin coquelucheux est efficace et il existe une étroite relation entre la couverture vaccinale et l'incidence de la coqueluche dans un pays. La vaccination, introduite en 1959, s'est étendue en France en 1966 du fait de son association aux vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélique. La chute du nombre de cas de coqueluche a été spectaculaire, ainsi que la baisse de la mortalité. Cependant, la coqueluche reste la première cause de décès par infection bactérienne chez le nourrisson âgé de moins de 3 mois (hors nouveau-né) (Fig. 4).

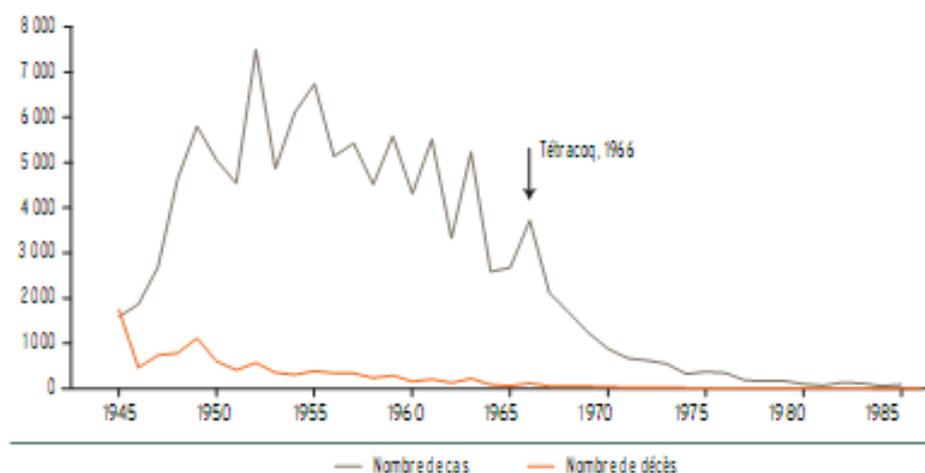


Fig. 4 - Coqueluche : morbidité et mortalité en France
(Source : Déclarations obligatoires 1945-1986)

Une nouvelle épidémiologie de la coqueluche apparaît dans les régions où les nourrissons sont vaccinés avec un vaccin efficace. Du fait de la perte assez rapide de la protection vaccinale et faute de contact avec la bactérie qui circule beaucoup moins dans la population, les adolescents et les jeunes adultes peuvent présenter une infection. Leur coqueluche est souvent atypique. Ce sont eux qui contaminent les nourrissons très jeunes non vaccinés, en général leur propre enfant ou, moins souvent, leur fratrie. Cette nouvelle épidémiologie a été signalée aux États-Unis dès 1976 et est constatée depuis les années 90 en France. Dans les pays non ou mal vaccinés, la coqueluche touche principalement les enfants âgés de 4 à 7 ans. Au contraire, dans les pays où la couverture vaccinale est élevée, comme aux États-Unis ou en France, la coqueluche affecte très peu l'enfant mais touche d'une part les nourrissons non protégés par la vaccination et, d'autre part, l'adolescent ou l'adulte qui les contamine. Ce changement dans l'épidémiologie a motivé en France la vaccination de rappel à 11-13 ans des adolescents depuis 1998 et celle des adultes jeunes et des futurs parents depuis 2004.

Depuis 1986, la coqueluche ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire. Un Centre national de référence a été créé en 1994.

Un réseau hospitalier (Renacoq) de pédiatres et de bactériologistes a été constitué en 1996 pour la surveillance pédiatrique des coqueluches vues à l'hôpital. Il est coordonné par l'InVS et couvre environ 30 % de l'hospitalisation pédiatrique en France. Il n'y a pas de surveillance systématique de la coqueluche «en ville»; en revanche, les cas groupés de coqueluche doivent être signalés aux Agences régionales de santé (ARS).

La surveillance repose sur l'identification des cas qui doivent répondre à l'une des trois définitions de cas suivantes :

- Cas clinique : toux quinteuse de plus de 14 jours.
- Cas confirmé biologiquement : toux quinteuse et culture ou PCR *Bordetella* positive.
- Cas confirmé épidémiologiquement : toux quinteuse et contact, dans les trois semaines précédant le début de la toux, avec un cas confirmé biologiquement.

Les données les plus récentes de Renacoq sont détaillées dans le paragraphe 6.1.2.

2.4 - Poliomyélite

Les trois types de poliovirus responsables de la maladie (sérotypes 1, 2 et 3) appartiennent au genre des entérovirus. Le réservoir est humain, constitué par les personnes infectées, le plus souvent de façon inapparente. La transmission se fait soit directement par contact avec les matières fécales ou les sécrétions pharyngées d'une personne infectée, soit indirectement par ingestion de produits souillés, le virus pouvant résister plusieurs semaines dans le milieu extérieur.

Après ingestion, les poliovirus se multiplient au niveau du tractus gastro-intestinal, gagnent le système lymphatique et peuvent passer dans le sang ; chez un petit nombre d'individus, après cette phase de virémie, les virus peuvent gagner les tissus nerveux (cornes antérieures de la moelle, cerveau...) et provoquer des lésions irréversibles. L'infection peut être pratiquement inapparente ou se traduira par un train fébrile, une sensation de malaise, des céphalées, des troubles gastro-intestinaux, une raideur de la nuque et du dos avec ou sans paralysie. Les paralysies sont d'extension très variable, touchant un muscle, un membre, entraînant une paralysie généralisée avec des troubles respiratoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être à l'origine de handicaps parfois très lourds, pour la vie. En l'absence de politique vaccinale, le taux d'infection dans les foyers comprenant de jeunes enfants peut atteindre 100 %. La proportion des infections qui évoluent vers des formes paralytiques est de l'ordre de 1/1 000 chez le petit enfant et de 1/75 chez l'adulte, selon le type de virus en cause et les conditions socio-économiques.

La durée d'incubation varie de trois à vingt et un jours. La période la plus contagieuse s'étend de sept à dix jours avant et après l'apparition des symptômes. Les virus peuvent être isolés dans les selles pendant six semaines ou plus.

Le diagnostic virologique est essentiellement direct ; les virus sont recherchés à partir de prélèvements de gorge et de selles, parfois de liquide céphalo-rachidien (LCR). La neutralisation de l'effet cytopathogène caractéristique des poliovirus est déterminée par le Centre national de référence. Elle permet la confirmation du diagnostic de poliovirus. Il est procédé alors au typage, afin de différencier les virus sauvages neurovirulents des virus vaccinaux. La PCR peut également être utilisée pour faire un diagnostic séquentiel d'entérovirus, puis de poliovirus.

Depuis 1988, l'OMS a fixé un objectif d'éradication de la poliomyélite, initialement prévu pour 2000, puis repoussé successivement à l'année 2005, puis 2010 puis 2012, en raison de l'exportation de cas depuis les pays endémiques, suivie dans certains cas de reprise de la transmission.

L'ensemble du continent américain n'a signalé aucun cas de poliomyélite sauvage depuis 1991 et a été déclaré exempt de poliomyélite par une commission de l'OMS en 1994. Le dernier cas de paralysie dû à un poliovirus sauvage endémique dans la région du Pacifique occidental (incluant la Chine) a été notifié au Cambodge en 1997, et l'élimination y a été certifiée en 2000.

Dans la Région européenne de l'OMS, où étaient observés en moyenne deux cent cas par an dans les années 1990, quelques épidémies sont survenues en 1992-1993 aux Pays-Bas, dans une communauté religieuse refusant les vaccinations, et en 1995-1996 en Albanie. À la suite de la mise en œuvre de journées régionales de vaccination, sept cas seulement ont été rapportés en 1997 pour l'ensemble de la Région, et vingt-six en 1998, tous en Turquie. Aucun cas n'a été déclaré en 1999, mais en 2000, deux cas importés sont survenus en Bulgarie. L'élimination a été prononcée le 21 juin 2002.

Entre 2003 et 2009 à partir de l'Inde et du Nigeria, des virus ont été exportés vers des pays déclarés exempts de poliomyélite, et ont été responsables de foyers épidémiques. En 2009, 23 pays ont déclaré des cas de polio virus sauvage (PVS) avec un total de 1 604 cas notifiés

à l'OMS. Outre les quatre pays encore endémiques (Afghanistan, Inde, Nigéria et Pakistan), quatre autres pays ont vu se rétablir la transmission du virus sauvage (circulation persistante depuis plus d'un an): Angola, Tchad, République démocratique du Congo et le Soudan ; les 15 autres pays étant situés tous en Afrique de l'Ouest et du Centre ainsi que dans la corne de l'Afrique.

Depuis le début de l'année 2010, d'autres pays ont été recontaminés comme le Sénégal ou le Népal, mais aussi, pour la région Europe de l'OMS, le Tadjikistan (458 cas au 28/09/2010), le Turkménistan (6 cas) et, pour la première fois depuis 1997, la Fédération de Russie avec la notification de 12 cas importés, liés à l'épidémie du Tadjikistan.

En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. Depuis l'introduction de la vaccination contre la poliomyélite dans le calendrier vaccinal français (1958 pour le vaccin inactivé de Salk ou Lépine et 1962 pour le vaccin oral de Sabin) et son caractère obligatoire en juillet 1964, le nombre de cas a considérablement diminué (Fig. 5).

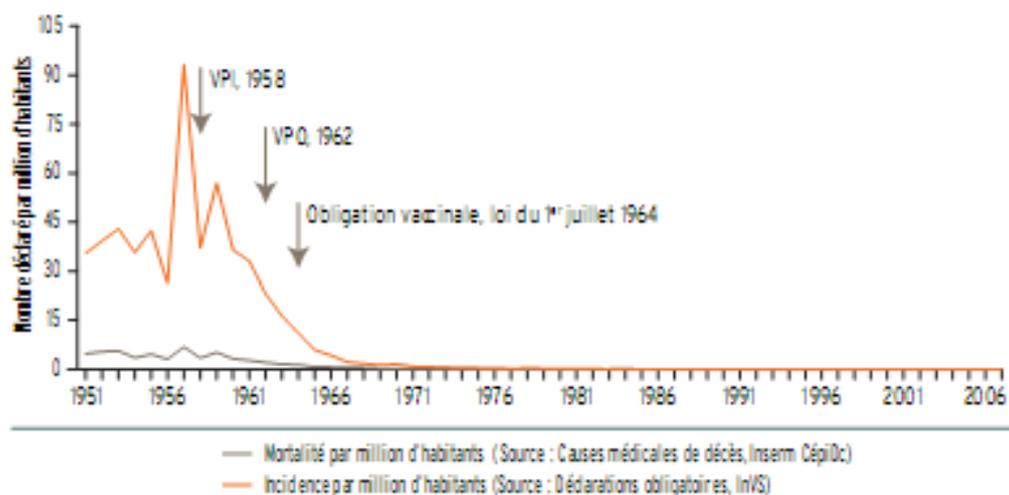


Fig. 5 - La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2007

Entre 1977 et 1989, cent neuf cas de poliomyélite ont été enregistrés. Onze cas étaient associés au vaccin oral, dont six après la première dose (le dernier cas vaccinal est survenu en 1986).

En 1990, pour la première fois, aucun cas de poliomyélite dû à un virus sauvage autochtone n'a été déclaré en France et cette situation persiste jusqu'à ce jour. Un cas importé a été déclaré en 1995 (Fig. 6).

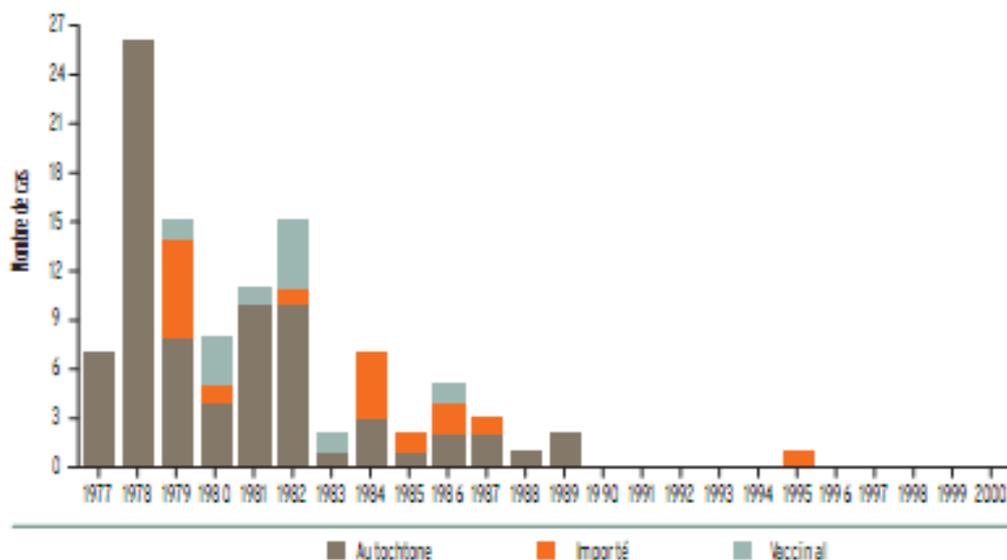


Fig. 6 - Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2000
(Source : CNR des entérovirus, Lyon)

Depuis janvier 2000, un renforcement de la surveillance a été mis en place grâce au Réseau de surveillance des entérovirus (RSE), constitué du Groupe des entérovirologues français, des laboratoires ayant participé au réseau Epivir et de nouveaux laboratoires volontaires. Le RSE est coordonné sur le plan biologique par le Centre national de référence (CNR) et, sur le plan épidémiologique, par l'InVS. Ce réseau, en raison du nombre important de prélèvements analysés à la recherche d'entérovirus (45 000 par an en moyenne), doit permettre de détecter une importation éventuelle de poliovirus, quel que soit le contexte clinique. Aucun poliovirus sauvage n'a été retrouvé, et des poliovirus vaccinaux ont pu être détectés (chez des enfants ou des nourrissons venant ou ayant séjourné dans un pays où se pratique la vaccination *per os*).

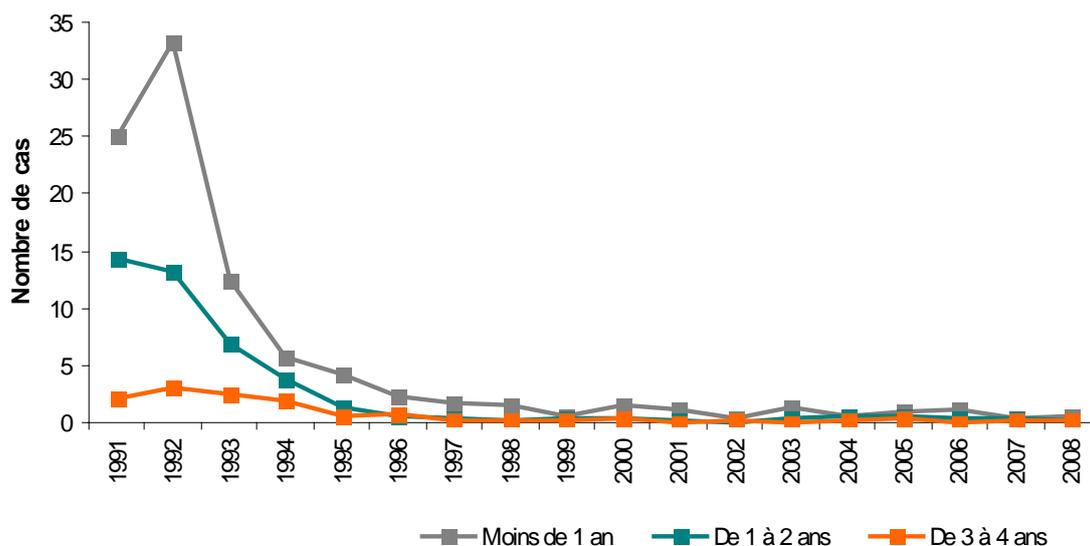
2.5 - Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) sont fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants avant l'âge de 5 ans. Seuls les isolats d'*H. influenzae* capsulées sont responsables d'infections sévères, alors que les souches non capsulées sont la cause d'otites et de surinfections bronchiques. Les manifestations invasives dues à *H. influenzae* sont les méningites purulentes, les épiglottites, les bactériémies, les cellulites, les arthrites, les pneumopathies et les ethmoïdites. Avant la vaccination, le type b était responsable de plus de 90 % des infections invasives de l'enfant. La capsule d'*H. influenzae* de type b est un polyoside, le polyribosyl-ribitol-phosphate ou PRP, qui est à l'origine des vaccins *H. influenzae* de type b.

Les vaccins ont pour but de prévenir les formes invasives mais n'ont pas d'impact sur les otites à *Haemophilus* (parmi les *H. influenzae* de l'otite moyenne aiguë, moins de 1 % des isolats cliniques sont de type b). En revanche, ils permettent de diminuer le portage pharyngé chez les personnes vaccinées et, donc, de diminuer la circulation de *H. influenzae* de type b dans la population.

Ces infections ont une incidence variable selon les pays : avant l'introduction de la vaccination, celle-ci était de 20 à 60 pour 100 000 enfants âgés de moins de 5 ans aux États-Unis, 52 pour 100 000 en Scandinavie et en France, 18 pour 100 000 soit environ 700 cas par an. En France, les méningites purulentes sont les plus fréquentes (environ 60 %), les plus graves par leurs séquelles (10 à 15 % de surdité) et aussi par leur létalité (3 %). Les méningites s'observent dans 80 % des cas entre 3 et 18 mois (exceptionnelles avant 3 mois), avec un pic entre 6 et 12 mois. Les épiglottites s'observent plus tardivement (nourrissons et jeunes enfants).

Depuis l'introduction en France de la vaccination Hib en 1992, gr ce à son association avec les vaccins DTCP, la couverture vaccinale est très élevée. L'incidence des infections invasives à *H. influenzae* de type b a diminué de 18 à 0,8/100 000 habitants dans les trois années qui ont suivi le début de la vaccination. L'incidence des méningites a diminué de 0,9 à 0,09/100 000 habitants avec un déclin spectaculaire (- 96%) observé chez les enfants âgés de moins de 5 ans y compris chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois, ce qui a permis d'obtenir la quasi-disparition de cette pathologie chez le jeune enfant en France. L'incidence globale des infections invasives à *H. influenzae* a également diminué chez les sujets âgés de moins de 15 ans, est rest e stable de 15 à 64 ans et a légèrement augmenté après l'âge de 64 ans. Aucune recrudescence de la maladie ou émergence de bactéries capsulées d'autres sérotypes que le sérotype b n'a été observée (Fig. 7).



Source : réseau Epi bac

Fig. 7 - Méningites   *Haemophilus influenzae* : incidence chez les enfants âgés de moins de 5 ans, 1991-2008, Epi bac, France métropolitaine.

Références

- [1] Direction générale de la santé, comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2010. Saint-Denis, INPES, Collection Varia, 2012, 488 pages. Disponible sur <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/telechargements.asp> (consulté le 10/09/2012).

- [2] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Mars 2011, 56 pages.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20110304_conduitediphtherie.pdf (consulté le 10/09/2012).
- [3] Lartigue MF, *et al.* *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. J Clin Microbiol 2005; 43 (2): 999-1001.
- [4] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. 5 septembre 2008, 28 pages.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20080905_coqueluche.pdf (consulté le 10/09/2012).

3 - Les recommandations vaccinales actuelles en population générale et les couvertures vaccinales

3.1 - Recommandations chez l'enfant et l'adolescent (jusqu'à l'âge de 18 ans) [1]

Les recommandations actuelles chez le nourrisson comprennent :

- une primo-vaccination à l'âge de 2, 3 et 4 mois, avec un vaccin combiné, contre la coqueluche (Ca), la diphtérie (D), les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type *b* (Hib), la poliomyélite (P) et le tétanos (T) ;
- une primovaccination à l'âge de 2 et 4 mois contre l'hépatite B (Hép. B) et les infections invasives à pneumocoque (Pn conj).

Le rappel de ces vaccinations est effectué à l'âge de :

- 12 mois pour le vaccin contre les infections invasives à pneumocoque ;
- entre 16 et 18 mois pour les autres valences vaccinales (DTPCa-Hib-Hép.B).

En complément, les vaccinations suivantes sont recommandées entre les âges de 12 et 24 mois :

- contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR), avec deux doses de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle ;
- contre les infections à méningocoque C, avec une dose de vaccin conjugué.

Chez les enfants plus grands, des rappels sont recommandés pour les valences diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche :

- aux âges de 6 ans, 11-13 ans et 16-18 ans pour diphtérie, tétanos et poliomyélite ;
- à l'âge de 11-13 ans pour la coqueluche.

En pratique, une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d) est administrée à 6 ans et à 16-18 ans.

Pour les jeunes filles, la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV), avec un schéma à trois doses, est recommandée à l'âge de 14 ans.

Au total, de la naissance à l'âge de 18 ans, les garçons reçoivent au minimum 13 injections de vaccins et les filles 16 injections, si un vaccin hexavalent est utilisé (Tableau 1). Ces injections comprennent sept doses de valences diphtérie, tétanos, poliomyélite et cinq doses de valence coqueluche (vaccin acellulaire).

Il est à noter que les vaccinations contre la diphtérie, la poliomyélite et le tétanos aux âges de 2, 3, 4 mois ainsi que le premier rappel entre 16 et 18 mois sont obligatoires ; pour la vaccination contre la poliomyélite, les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans sont également obligatoires.

3.2 - Recommandations chez l'adulte [1]

A partir de l'âge de 18 ans, les rappels des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont recommandés tous les 10 ans, en utilisant un vaccin combiné tétanique (T), poliomyélitique (Polio) et diphtérique (d). Pour cette dernière valence vaccinale, une concentration réduite d'anatoxine (d) est recommandée.

Au total, l'administration de sept doses de valences diphtérie, tétanos, poliomyélite est recommandée entre les âges de 25 et 85 ans inclus.

Pour la vaccination contre la coqueluche, en complément de la stratégie dite du « cocooning » [1], un rattrapage coquelucheux est recommandé chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années. Cette vaccination avec un vaccin quadrivalent dTcaPolio est préconisée notamment à l'occasion du rappel décennal dTPolio administré à l'âge de 26-28 ans.

En l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin quadrivalent dTcaPolio chez l'adulte.

Par ailleurs, des injections de rattrapage sont prévues pour les personnes non correctement vaccinées à l'âge recommandé :

- vaccination ROR (rougeole-oreillons-rubéole) : 2 doses pour les personnes nées à partir de 1980 ;
- méningocoque C : 1 dose pour les personnes âgées de moins de 25 ans ;
- papillomavirus : pour les filles jusqu'à l'âge 23 ans révolus.

Tableau 1 - Synthèse des recommandations vaccinales en population générale du calendrier vaccinal en cours, pour le nourrisson et l'enfant

Age	Valences vaccinales	Nombre d'injections
2 ^{ème} mois	DTPCa-Hib-Hép.B et Pn conj :	
	- Avec un vaccin combiné hexavalent	2
	- Avec un vaccin pentavalent + hépatite B	3
3 ^{ème} mois	DTPCa-Hib	1
4 ^{ème} mois	DTPCa-Hib-Hép.B et Pn conj :	
	- Avec un vaccin combiné hexavalent	2
	- Avec un vaccin pentavalent + hépatite B	3
12 mois	Pn conj et 1 ^{er} ROR	2
13 - 24 mois	2 ^{ème} ROR et méningocoque C	2
16 - 18 mois	DTPCa-Hib-Hép.B :	
	- Avec un vaccin combiné hexavalent	1
	- Avec un vaccin pentavalent + hépatite B	2
6 ans	DTP en pratique dTP	1
11 --13 ans	DTPCa	1
14 - 15 ans	HPV (jeunes filles)	(3)
16 - 18 ans	dTP	1
<i>Total injections</i>	<i>Avec un vaccin combiné hexavalent : garçon (fille)</i>	<i>13 (16)</i>
	<i>Avec un vaccin pentavalent + hépatite B : garçon (fille)</i>	<i>16 (19)</i>

3.3 - Couvertures vaccinales chez le nourrisson et l'enfant

3.3.1 - Les taux de couverture vaccinale dans la population cible des recommandations vaccinales en France

Les deux tableaux suivants (Tableaux 2 & 3) montrent les taux de couverture en France avec les vaccins penta- ou hexa-valents chez les nourrissons âgés de 9 mois et les enfants âgés de 24 mois. Ces données sont issues de l'analyse des certificats de santé du 9^{ème} et du 24^{ème} mois [2].

Ces certificats sont remplis par les médecins des secteurs privés (médecins libéraux) et publics (Protection maternelle et infantile en particulier (PMI)). Les données de chaque certificat sont ensuite saisies dans une fiche informatique individuelle et analysées par le Service départemental de PMI du Conseil Général dans chaque département. Le fichier départemental constitué est transmis à la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du Ministère chargé de la santé. Les fichiers départementaux sont fusionnés dans un fichier national unique dont les données vaccinales (type d'antigène et nombre de doses) et sociodémographiques sont transmises à l'Unité des maladies à prévention vaccinale de l'InVS pour analyse.

Les couvertures vaccinales pour les antigènes diphtérie, tétanos, polio et coqueluche sont très élevées chez les nourrissons.

Tableau 2 - Taux de couverture avec les vaccins penta- ou hexa-valents chez les nourrissons âgés de 9 mois en France, années 2008 et 2009

9 mois	2008	2009
DT 3 doses	96.5%	96.5%
Polio 3 doses	96.5%	96.5%
Coq 3 doses	96.1%	96.2%

Source : Données issues du certificat de santé 9^{ème} mois, Drees-InVS.

Tableau 3 - Taux de couverture avec les vaccins penta- ou hexa-valents chez les nourrissons âgés de 24 mois en France, 1985-2009

	1985 (%)	1990 (%)	1995 (%)	1996 (%)	1997 (%)	1998 (%)	1999 (%)	2000 (%)	2001 (%)	2002 (%)	2003 (%)	2004 (%)	2005 (%)	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)
DT 3 doses		96,4	97,1	97,4	97,6	97,3	97,7	98,1	98,1	97,5	96,5	98,5	98,5	98,8	98,8	98,5	98,4
DT rappel	73,0	84,7	88,5	89,8	89,7	87,6	87,7	88,0	87,9	88,4	89,3	89,3	89,4	90,8	91,5	91,9	91,7
Polio 3 doses		96,1	96,9	97,1	97,4	97,2	97,6	98,0	98,0	97,4	96,2	98,5	98,4	98,7	98,6	98,3	98,4
Polio rappel	75,0	84,3	88,1	89,4	89,3	87,4	87,5	87,7	87,7	88,3	89,1	89,1	89,2	90,5	91,2	91,5	91,7
Coqueluche 3 doses		94,3	95,9	96,7	96,8	96,4	96,8	97,4	97,5	97,1	96,7	98,2	98,2	98,5	98,4	97,9	98,2
Coqueluche rappel	74,0	82,4	87,3	89,0	88,8	86,7	86,8	87,2	87,2	87,9	88,8	88,9	89,0	90,3	91,0	91,1	91,4

Source : Certificats de santé du 24^{ème} mois; Drees-InVS

Pour la valence Hib, les taux estimés également à partir de cette même source sont de 97,3 % en primo-vaccination et de 88,9 % pour le rappel de la deuxième année [3].

La vaccination contre les pneumocoques est faite en co-administration avec les vaccins précédents. En outre, ce vaccin est déjà administré avec un schéma 2-4-12 mois. L'analyse des certificats de santé montre une couverture vaccinale de 91,1 % et 88,6 % pour respectivement la 1^{ère} et la 3^{ème} dose. L'analyse des données de l'Echantillon général des bénéficiaires (EGB) montre une couverture vaccinale de 96,1 % et 86,4% pour respectivement la première et la troisième dose à l'âge de 12 mois [4].

3.3.2 - Enquêtes en milieu scolaire

Les couvertures vaccinales chez l'enfant en âge scolaire sont estimées à travers un cycle d'enquêtes qui sont le fruit d'une collaboration entre le Ministère chargé de la santé et le Ministère de l'Éducation. Dans ce cycle d'enquêtes initié en 2000, une enquête est réalisée alternativement chez les enfants des classes de grande section de maternelle (GSM, 6 ans), de cours moyen 2^{ème} année (CM2, 11 ans) et de classe de 3^{ème} (15 ans). D'abord triennal (soit une enquête tous les trois ans dans chaque niveau), il est plus espacé depuis 2012 (une enquête tous les six ans dans chaque niveau). Le recueil de données est effectué dans chaque école sélectionnée par tirage au sort par les infirmières et les médecins de l'Éducation nationale. La saisie des données dans un fichier national est coordonnée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du ministère de la Santé. Les données vaccinales et sociodémographiques de ce fichier sont ensuite transmises à l'Unité des maladies à prévention vaccinale de l'InVS pour analyse.

Les tableaux 4 à 6 présentent les principaux résultats.

A 6 ans [5-6]

Tableau 4 - Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en grande section de maternelle (5-6 ans), France, cycle triennal d'enquêtes scolaires (source : InVS-Drees-DESCO)

	Enquête 2002-2003	Enquête 2005-2006
DTP	96,0%	96,4%
Coqueluche	92,3%	94,5%

A 11 ans [5,7]

Tableau 5 - Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en cours moyen 2 (CM2) (11 ans), France, cycle triennal d'enquêtes scolaires (source : InVS-Drees-DESCO)

	Enquête 2001-2002	Enquête 2004-2005
DTP	92,4%	90,6%
Coqueluche	90,1%	90,9%

A 15 ans [5]

Tableau 6 - Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en classe de 3^e (15 ans), France, cycle triennal d'enquêtes scolaires (source : InVS-Drees-DESCO)

	Enquête 2003-2004
DTP	80,5%
Coqueluche	57,4%

Une enquête réalisée dans l'enquête Vaccinoscopie en 2011 à partir des carnets de santé de 2250 adolescents âgés de 14 à 16 ans a montré qu'à 15 ans, 25 % seulement des adolescents sont à jour de leurs vaccinations, 77 % étaient à jour vis-à-vis de l'ensemble des rappels DTCaP [8].

3.4 - Couvertures vaccinales chez l'adulte

Les couvertures vaccinales de l'adulte ne sont connues qu'à travers des enquêtes ponctuelles. Les résultats de certaines de ces enquêtes ont été détaillés dans l'introduction. Le tableau 7 ci-dessous résume les principaux résultats de l'ensemble des enquêtes actuellement disponibles.

Tableau 7 - Couvertures vaccinales chez l'adulte, France

Référence	Nombre/population/ Site Année de l'étude	Couverture vaccinale Pourcentage de personnes à jour (délai de 10 ans ou moins depuis la précédente vaccination)			
		Tranches d'âge	Diphtérie	Tétanos	Poliomyélite
Hommel C. <i>et al.</i> BEH 2009 ; 14 : 129-32 [9]	721 voyageurs partant à La Mecque Centre de vaccinations internationales - En 2006	Tous âges 21-30 ans 31-50 ans 51-70 ans > 71 ans	22 % 56 % 22 % 19 % 7 %	34 % 63 % 28 % 34 % 16 %	25 % 56 % 24 % 24 % 11 %
Gergely A. <i>et al.</i> BEH 2008 ; 9 : 61-64 [10]	660 personnes âgées de plus de 60 ans - Centre de vaccination en Ile-de-France - En 2006	Tous âges 60-69 ans 70-79 ans >79 ans	28 % 44 % 32 % 17 %	77 % 77 % 79 % 74 %	42 % 58 % 48 % 28 %
De la Rocque F. <i>et al.</i> Arch Ped 2007 (14) : 1472-76 [11]	800 parents de nourrissons lors de la première consultation après la naissance chez un médecin - 33 pédiatres et 8 centres PMI (Ile-de- France et Oise) - En 2006	Tous parents Mères (19 à 43 ans) Pères (20 à 65 ans)	Rappel DTP à jour : 62,6 % Rappel DTP à jour : 65,7 % Rappel DTP à jour : 59,2 %		
Guthmann JP <i>et al.</i> -Enquête SPS 2002 -BEH2007 ; 51-52 : 441-445 [12]	11 172 personnes de plus de 16 ans en France métropolitaine - Auto-questionnaire (déclaratif) - En 2002	Personnes vaccinées depuis moins de 10 ans Personnes de plus de 64 ans	29,1 % 10,5 %	62,3 % 60,5 %	36,1 % 13,3 %
Beytout J <i>et al.</i> Med Mal Inf 2004 ; 34 (10) :460- 468 [13]	6 269 patients d'un échantillon représentatif de 2 122 médecins généralistes - France découpée en 8 régions - En 2001	Patients âgés de 44 ans +/- 15 ans Variation géographique des taux de couverture	58,4 %	66,1 %	63,4 %

Références

- [1] Le Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du haut Conseil de la santé publique. BEH 2012; 14-15: 161-88.
Disponible sur http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcsp_beh_14_15_2012.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [2] Données de couverture vaccinale Diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche. Drees-InVS. 2011
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Diphtherie-tetanos-poliomyelite-coqueluche> (consulté le 03/09/2012).
- [3] Données de couverture vaccinale *Haemophilus influenzae b*. Drees-InVS. 2011
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Haemophilus-influenzae-b> (consulté le 03/09/2012).
- [4] Guthmann JP, Fonteneau L, Levy-Bruhl D. Mesure de la couverture vaccinale en France. Source de données et données actuelles. Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire, 2012, 98 pages
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2012/Mesure-de-la-couverture-vaccinale-en-France> (consulté le 04/12/2012).
- [5] Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C *et al.* Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004. BEH 2007; 6: 45-9.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [6] Fonteneau L, *et al.* Couverture vaccinale des enfants âgés de 6 ans, scolarisés en Grande section de maternelle, France, 2005-2006. Arch. Pediatr. 2013 ; 20(3) : 241-47.
- [7] Fonteneau L, Urcun JM, Kerneur C, Guthmann JP, Guignon N *et al.* Couverture vaccinale des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005. BEH 2008; 51-52: 493-97.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2008/51_52/beh_51_52_2008.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [8] Cohen R, *et al.* Couverture vaccinale : les ados en danger...Le point à l'occasion de la semaine de vaccination. Med Mal Infect 2012; 42: 139-40.
- [9] Hommel C, *et al.* Pèlerins à destination de la Mecque vus au centre de vaccination internationales de Strasbourg (France) : couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et grippe. BEH 2009; 14: 129-32.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2009/14/beh_14_2009.pdf (consulté le 21/06-2012).
- [10] Gergely A, *et al.* La couverture vaccinale contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie en 2006 dans une population âgée francilienne, BEH 2008; 9: 61-4.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2008/09/beh_09_2008.pdf (consulté le 21/06-2012).
- [11] de la Rocque F, *et al.* Vaccination in parents of young infants survey. Arch Ped 2007; 12: 1472-76.

- [12] Guthmann J-P, *et al.* La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale, 2002. BEH 2007; 51-52: 441-45.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [13] Beytout J, *et al.* Regional variations of adult population vaccinal status. Med Mal Inf 2004; 10: 460-68.

4 - Situation dans les autres pays

Tableau 8 - Recommandations des valences DT et coqueluche chez les enfants et chez les adultes en France et dans d'autres pays développés [1,2]

Pays	Valences vaccinales	Schémas enfants (0 à 18 ans)	Schémas adultes (18 ans à 85 ans)
Allemagne	DT	6 doses dont deux d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>6 doses dont deux ca</i>	1 rappel tous les 10 ans ca
Belgique	DT	6 doses dont une d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>6 doses dont une ca</i>	<i>Sujets aux contacts des nourrissons</i>
Finlande	DT	5 doses dont une d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses dont une ca</i>	-----
France	DT	7 doses dont deux d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	5 doses	1 dose ca + Sujets aux contacts des nourrissons
Pays-Bas	DT	6 doses dont une d	Pas de recommandation
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses</i>	-----
Italie	DT	5 doses dont une d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses dont une ca</i>	-----
Espagne	DT	6 doses dont un d	1 dose à 65 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses</i>	
Royaume-Uni	DT	5 doses dont une d	Pas de recommandation
	<i>coqueluche</i>	<i>4 doses</i>	-----
Suède	DT	5 doses dont un d	Pas de recommandations
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses</i>	-----
Suisse	DT	6 doses dont une d	1 rappel tous les 20 ans jusqu'à 65 ans puis tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses dont une ca</i>	-----

Australie	DT	5 doses dont une d	1 dose
	<i>coqueluche</i>	<i>5 doses</i>	<i>1 dose</i>
Canada	DT	6 doses dont une d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>6 doses dont une ca</i>	<i>1 dose</i>
USA	DT	6 doses dont une d	1 rappel tous les 10 ans
	<i>coqueluche</i>	<i>6 doses dont une ca</i>	<i>1 dose de ca</i>

Références

- [1] ECDC. Scientific panel on childhood immunisation schedule: diphtheria, tetanus-pertussis (DTP) vaccination. 2009, 40 pages.
 Disponible sur
http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunisation_DTP.pdf (consulté le 03/09/2012).
- [2] Kanitz E. Wu L. Giambi C, *et al.* Variation in adult vaccination policies across Europe: An overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine* 2012; 30: 5222-28.

5- Vaccins disponibles

Tableau 9 - Correspondances entre les valences vaccinales recommandées dans le calendrier vaccinal et les vaccins disponibles en France, 2012

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
Diphtérie / Tétanos	DTvax® (<i>vaccin non commercialisé mais disponible sur demande du médecin auprès du fabricant</i>)
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite	<u>Enfants (valences DTP)</u> : DTPolio® (<i>non disponible de manière durable</i>) <u>Adultes*</u> (valences dTP) : Revaxis®
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite	<u>Enfants (valences DTCaP)</u> : InfanrixTetra® / Tétravac-acellulaire® <u>Adultes*</u> (valences dTcaP) : Boostrixtetra® /Repevax®
Diphtérie / Tétanos / Coqueluche / Poliomyélite / <i>Haemophilus Influenzae b</i>	InfanrixQuinta® Pentavac®
Diphtérie / Tétanos / Poliomyélite / Coqueluche / <i>Haemophilus Influenzae b</i> / Hépatite B	Infanrix Hexa®
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Act-Hib®
Poliomyélite	Imovax Polio®
Tétanos	Vaccin tétanique Pasteur®

* Les vaccins de l'adolescent et de l'adulte ont une quantité réduite en anatoxine diphtérique (d) et en antigènes coquelucheux (ca).

6 - Immunogénicité et durées de protection : argumentaire pour un changement du calendrier

6.1 - Nourrisson : argumentaire pour un schéma 2, 4, 11-12 mois

6.1.1 - Introduction

Une simplification du schéma vaccinal français de primo-vaccination (PV) pour les valences diphtérie (D), tétanos (T), polio (P), coqueluche (Coq) et *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) est envisagée. Concrètement, il s'agit de passer du schéma actuel de PV 2, 3, 4 mois à un schéma 2, 4 mois. L'âge du premier rappel étant ramené de 16-18 mois à 11 mois.

A ce jour, aucun schéma vaccinal pédiatrique en pays développé ne correspond à ce schéma 2, 4, 11 mois pour les valences D, T, Coq acellulaire, P, Hib. Un grand nombre de pays européens sont restés à un schéma (historique) de primo-vaccination en trois doses à 2, 3, 4 mois ou à 2, 4, 6 mois (Espagne, Suisse) suivi d'un rappel entre les âges de 14 et 18 mois selon les pays (sauf en Irlande et au Royaume Uni où le rappel se fait dans la 4^{ème} année). Dans les pays en voie de développement, le calendrier EPI de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est de trois doses en primo-vaccination à 6, 10 et 14 semaines.

Le principal objectif de simplification du calendrier vaccinal est de réduire à leur strict nécessaire le nombre de doses utiles pour la primo-vaccination, tout en assurant une protection optimale.

Parmi l'hétérogénéité des schémas vaccinaux dans les Etats membres européens, seul le schéma 3, 5, 11/12 mois (Italie et pays nordiques) se rapproche le plus du schéma français envisagé 2, 4, 11 mois. Le schéma à deux doses de primo-vaccination 3, 5 mois a été introduit initialement pour les valences D et T (en 1981 en Italie, en 1986 en Suède). Ce schéma a été gardé lors de la vaccination en routine avec un vaccin combiné incluant la valence Coq.

6.1.2 - Pourquoi la France ne souhaite-elle pas adopter ce schéma 3, 5 mois de primo-vaccination ?

- Ce schéma 3, 5 mois a fait les preuves de son efficacité clinique sur le terrain avec des **antigènes vaccinaux type anatoxine diphtérique ou anatoxine tétanique** qui sont des antigènes protéiques puissants, la dose faite à 11/12 mois servant de premier rappel.
- **Pour la valence Hib**, le vaccin conjugué (polyoside cofactorisé avec une protéine porteuse) combiné assure une réponse immune solide, consolidée par le rappel à 11/12 mois qui assure un taux d'anticorps sériques protecteurs de longue durée. Ceci, associé à un taux de couverture vaccinale élevé, génère une immunité de groupe dans la population vis-à-vis de cette bactérie dont la circulation est fortement réduite. Grâce à cela, les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés sont protégés, comme le confirment les résultats épidémiologiques des pays ayant adopté ce schéma [1].
- **La situation est différente pour la valence coqueluche.**

A l'échelle de la population globale – tous âges confondus - la vaccination contre la coqueluche est un succès avec une diminution de plus de 90 % des cas, notamment chez les enfants correspondant à la cible vaccinale. Néanmoins, la situation épidémiologique française, comme la situation épidémiologique européenne et nord-américaine montre une **persistance de cas de coqueluche chez les très jeunes nourrissons**, trop jeunes pour être vaccinés.

En France, le réseau Renacoq rapporte les cas hospitalisés chez les nourrissons. Ainsi en 2011, 234 cas confirmés pédiatriques ont été notifiés chez les moins de

17 ans dont 74 chez des nourrissons âgés de moins de 6 mois parmi lesquels 68 % étaient âgés de moins de 3 mois. Parmi eux, un nourrisson âgé de moins de 3 mois sur cinq a fait un séjour en réanimation pour une **forme grave de coqueluche**.

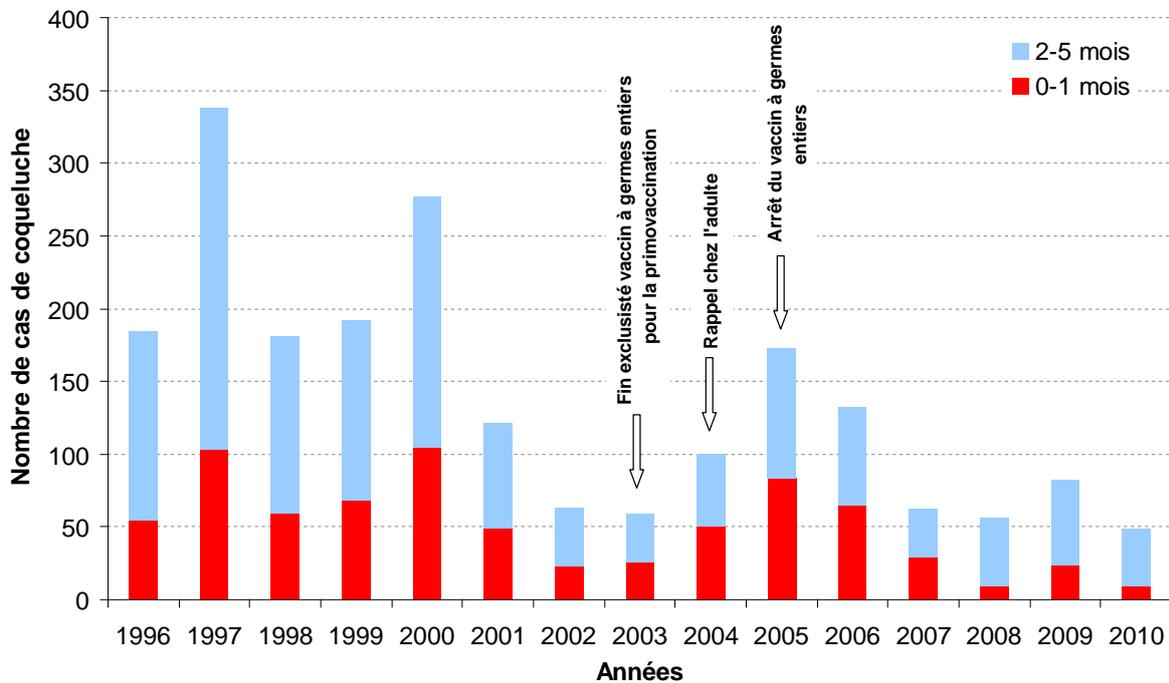


Fig. 8 - Cas annuels de coqueluche chez les nourrissons âgés de 0 à 5 mois dans le contexte des stratégies de vaccination, avril 1996–décembre 2010, France, Renacoq

En Suède, avec un schéma 3, 5, 11/12 mois [2], et une surveillance rigoureuse et documentée de la coqueluche de l'enfant, l'incidence annuelle chez les enfants âgés de 0-3 mois comme celle chez les enfants âgés de 91-150 jours était particulièrement élevée (Fig. 9). Entre octobre 1997 et décembre 2010, 68 % des cas survenaient avant l'âge de 3 mois (19 % dans le premier mois N=154 cas et 26 % dans le 2^e mois de vie N=211) (Tableau 10). Dans ce pays on peut ainsi penser qu'une vaccination dès l'âge de 2 mois aurait évité 23 % des cas soit 191 cas pendant cette période.

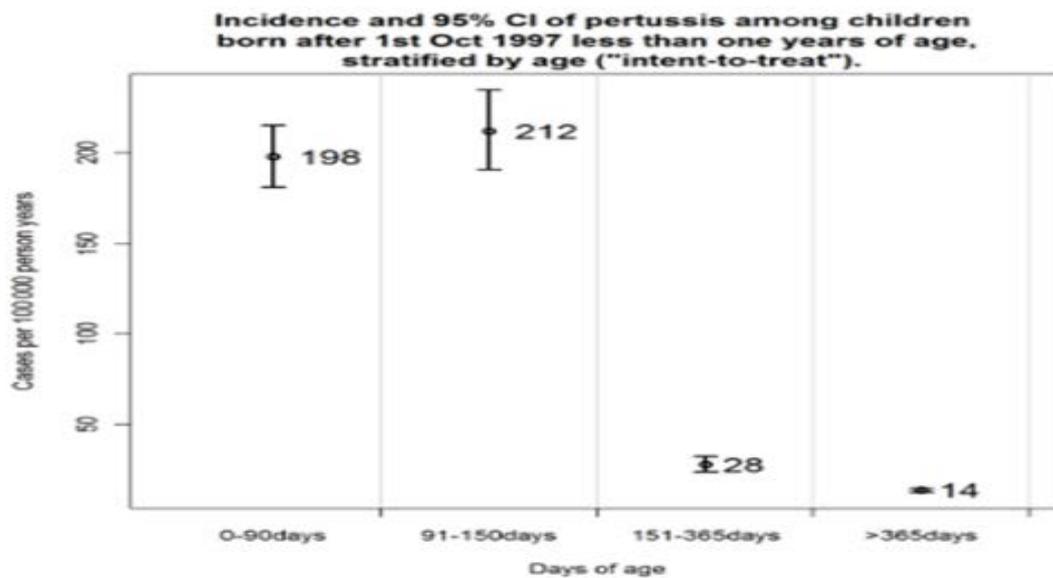


Fig. 9 - Incidence and 95% CI of pertussis among children borne after 1st Oct 1997 less than one yearss of age, stratified by age (« intent-to-treat »)
(13 years Report: Octobre 1, 1997 à Décembre 31, 2010)

Tableau 10 - Distribution par groupe d'âge (en jours) parmi les 818 cas confirmés au laboratoire non immunisés contre la coqueluche (nés entre Oct 1. 1997 et Dec 31. 2010 et enfants suivis pendant cette même période) [2]

Age	Cases	Percent
0-30days	154	19
31-60days	211	26
61-90days	191	23
91-120days	71	9
121-150days	18	2
151-180days	8	1
180-365days	23	3
> 365days	142	17

Tableau 11 - Incidence de la coqueluche PCR ou culture-confirmée (et sérologie depuis 2008), Oct 1. 1997- Dec 31. 2010 chez les enfants nés entre Jan 1. 1996 et Sep 30. 1997. Suivi en termes de personnes-années, nombre de cas confirmés, incidence pour 100 000 personnes-ans et intervalle de confiance 95% âge de suivi/groupes vaccinés à la date de survenue des cas de coqueluche; 0-90 Js (avant dose 1); 91-150 Js (entre dose 1 et 2); 151-365 Js (entre dose 2 et 3); et après l'âge de un an (après dose 3). Dans les parenthèses, les nombres incluent les enfants non immunisés dans la même tranche d'âge (intention de traiter) (au total 437 et 496 cas de coqueluche, respectivement).

Onset of Pertussis	Person years of follow-up	Number of cases	Incidence per 100,000	95% confidence interval
Before Dose 1 (0-90 days)	2552	0 (5)	0 (196)	0-145 (64-457)
Between 1 and 2 doses (91-150 days)	4537	9 (13)	198 (287)	91-377 (153-490)
Between 2 and 3 doses (151-365 days)	33,882	20 (22)	59 (65)	36-91 (41-98)
After dose 3 and/or after 1 year of age	1,907,863	408 (456)	21 (24)	19-24 (22-26)

Le tableau 11 ci-dessus, démontre que la première dose a déjà un effet protecteur : les enfants immunisés ont une incidence moyenne nettement moins forte (198/100 000) que les enfants non immunisés (287/100 000).

Les hospitalisations pour coqueluche prédominent chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois. En Suède par exemple, 72 % des cas de coqueluche survenant chez des nourrissons âgés de moins de 3 mois (s'élevant à 86 % dans le premier mois de vie) sont hospitalisés, ce qui correspond à une incidence d'hospitalisation de 136 pour 100 000. Indépendamment de leur statut vaccinal, le pourcentage d'enfants hospitalisée est de 38 % dans le groupe d'âge 3 - <5 mois, de 16 % chez les 5 - <12 mois et de 1,8 % chez ceux âgés de 1 an et plus (incidence d'hospitalisation dans ce dernier groupe de 0,3 pour 100 000). Enfin dans la population pédiatrique, partiellement ou complètement vaccinée, les taux d'hospitalisation sont plus bas que parmi les enfants du même âge non hospitalisés.

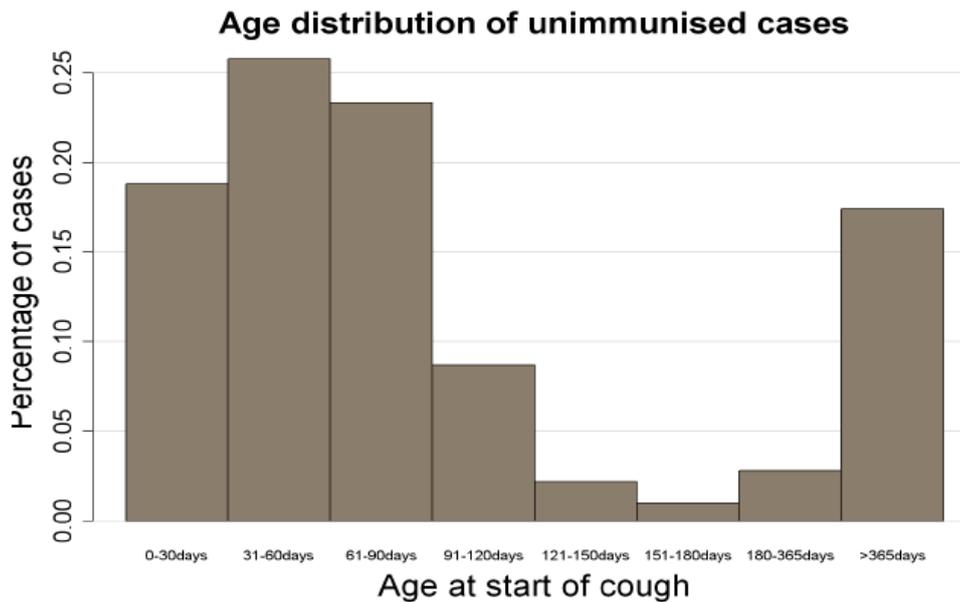
A âge pédiatrique comparable, les taux d'admission à l'hôpital pour coqueluche étaient de 44 % chez les enfants non immunisés, de 30 % chez les enfants ayant reçu une dose de vaccin ($p < 0,05$), et de 3 % chez ceux ayant reçu deux doses ou plus avant l'épisode de coqueluche. Enfin, la durée d'hospitalisation était réduite de façon significative chez les enfants ayant reçu une dose de vaccin contre la coqueluche (durée supérieure à une semaine : vaccinés 24 % ; non vaccinés 44 % ; $p < 0,05$).

Au Danemark, il a été montré que le recul de l'âge de début de la vaccination (passage d'un schéma 5 semaines, 9 semaines, 10 mois à un schéma 3, 5, 12 mois en janvier 1997) avait eu pour conséquence une augmentation de l'incidence des coqueluches précoces : chez les enfants âgés de 0 à 5 mois l'incidence des cas hospitalisés est passée de 31,9 à 86,3 cas pour 100 000 personnes années entre les périodes 1995 et 1996 ($p < 10^{-4}$) et celle des cas non hospitalisés de 194,3 à 278,6 cas pour 100 000 personnes années ($p = 0,0004$). A noter qu'après ajustement sur le statut vaccinal, il n'y avait plus de différence significative entre les deux périodes, résultat en faveur de la responsabilité du statut vaccinal dans l'augmentation du risque après la modification du schéma vaccinal [3].

En France, les données du réseau Renacoq entre 1996 et 2000 ont fait l'objet d'une analyse multivariée, relative aux facteurs de risque pour les nourrissons âgés de 2 à 11 mois de faire une coqueluche grave (définie comme nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, une ventilation assistée ou conduisant au décès). L'analyse ajustée sur l'âge a montré que le risque pour les jeunes nourrissons ayant reçu une seule dose était deux fois moindre que pour ceux n'en ayant reçu aucune (OR : 0,45 [0,23-0,85]) [4].

Ces données orientent vers un certain degré de protection de la première dose précoce (administrée dès l'âge de 2 mois) de vaccin vis-à-vis de la coqueluche et notamment des formes sévères qui conduisent à une durée d'hospitalisation prolongée ou nécessitent le recours à des soins intensifs.

Les dernières données suédoises [2] vont dans ce sens quand on compare l'âge des enfants diagnostiqués avec une coqueluche selon leur absence d'immunisation ou quand ils ont reçu au moins une dose. (Fig. 10 & 11).



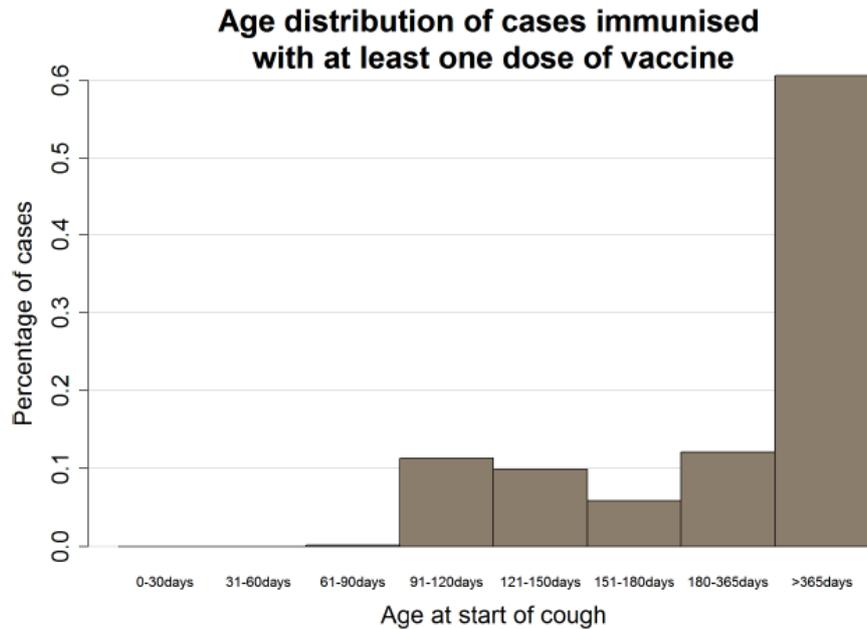


Fig. 10 & 11- Distribution des âges parmi 818 cas confirmés au laboratoire et non immunisés (enfants nés entre le 1^{er} octobre 1997 et le 31 décembre 2010 et suivis pendant cette période) et chez les immunisés avec au moins une dose de vaccin coqueluche.
NB : il y a très peu de cas vaccinés avant l'âge de 3 mois [2]

Des **décès liés à la coqueluche** sont encore observés et presque exclusivement chez ces très jeunes nourrissons comme le montrent les données suivantes en Angleterre (Fig. 12), aux USA (Fig. 13) et en Suède.

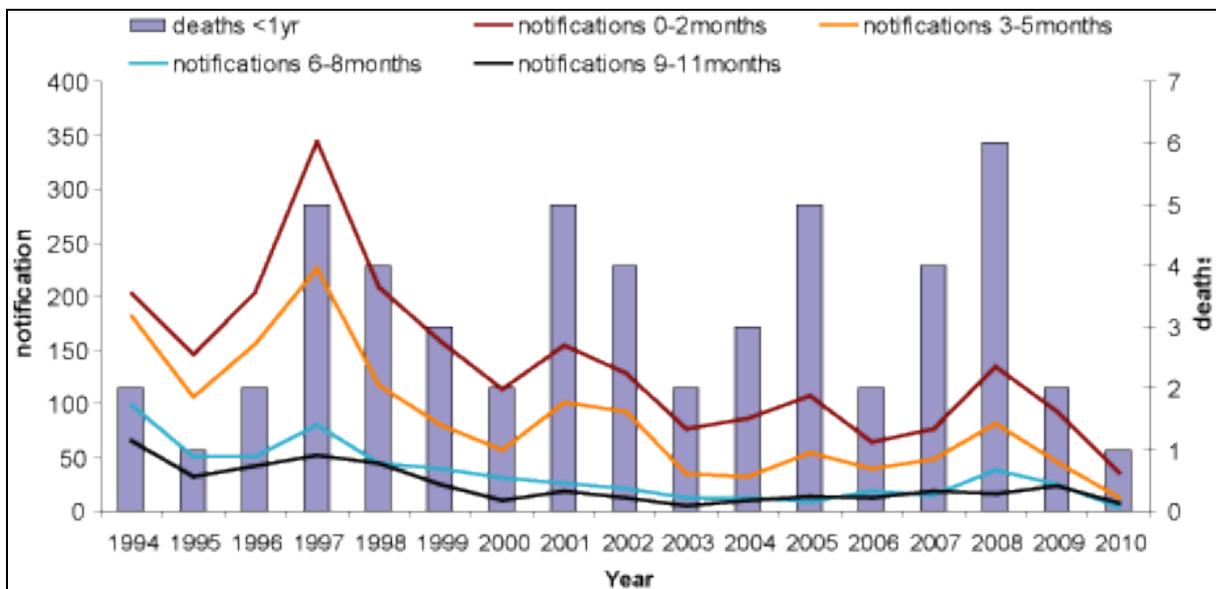


Fig. 12 - Décès liés à la coqueluche chez des nourrissons âgés de moins de 1 an, UK & Wales 1994-2010

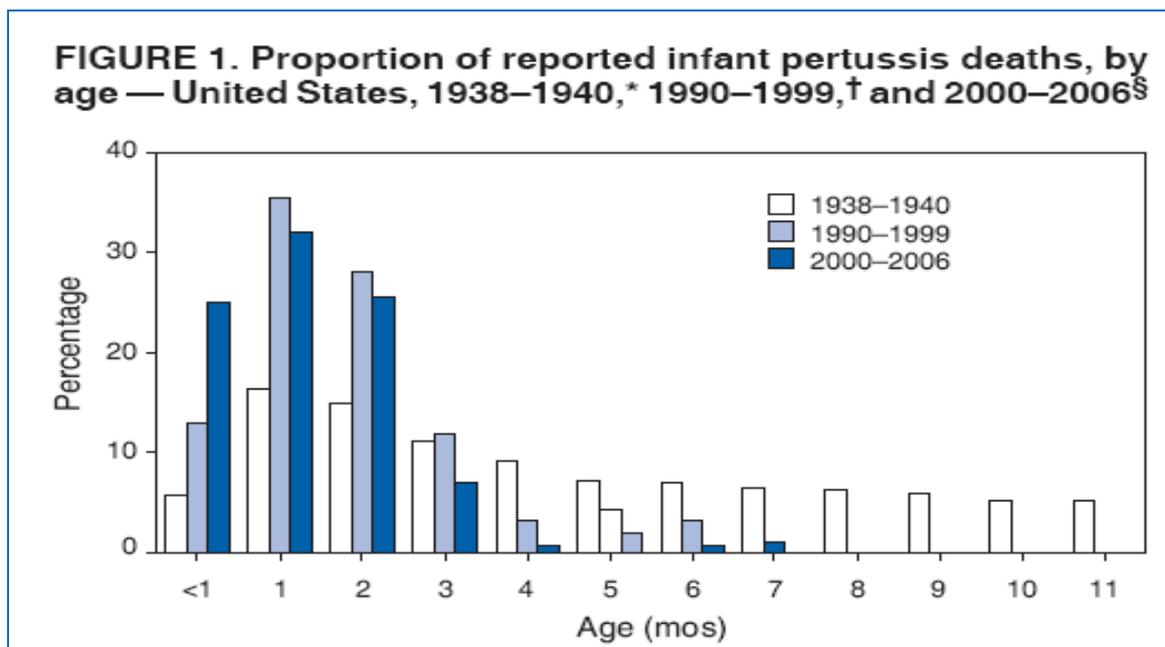


Fig. 13 - *Proportion of reported infant pertussis deaths, by age – United States, 1938-1940, 1990-1999, 2000-2006*
(Source : MMWR 2008 ; US, CDC)

En Suède, le rapport 2011 (suivi renforcé entre 1^{er} octobre 1997 et fin avril 2011) fait état de 10 décès pédiatriques dont 4 chez des enfants prématurés, tous sauf un (décès chez un enfant âgé de 2 ans) survenus avant l'âge de 6 mois.

En France, selon les données du CépiDC, 70 % des décès pour coqueluche surviennent chez les moins de 1 an (Fig. 14). Chaque année entre 0 et 10 décès sont attribués à la coqueluche à partir de l'analyse des certificats de décès des enfants âgés de moins de 1 an. La quasi-totalité de ces décès survient avant l'âge de 3 mois.

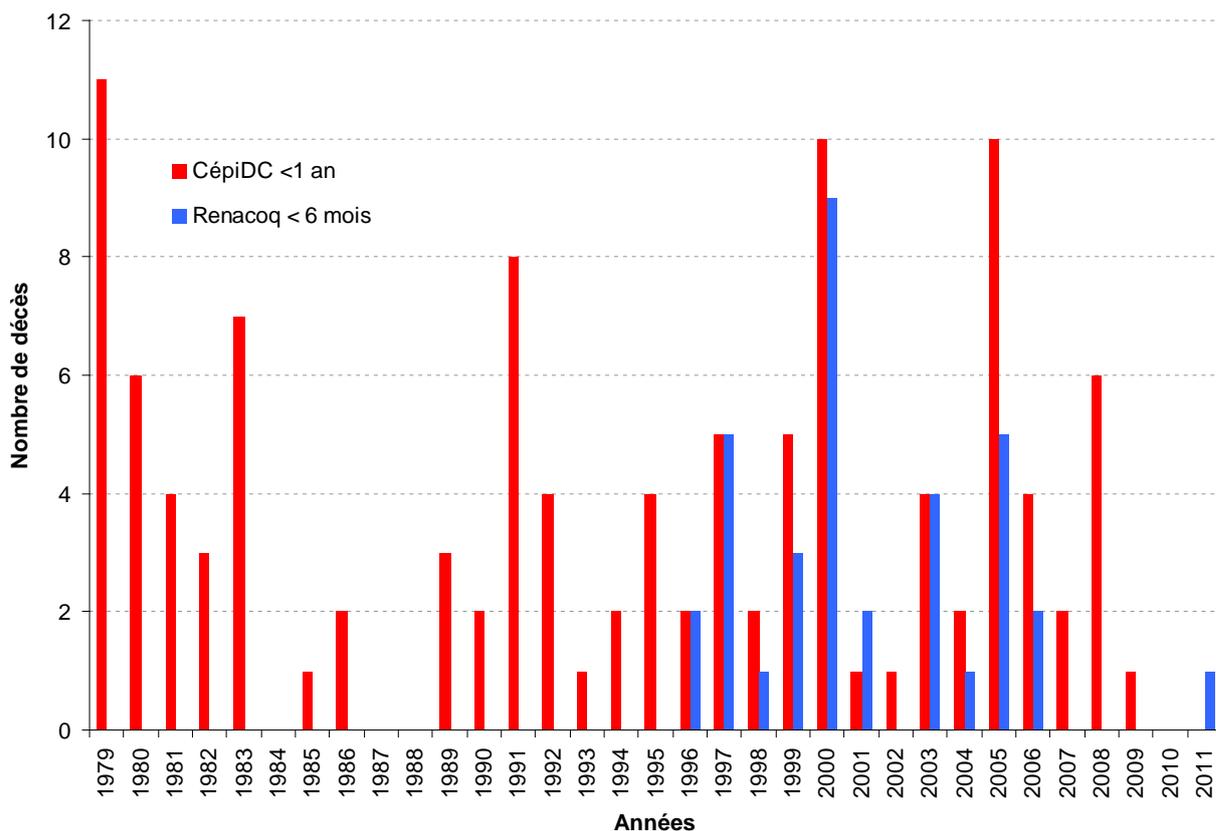


Fig. 14 - Nombre de décès annuels pour coqueluche chez les nourrissons.
Sources : Base CépiDC (1979-2011) et Réseau Renacoq (1996 à 2011)

Cette situation chez le nourrisson n'est pas liée à des taux de couverture vaccinale insuffisants chez les enfants âgés de moins de 18-24 mois, population pédiatrique initialement concernée par la vaccination. En Suède, les taux nationaux de couverture vaccinale étaient d'emblée supérieurs à 98,5 % à la reprise de la vaccination contre la coqueluche en 1996, et le sont restés sans hétérogénéité régionale (taux les plus bas 97 %). Les taux de couverture obtenus dans les pays disposant de ce schéma 3, 5, 11/12 mois sont similaires à ceux des pays d'Europe dont les schémas vaccinaux de primo-vaccination comportent trois doses (2, 3, 4 mois ou 2, 4, 6 mois).

Cette situation n'est pas liée non plus à un retard d'administration des doses de primo-vaccination selon l'âge de l'enfant. Par exemple, en Suède le respect des dates est montré dans la figure et le tableau ci-dessous (Fig. 15 & Tableau 12).

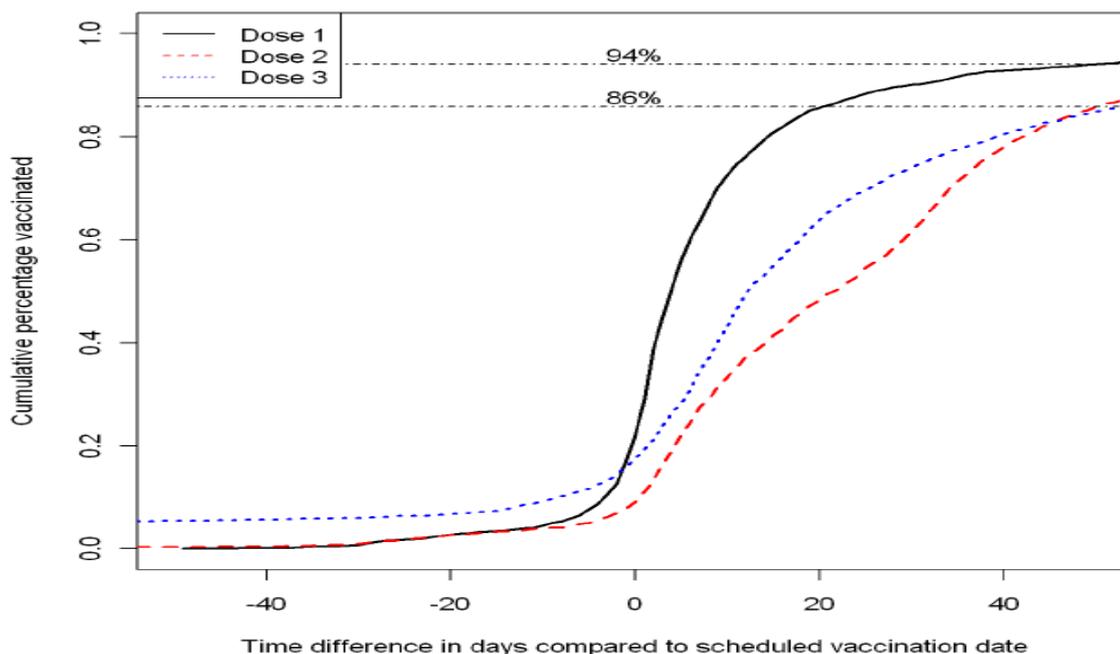


Fig. 15 - Taux cumulatif d'enfants vaccinés en fonction de la dose prévue (J 0) pour les doses à 90 jours, 150 jours et 365 jours, chez les enfants nés entre 1996 et le 31 décembre 2010, ayant fait un épisode de coqueluche entre le 1^{er} octobre 1997 et le 31 décembre 2010 [2]

Tableau 12 - Age médian aux doses 1 à 3 dans l'essai « Trial II (1993-94) » et durant la période de surveillance soutenue 1997-2010. Le schéma 3-5-12 mois correspond à 90, 150 et 365 jours [2]

	Dose 1 (90 days)	Dose 2 (150 days)	Dose 3 (365 days)
Trial 2 (n = 72,698 infants included in 3-5-12 mo schedule)	100	174	386
Surveillance project from 1997-2010 (children, excl Göteborg, with vaccination date)	94	167	375

Données françaises

La figure 16 ci-dessous présente la distribution des âges pour chacune des trois doses de la primo-vaccination contre la coqueluche, issue de l'analyse des données de l'enquête en grande section de maternelle de 2005-2006, correspondant à des enfants nés majoritairement en 2000. Moins de 60 % (57,6 %) de ces nourrissons avaient reçu leur première dose de vaccin coqueluche avant l'âge de 3 mois et un peu moins de la moitié (44,5 %) avait reçu les trois doses à l'âge de 4 mois.

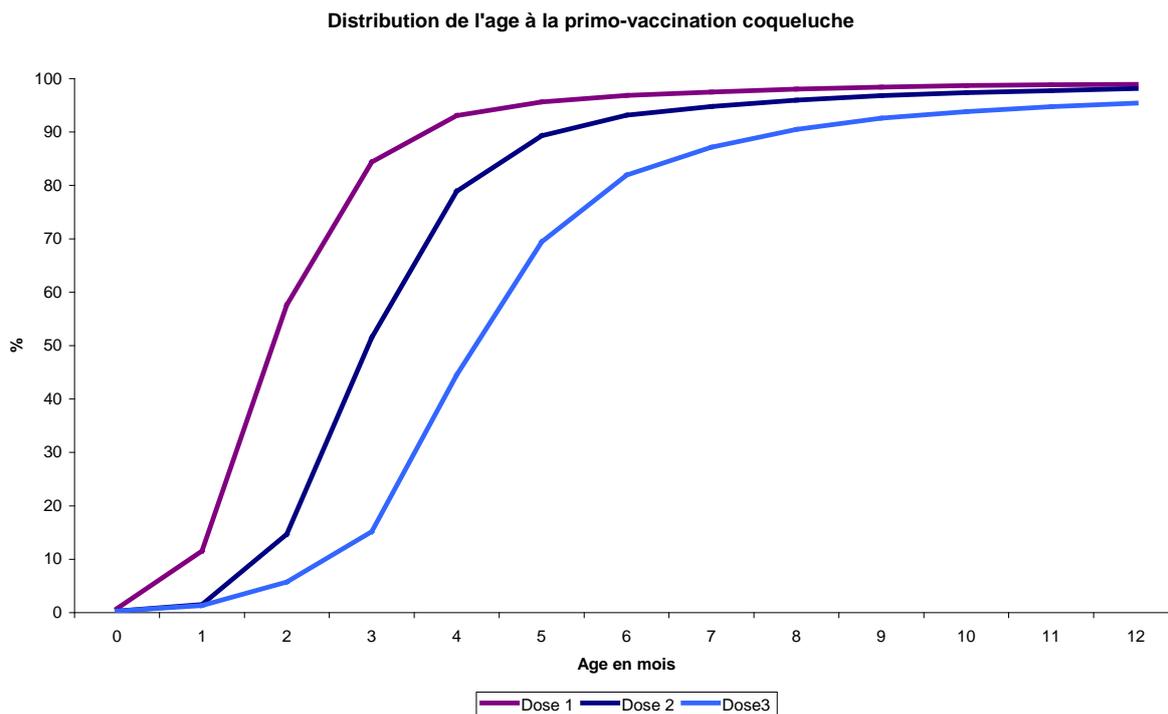


Fig. 16 - Distribution des âges pour chacune des trois doses de la primo-vaccination contre la coqueluche, France, 2005-2006

En conclusion, la survenue de coqueluche chez le jeune nourrisson trop jeune pour être vacciné est étroitement liée au réservoir adulte résiduel. De ce fait, la protection des petits nourrissons vis-à-vis de la coqueluche nécessite des mesures complémentaires (stratégie du « cocooning », réduction du réservoir adulte de *Bordetella pertussis*). Cependant, il apparaît indispensable de garder le bénéfice d'une administration de la première dose dès l'âge de 2 mois puisqu'elle est démontrée immunisante et partiellement protectrice vis-à-vis du risque d'hospitalisation et d'hospitalisation prolongée.

6.1.3 - Equivalence des schémas 3, 5, 11/12 mois et du schéma 2, 4, 11 mois

6.1.3.1 - Age de l'administration des premières doses

Les données françaises les plus récentes [5] font état d'une première dose de vaccin penta- ou hexa-valent administrée en moyenne vers 2 mois 1/2 comme la première dose de PCV 13 se rapprochant ainsi de l'âge à la première dose du schéma de primo-vaccination 3, 5 mois en Suède dont 10 à 15 % reçoivent la première dose avant l'âge de 3 mois.

A l'inverse en Italie, dans un contexte de couverture vaccinale très élevée, (communication de Stephania Salmaso), le schéma vaccinal dit 3-5-12 mois signifie en réalité que la vaccination doit être initiée au cours du 3^{ème} mois de vie et il apparaît qu'en effet 66 % des nourrissons italiens reçoivent leur première injection vaccinale dans le 3^{ème} mois. Ainsi, leur schéma vaccinal est proche du schéma proposé ici. Or le système de surveillance de ce pays ne met pas en évidence de sur risque d'infections à prévention vaccinale par rapport aux autres pays d'Europe.

Il est possible par ailleurs de penser que les médecins français conserveraient leurs habitudes d'administration de la première dose à proximité de l'âge de 2 mois dans le cadre d'un schéma 2, 4, 11 mois.

6.3.1.2 - Le schéma 2, 4, 11 mois

- A ce jour il n'a pas été retrouvé d'études randomisées contrôlées comparant ce schéma 2, 4, 11 mois avec celui usuel 2, 3, 4, 16-18 mois ou s'en approchant 3, 5, 11/12 mois.

Si l'on ne dispose pas des arguments scientifiques habituels pour démontrer à ce jour la non-infériorité du schéma 2, 4, 11 mois par rapport aux deux autres schémas (non infériorité de la réponse immune en termes de taux d'anticorps sériques, de moyenne géométrique des titres obtenus, de taux de séro-protection atteints pour chacune des différentes valences d'un vaccin penta- ou hexa-valent) il est tout aussi difficile d'affirmer qu'elle n'existe pas. Les études complémentaires le démontrant restent nécessaires mais un faisceau d'arguments permet d'envisager actuellement la réduction d'une dose de primo-vaccination par la suppression de la dose du 3^e mois.

- Les calendriers vaccinaux reposent sur **l'historique de l'introduction des vaccinations** en France comme dans la majorité des pays de l'hémisphère Nord.

Le schéma classique et historique à trois doses de primo-vaccination est une mesure de sécurité instaurée il y a près de 70 ans maintenant dans un contexte de connaissances réduites sur les composantes humorales et cellulaires de la réponse immune.

Cette mesure de sécurité initiale en termes de réponse immune peut être remise en question dans le contexte de connaissances plus approfondies des mécanismes quantitatifs et qualitatifs de la réponse immune. En outre, il existe une volonté de minimiser autant que faire se peut le risque d'événements indésirables qui pourraient être liés à des injections qui ne sont plus considérées comme utiles bien que le nombre minimum de doses utiles en termes de protection clinique ne soit pas connu à ce jour.

L'objectif est ainsi de maximaliser le rapport bénéfice risque. En pratique faire « moins » en primo-vaccination a une très forte probabilité de faire « assez » en termes de protection clinique. En outre, l'âge précoce du premier rappel, la pratique de rappels ultérieurs et le respect du calendrier vaccinal sont autant d'éléments susceptibles d'apporter une sécurité complémentaire en termes de qualité de protection clinique.

- **Arguments immunologiques**

La réponse immune répond aux mêmes mécanismes initiaux, notamment de mise en place de la mémoire immunitaire, après primo-vaccination avec un schéma 2, 3, 4 mois ou après un schéma 2, 4 mois.

La primo-vaccination a pour fonction d'activer les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B du centre germinatif ganglionnaire pour leur permettre de produire des anticorps sériques (même si leur taux peut être modéré voire éventuellement manquer chez certains enfants), puis de réaliser en 3 à 6 mois la maturation d'affinité de ces anticorps qui leur confère de façon définitive une meilleure efficacité protectrice, et surtout d'induire une mémoire immunitaire.

- **La primo-vaccination du nourrisson âgé de 2 mois** bien portant est efficace et capable de répondre à ces trois fonctions vis-à-vis des valences d'un vaccin penta- ou hexavalent, comme vis-à-vis des vaccins conjugués par exemple (PCVs, Men C) grâce à leur conjugaison avec une protéine. Ceci est un premier argument essentiel pour maintenir la première dose de primo-vaccination à l'âge de 2 mois.

- Le nombre d'injections nécessaire à la primo-vaccination pour établir une mémoire immunitaire repose essentiellement sur des arguments historiques. Comme indiqué plus haut le schéma à deux injections de primo-vaccination à 3 et 5 mois suivies d'un rappel à 11/12 mois est validé en Europe. Le schéma de deux doses à 2 et 4 mois a été validé pour les vaccins pneumococciques conjugués PCVs (Prevenar 7® et Prevenar13®), dont les polysides sont conjugués à la protéine CRM197 issue du bacille diphtérique. Ainsi un essai clinique anglais de PCV (PCV9, similaire au PCV7, mais incluant les sérotypes 1 et 5) comparant trois injections à 2, 3 et 4 mois *versus* deux injections à 2 et 4 mois suivies d'un rappel [6] a démontré que les taux d'anticorps spécifiques de sérotypes et leur valeur fonctionnelle après primo-vaccination étaient similaires et que ces deux schémas avaient la même capacité d'induction de cellules mémoire avec des réponses post-rappel similaires (le rappel étant fait à 12 mois).
- Cette validation de deux doses de primo-vaccination semble pouvoir être extrapolée à des vaccins protéiques chez le nourrisson. Une méta-analyse récente [7] constate que deux doses de PCV10 administrées à 2, 4 mois procurent un mois après la deuxième dose, une séroprotection de 93 % à 98 %, de 96% après deux doses administrées à 3, 5 mois et de 100 % après trois doses administrées à 3, 4, 5 mois. Par contre, pour les sérotypes les moins immunogènes 6B et 23F, lorsque l'on compare les schémas à deux doses et à trois doses, un pourcentage additionnel d'environ 10 % d'enfants n'atteint pas un taux d'anticorps protecteur avant rappel dans le schéma à deux doses. L'étude de Silfverdal *et al.* a comparé l'immunogénicité du vaccin PCV10 selon qu'il est administré avec un schéma 2+1 ou 3+1 [8]. Globalement, le pourcentage d'enfants atteignant le seuil de protection après le priming (deux doses ou trois doses) pour les différents sérotypes est respectivement de 92,8 % à 98 % et de 96,1 à 100 %. Néanmoins, quel que soit le schéma les réponses post rappel à 11/12 mois sont robustes. Dans cette étude, dans le groupe 2+1, 63 % des enfants ont reçu leur première dose entre 8 et 12 semaines et 37 % entre 13 et 16 semaines. La réponse immune est similaire dans les deux groupes. Ces derniers résultats soulèvent la question de la protection clinique avant l'injection de rappel, sans remettre en question la valeur immunologique globale liée à une primo-vaccination en deux doses de PCV suivies de rappel à 1 an. Ils montrent par ailleurs que le fait d'initier la vaccination dans le 2^{ème} mois n'obère pas la réponse immune, comparé à une initiation au cours du 3^{ème} mois.
- **L'intervalle de deux mois entre les doses 1 et 2 de la primo-vaccination semble nécessaire.** Ainsi l'essai clinique anglais comparant les schémas de PCV à 2 et 3 mois *versus* 2 et 4 mois suivis d'un rappel [9] a été arrêté du fait d'une diminution significative d'anticorps pour plusieurs sérotypes (6B, 14 et 23F) dans le schéma 2 -3 mois bien que ces différences disparaissent après le rappel (Fig. 17).

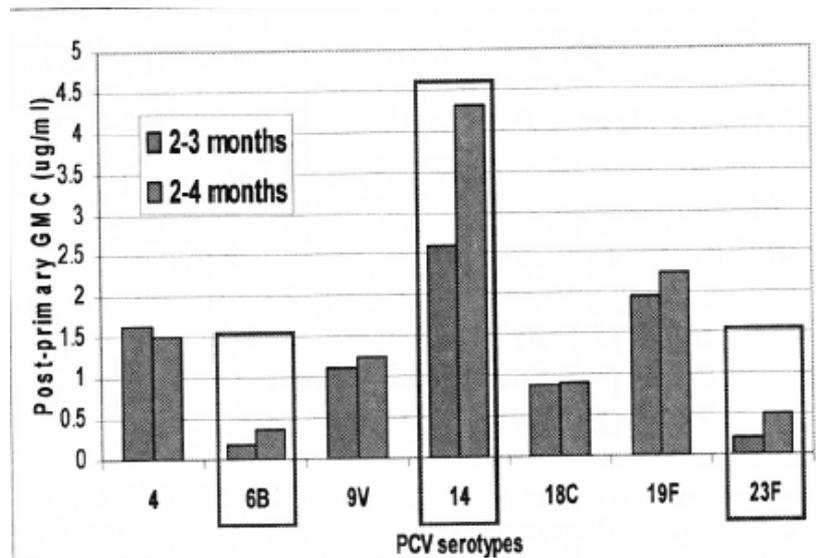


Fig. 17 - Immunogénicité d'un schéma de primo-vaccination réduit pour le PCV7 chez des nourrissons bien portants et corrélats de protection pour le sérotype 6B au Royaume-Uni [9]

Les données épidémiologiques cliniques ont validé le bien fondé d'un intervalle de deux mois pour un schéma de primo-vaccination par PCV7 en deux doses à 2, 4 mois avec rappel précoce à 12 mois dans trois pays, Québec, Royaume-Uni et France, dans un contexte de fort taux de couverture vaccinale [10]. Une efficacité optimale (protection clinique) sur les sérotypes inclus dans ces vaccins (plus de 80 % de réduction) et vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F, a été montrée équivalente à celle du schéma à trois doses.

- **Le rappel précoce après primo-vaccination**, réactive les cellules mémoire, entraînant une production forte, rapide et durable d'anticorps (Ac) capables d'assurer une protection plus robuste contre la maladie que la seule mémoire immunitaire. La nécessité d'un rappel « précoce » aux alentours de 1 an découle essentiellement du déclin attendu du taux des anticorps sériques après primo-vaccination, nécessitant de réactiver les cellules mémoire, et à un moindre degré de la question des interférences immunes potentielles entre certaines valences des vaccins combinés.

Le déclin du titre des Ac après primo-vaccination est inhérent au mécanisme de la réponse immune initiale, quels que soient les schémas vaccinaux. Ce déclin naturel et attendu reflète la composition prédominante de la réponse précoce en plasmocytes de courte durée de vie, produisant rapidement des Ac après contact avec l'antigène (Ag) [11]. La persistance, mais à des taux plus faibles, des Ac sériques reflète néanmoins l'activation dès cette primo-vaccination de quelques plasmocytes à durée de vie plus longue [12] et de cellules B à mémoire, *via* des mécanismes complexes. Ceux-ci font intervenir notamment [13] la persistance de l'Ag - peut-être *via* le portage nasopharyngé - [14]. Cependant, il a été montré pour *Haemophilus influenzae* qu'en l'absence de titres d'Ac circulants suffisants, ni la mémoire vaccinale seule, ni le « priming » naturel contre Hib ne protègent contre l'infection. Un rappel est donc nécessaire pour réactiver la production d'anticorps. Le déclin du taux des anticorps anti-Hib après primo-vaccination à 2, 3, 4 mois reflète le temps écoulé depuis la dernière dose dans la petite enfance (Tableau 13 et Fig. 18) (estimé d'environ 40 % pour chaque période double de temps) [15]. Cette dynamique de déclin après primo-vaccination est un phénomène général suggérant que le

mécanisme biologique de la persistance des Ac est similaire pour toutes les valences vaccinales. [15].

Tableau 13 - *Hib IgG GMCs before boosting and after a booster dose of single-antigen Hib vaccine* [15]

TABLE 1. Hib IgG GMCs before boosting and after a booster dose of single-antigen Hib vaccine

Age at booster	n ^a	GMC µg/ml (95% CI)				
		Before booster	At indicated time after booster			
			One mo	Six mo	One yr	Two yr
6–11 mo	89	1.98 (1.45–2.70)	29.87 (22.26–40.08)	5.28 (4.06–6.87)	2.48 (1.91–3.23)	1.30 (1.00–1.70)
12–17 mo	32	0.89 (0.32–2.43)	68.41 (37.63–124.37)	11.70 (5.59–24.50)	6.69 (3.14–14.26)	4.99 (1.98–12.60)
2–4 yr	267	0.38 (0.31–0.47)	182.36 (151.31–219.78)	23.70 (20.00–28.08)	9.22 (7.51–11.32)	5.92 (4.84–7.24)

^a n is the no. of participants who provided at least one blood sample.

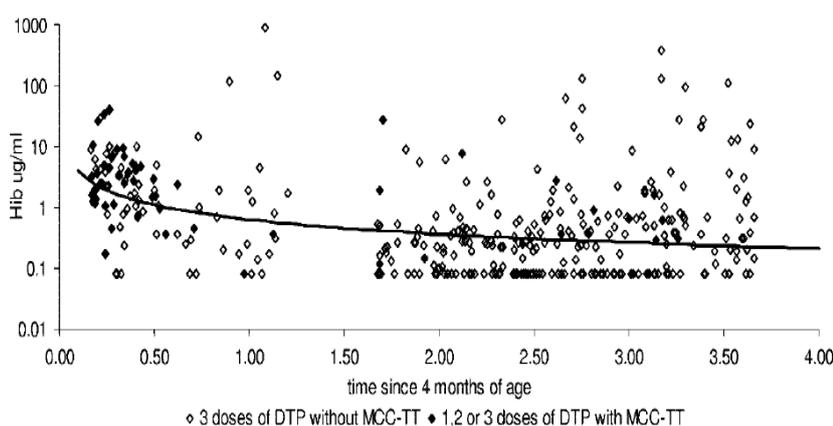


FIG. 2. Decline in Hib IgG antibody concentration after primary vaccination with fitted trend line and according to primary MCC vaccination.

Fig. 18 - *Decline in Hib IgG antibody concentration after primary vaccination with fitted trend line and according to primary MCC vaccination* [15]

L'hypothèse d'un éventuel déclin plus rapide du taux des anticorps anti-pneumocoque après primo-vaccination PCV à 2, 4 mois par rapport au schéma 2, 3, 4 (ou 3, 5 mois) ne semble pas confirmée chez le nourrisson immunocompétent. De plus un intervalle de deux mois entre les doses facilite l'établissement de la réponse immune et la montée du taux d'anticorps après chaque dose. Par analogie avec l'ensemble des données dont on dispose pour les PCVs, il est possible de considérer qu'un rappel précoce à 11 mois après deux doses de primo-vaccination à deux mois d'intervalle d'autres antigènes protéiques vaccinaux devrait entraîner la même efficacité protectrice en maintenant la qualité actuelle de couverture vaccinale.

Intérêt du premier rappel précoce à 1 an au plus tard. Dans l'éventualité non démontrée où le déclin du taux des anticorps serait plus prononcé avec un schéma 2, 4 mois qu'avec un schéma 2, 3, 4 mois, il est souhaitable de ramener à l'âge de 11 mois le rappel actuellement recommandé en France entre les âges de 16 et 18 mois. Le rappel permet d'augmenter de façon

significative les titres d'Ac anti-Hib (GMC) un mois plus tard (Tableau13), l'amplitude de cette réponse et la persistance des Ac après rappel étant meilleure après l'âge de 1 an. Néanmoins quel que soit l'âge au moment du rappel, tous les enfants ont des concentrations protectrices en anticorps deux ans après rappel, et il est prédit qu'environ 90 % garderont ce niveau à quatre ans. De plus des titres d'Ac plus élevés se traduisent par une plus grande persistance de la protection clinique comme cela a été montré avec le vaccin Men CC au Royaume Uni [16].

▪ **Problématique des interférences entre certaines valences des vaccins combinés usuels penta- ou hexavalents**

Une interférence négative a été démontrée entre le vaccin coqueluche acellulaire et le vaccin D [17,18]. De même, une interférence entre la valence coq acellulaire et la valence Hib a été incriminée pour expliquer l'augmentation de l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type (Hib) en Angleterre [15,19]. En fait, l'explication du phénomène réside davantage dans l'absence de rappel Hib dans le calendrier vaccinal anglais de l'époque, puisque ce phénomène n'a pas été observé en Suède avec un schéma vaccinal 3, 5, 11/12 mois.

Des interférences immunologiques ont également été démontrées entre les valences polio inactivés (IPV) et DTcoq ainsi que entre la valence Hib et les autres valences.

Ce phénomène d'interférence pourrait faire craindre que la primo-vaccination à deux doses entraîne une réponse immunitaire insuffisante pour certaines valences. Ce problème existe quel que soit le type de schéma vaccinal utilisé et, excepté en Angleterre où d'autres facteurs sont intervenus (notamment l'absence de rappel pendant la 2^{ème} année), il n'a pas eu de conséquences épidémiologiques. En définitive, il s'agit d'un argument de plus pour administrer au plus tôt la dose de rappel.

➤ **Les données épidémiologiques**

Les données épidémiologiques démontrant l'efficacité sur le terrain d'un schéma à deux doses de primo-vaccination avec un vaccin penta- ou hexa-valent apportent des arguments complémentaires dans le cadre d'un pays - l'Italie - dont les taux de couverture sont élevés, similaires à ceux de la France (vaccination complète à trois doses : 96 % pour DTcoq acel et 96 % pour Hib). De plus, si l'on analyse les âges auxquels les médecins italiens pratiquent les deux injections de primo-vaccination, on s'aperçoit que la première dose est pratiquée dans 66 % des cas dès l'âge de 2 mois et pendant le 3^{ème} mois et que la deuxième dose est pratiquée dès 4 mois ou dans le 5^{ème} mois dans 53 % des cas.

En pratique, l'Italie ne notifie pas plus de cas de coqueluche dans les premiers mois de vie que les pays d'Europe ayant conservé un schéma débutant dès l'âge de 2 mois en trois doses de primo-vaccination (Fig.19).

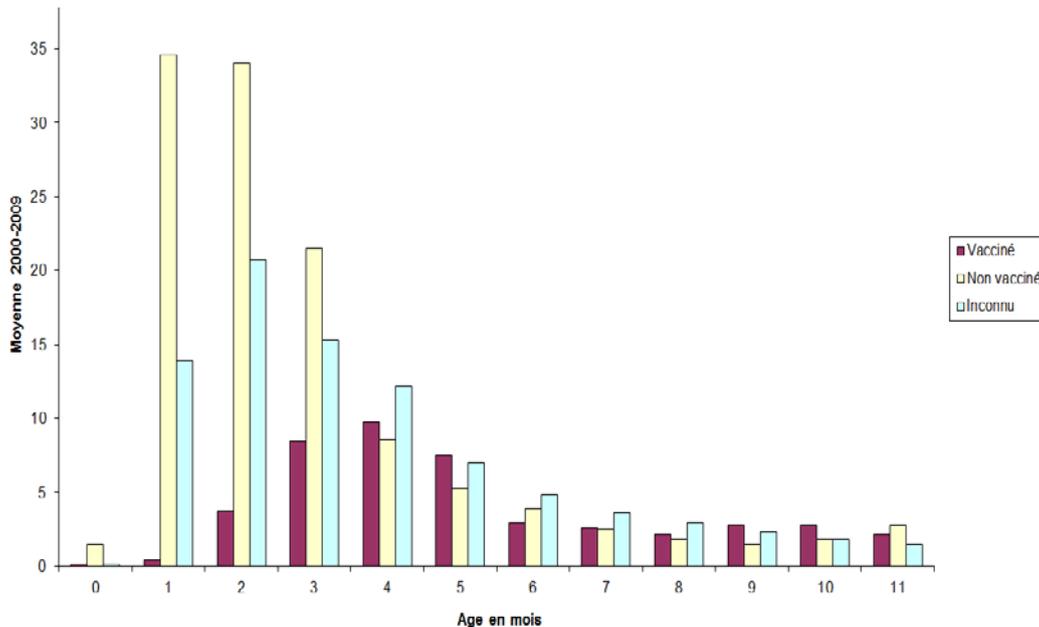


Fig. 19 - Cas de coqueluche chez les enfants âgés de moins de un an. Italie 2000-2009

En conclusion,

- L'adoption par quatre pays d'Europe d'un schéma simplifié, ne comportant que 3 doses de primo-vaccination pour les vaccins « classiques » du nourrisson (D,T,Ca,P,Hib ± Hépatite B) et la démonstration de son efficacité ouvrent la voie à la suppression d'une dose de vaccin dans le calendrier vaccinal français des nourrissons qui en contient actuellement 4.
- L'adoption du schéma 3, 5, 11-12 mois est jugée non acceptable en France : alors que dans la situation actuelle, plus de 40 % des vaccinations sont initiées après l'âge de 2 mois, une telle recommandation risquerait de retarder encore un peu plus le début de la vaccination. L'expérience de la Suède et du Danemark [2,3] démontre clairement que ce retard a pour conséquence une augmentation de l'incidence des coqueluches précoces, à l'âge où elles sont les plus graves. La volonté est donc de maintenir à 2 mois l'âge de début de la vaccination et d'améliorer le pourcentage d'enfants qui s'y conforment.
- S'il existe des études démontrant la non infériorité du schéma de priming à deux doses (3, 5 mois) par rapport aux schémas de primo-vaccination à trois doses (2, 3, 4 ou 2, 4, 6 mois), aucune étude n'a comparé l'immunogénicité d'un schéma 3, 5, 11-12 mois à celle d'un schéma 2, 4, 11-12 mois. Toutefois, il n'existe pas d'arguments qui permettent de craindre que le schéma proposé soit moins immunogène :
 - la primo-vaccination a pour fonction d'activer les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B des centres germinatifs leur permettant la production d'anticorps, puis de réaliser en 3 à 6 mois la maturation d'affinité des anticorps, et surtout d'induire une mémoire immunitaire. La capacité du système immunitaire à assumer ces fonctions dès l'âge de 2 mois est établie. L'utilisation de trois doses repose sur des considérations historiques alors que l'expérience des « schémas nordiques » montre que deux doses suffisent, à condition qu'elles soient espacées de deux mois ;

- l'expérience italienne mérite une particulière attention : ce pays a adopté un schéma 3, 5, 11-12 mois. En réalité ceci signifie que la vaccination doit être initiée au cours du 3^{ème} mois de vie et il apparaît qu'en effet que deux tiers des nourrissons italiens reçoivent leur première injection vaccinale dans le 3^{ème} mois. Ainsi, leur schéma vaccinal est très proche du schéma proposé ici. Or le système de surveillance de ce pays ne met pas en évidence de sur-risque d'infections à prévention vaccinale par rapport aux autres pays d'Europe ;
- le schéma vaccinal 2, 4, 11-12 mois est validé pour le vaccin pneumococcique conjugué. Ce schéma a été utilisé initialement de manière empirique aux Etats-Unis pour faire face à une pénurie de vaccins. Il est apparu que les enfants ayant reçu une dose de vaccin de moins avaient un niveau de protection identique à ceux qui avaient reçu le schéma classique dans un contexte de couverture vaccinale élevée. Depuis, les études d'immunogénicité ont montré qu'en primo-vaccination, la réponse immune procurée par le schéma simplifié était un peu inférieure à celle du schéma classique, vis-à-vis de certains sérotypes dits « sensibles » (6B, 23F) [7]. Les différences d'immunogénicité disparaissent après le rappel. Les pays (Royaume-Uni, Canada, France) qui ont adopté ce schéma [10] ont vu l'incidence des infections invasives à pneumocoques de sérotype vaccinal diminuer régulièrement et n'ont pas observé d'augmentation d'incidence des infections invasives à pneumocoque des sérotypes « sensibles ».
- Le risque d'une augmentation de l'incidence des infections à prévention vaccinale généré par l'adoption de ce schéma simplifié mérite d'être discuté :
 - il ne concerne pas le tétanos (le nourrisson n'est pas à risque), ni la diphtérie (nourrisson non à risque du fait d'une couverture vaccinale très élevée et de l'immunité de groupe), ni la poliomyélite (ne circule pas en Europe, immunité de groupe), ni l'hépatite B, ni le pneumocoque (schéma vaccinal non modifié) ;
 - l'impact potentiel de la modification du calendrier sur l'incidence des infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) et de la coqueluche mérite une attention particulière :
 - la couverture vaccinale élevée vis-à-vis du Hib a permis la mise en place d'une immunité de groupe, qui protège notamment les nourrissons âgés de moins de 2 mois non encore vaccinés. L'efficacité du schéma vaccinal à trois doses est démontrée par l'expérience sur le terrain de l'Italie et des pays nordiques. La protection à long terme repose sur l'administration d'une dose de rappel à partir de l'âge de 11 mois, comme l'a bien illustré la réapparition de cas chez les enfants vaccinés dans l'expérience anglaise avec un schéma en trois doses sans rappel [20]. Une baisse plus rapide du taux d'anticorps acquis en primo-vaccination pourrait en théorie créer, comme cela a été envisagé pour le vaccin pneumococcique, une courte période de vulnérabilité entre la 2^{ème} et la 3^{ème} dose. En fait, les données de surveillance des infections invasives à Hib en France entre 1999 et 2007 montrent que sur les 60 cas d'infections survenues chez des enfants ciblés par la vaccination, 23 étaient à jour de leur vaccination pour leur âge : 21 avaient reçu les trois doses de primo-vaccination mais aucun n'avait reçu le rappel. Parmi eux,

14 (soit les 2/3) étaient âgés de 12 à 18 mois. L'avancement à 11 mois de ce rappel est un élément positif qui fera disparaître ces cas ;

- les conséquences éventuelles sur l'épidémiologie de la coqueluche méritent une attention particulière. Rappelons que la stratégie française vise à éviter la survenue des coqueluches graves qui sont l'apanage du nourrisson âgé de moins de 6 mois et surtout de moins de 3 mois. Ceci est relativement indépendant de la vaccination des nourrissons mais dépend du niveau de protection de l'entourage. La stratégie du « cocooning », longue à se mettre en place semble être mieux appliquée, ainsi que la dose unique recommandée chez les adultes, ce qui permet d'espérer une amélioration de la situation actuelle. La démonstration de l'efficacité de la première dose de vaccin administrée dès l'âge de 2 mois représente un argument important pour maintenir un début de vaccination à l'âge de 2 mois. Ce nouveau calendrier n'est donc pas susceptible d'induire une augmentation de l'incidence des coqueluches précoces. Les cas de coqueluche rapportés dans les pays ayant adopté un calendrier vaccinal simplifié concernent essentiellement des enfants trop jeunes pour être vaccinés et non des échecs de vaccination avec un schéma complet. Comme cela est précisé plus avant, la protection vaccinale sera renforcée par l'adjonction d'une dose de rappel à l'âge de 6 ans. Ceci ajouté à l'amélioration de la couverture vaccinale chez les adultes que devrait permettre la simplification du calendrier vaccinal et au renforcement de la stratégie du « cocooning », devrait contribuer à la réduction de la circulation de la bactérie et à la protection indirecte des nourrissons ;
 - le risque théorique, pour les valences coqueluche et Hib, d'une protection moindre quelques mois après la fin du priming et avant le rappel représente un argument fort pour recommander la pratique du rappel à l'âge de 11 mois et pour une communication forte en permettant l'application.
- Il convient enfin de souligner que la coqueluche comme les infections à *Haemophilus* font l'objet d'une surveillance épidémiologique spécifique. Une augmentation inattendue de l'incidence de ces maladies ne manquerait pas d'être rapidement repérée par nos systèmes de surveillance.

Ainsi, le nouveau calendrier vaccinal proposé pour les nourrissons comporte une primo-vaccination par un vaccin hexavalent aux âges de 2 et 4 mois. L'administration de la dose de rappel est recommandée à l'âge de 11 mois. Ce vaccin sera co-administré avec le vaccin PCV13.

6.2 - Rappels de l'enfant et de l'adolescent

Des publications récentes en provenance des Etats-Unis et de l'Australie [21-27], où la coqueluche semble être en recrudescence suggèrent que la durée de protection conférée par les rappels de vaccin coquelucheux serait notablement réduite chez les enfants âgés de 6 à 15 ans et primo-vaccinés avec les vaccins coquelucheux acellulaires en comparaison avec les enfants primo-vaccinés avec les vaccins à

germes entiers. La France ne semble pas actuellement touchée par ce phénomène, tout en notant, d'une part, que notre système de surveillance ne permet pas de repérer rapidement une augmentation d'incidence de la coqueluche chez les enfants d'âge scolaire et que, d'autre part, le vaccin coquelucheux à germes entiers ayant été abandonné en 2006, les enfants entièrement primo-vaccinés avec du vaccin coquelucheux acellulaire n'ont en 2012 que 6 ans.

6.2.1 - Le rappel de 6 ans

Le calendrier vaccinal actuel comporte un rappel de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite. L'absence de rappel coquelucheux dans le calendrier actuel a été justifiée par les données épidémiologiques suggérant une incidence faible de cas de coqueluche chez les enfants primo-vaccinés avec un vaccin à germes entiers et âgés de moins de 10 ans. Toutefois, ces enfants ont reçu en primo-vaccination une dose de plus de vaccin coquelucheux que ne recevront pas les enfants dans le nouveau schéma. **De ce fait, il paraît justifié de recommander que ce rappel de 6 ans comporte également la valence coquelucheuse (DTCaP).** La problématique d'une durée réduite de la protection conférée par les vaccins coquelucheux acellulaires représente un argument supplémentaire.

6.2.2 - Le rappel de l'adolescent

Le calendrier vaccinal actuel comporte un rappel à l'adolescence entre 11 et 13 ans et l'adjonction d'une valence coquelucheuse était destinée à couvrir l'adolescence et le début de la période de fécondité. Si tant est que ce soit le cas, une telle protection ne serait que de courte durée si la réduction de la durée de protection observée aux Etats-Unis se confirme. Quoiqu'il en soit, il semble logique de maintenir un rappel de l'adolescent avec un vaccin dTcaP qui pourrait être administré entre 11 et 13 ans en co-administration chez les jeunes filles, avec une dose de vaccin HPV.

L'absence de justification immunologique et épidémiologique vis-à-vis des valences diphtérique, tétanos et poliomyélite conduit à recommander la suppression du rappel à l'âge de 16-18 ans. Le premier rappel de l'adulte est ainsi proposé à l'âge de 25 ans. L'intervalle de plus de 10 ans entre le rappel à l'adolescence et le premier rappel chez l'adulte expose à un risque de perte de protection vis-à-vis de la coqueluche. Toutefois :

- **la stratégie vaccinale vis-à-vis de la coqueluche en France ne vise pas à éliminer la maladie (perspective probablement illusoire avec les vaccins actuels) mais à prévenir les coqueluches graves affectant les nourrissons âgés de moins de 6 mois en vaccinant les contaminateurs potentiels.** Les adolescents sont rarement à l'origine de la contamination de ces nourrissons (Renacoq). Les adultes jeunes ne le sont que dans la mesure où ils sont parents ou professionnels de la petite enfance.
- Un **renforcement de la stratégie du « cocooning »** est donc nécessaire pour réduire ce risque. Les recommandations étaient de proposer un rappel de vaccin coquelucheux aux sujets de tout âge (tout particulièrement parents et fratrie), en contact étroit avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois, s'ils n'avaient pas reçu de vaccin coquelucheux depuis plus de 10 ans. Du fait des interrogations relatives à la durée de protection conférée par les vaccins coquelucheux acellulaires, ce délai est ramené à **5 ans**.
- Sans rapport avec la modification proposée du calendrier vaccinal, des rappels ultérieurs de vaccin coquelucheux pourraient s'avérer nécessaires pour les raisons invoquées précédemment, ce qui s'avèrera difficile en l'absence de vaccin coquelucheux monovalent, dont la nécessité est rappelée.

6.3 - Adultes : espacement des rappels

La durée de protection peut être estimée à partir du titre des anticorps pour les trois infections couvertes par la vaccination chez l'adulte : diphtérie, tétanos et poliomyélite. Il s'avère que l'immunité procurée par chacune de ces valences est de longue durée. Elle permet la pratique de rappels chez les adultes tous les 10 ans au moins (suivant les recommandations actuelles). Un espacement des rappels est-il compatible avec une bonne protection individuelle ?

6.3.1 - La protection contre le tétanos

Cette protection est exclusivement obtenue par la vaccination. Elle est associée à une immunité humorale suffisante (démontrée par les études expérimentales) mais vraisemblablement aussi à une immunité cellulaire. En pratique, le titre des anticorps qui est bien corrélé au niveau de protection est pris en compte. Il est convenu qu'une protection absolue est obtenue avec un titre d'anticorps de 0,01 UI/ml (par technique de neutralisation) ; les techniques par hémagglutination (très sensibles à la présence d'IgM) et ELISA (compétitif) ou radio-immunologie (Farr) sont celles qui sont utilisées en pratique : elles surestiment un peu la concentration en anticorps [28]. Par ELISA il est possible de détecter un titre $< 0,15$ UI/ml.

Pour obtenir une immunité humorale avec un titre d'anticorps suffisamment élevé pour neutraliser une éventuelle intoxication, il est nécessaire de pratiquer une primo-vaccination comportant deux injections d'anatoxine tétanique séparées d'au moins un mois suivies d'un rappel pratiqué de préférence six mois (ou plus) après.

La protection conférée après la primo-vaccination est de longue durée. Plusieurs études ont été réalisées au Danemark en 1984 : avec une concentration en anticorps supérieure à 1 UI/ml, une protection contre le tétanos est assurée pour au moins 20 ans ; chez des sujets qui n'avaient reçu qu'une primo-vaccination par trois doses, un titre d'anticorps protecteur ($>0,01$ UI/ml) est maintenu au-delà de 10 ans chez plus de 95 % des adultes âgés de moins de 60 ans et au-delà de 25 ans chez 72 % d'entre eux. L'effet de rappel est particulièrement remarquable et un titre d'anticorps élevé est maintenu de manière durable.

La durée de la protection est en grande partie dépendante du délai des injections consécutives à la primo-vaccination. Pour la population danoise vaccinée par le vaccin adsorbé, Simonsen a proposé un rappel à l'âge scolaire et des rappels réguliers tous les 20 ans [29].

De son côté, Gardner estime que, chez un sujet bien immunisé dans son enfance, la persistance de la mémoire immunitaire pendant plusieurs dizaines d'années permet d'estimer qu'il n'est pas nécessaire de pratiquer d'injection de rappel avant l'âge de 50 ans [30].

Plusieurs études internationales rapportées dans le tableau ci-dessous témoignent du bon niveau de protection des adultes dans les pays développés (Tableau 14).

Tableau 14 - Titres d'anticorps antitétaniques lors du rappel 30 ans après la dernière injection de la primo-vaccination

Tableau 4. Titres d'anticorps antitétaniques lors du rappel 30 ans après la dernière injection de la primo-vaccination.

Pays	Primo-vaccination	Sujets	Nb d'années depuis la dernière dose	Titre d'anticorps avant rappel		Durée après le rappel	Titre d'anticorps après rappel		Référence
				MGT* UI/ml	% >0,01 UI/ml		MGT* UI/ml	% de sérum avec des titres	
Etats Unis	pendant le service militaire	vétérans	15		87,5	4 jours 7 jours 14 jours		86 > 0,01 94 > 0,01 100 > 0,1	McCarroll et al. 1962
Etats Unis	pendant le service militaire	vétérans	14 à 18	0,08	87	7 jours 14 jours 21 jours	1,2 12,0 15,7	92 > 0,1 96 > 1,0 100 > 0,1	Goldsmith et al. 1962
Etats Unis	pendant le service militaire	vétérans	14 à 21	0,11	100	14 jours	environ 30**	99 > 1,0	Gottlieb et al. 1964
Danemark	3 DT	enfants	4 à 8	0,38	98,7				Scheibel et al. 1962
Danemark	3 DT	enfants	10 à 14	0,35	95,8				Scheibel et al. 1966
Danemark	3 DT pendant l'enfance	adultes adultes	14 à 18 26 à 30		89 72	20 ans		100 > 0,01	Simonsen et al. 1986a
Danemark	4 DTC pendant l'enfance	recrus militaires	19	0,09					Simonsen et al. 1987a
Danemark	3 DT pendant l'enfance	adultes	25	0,08		9 ans	2,5		Simonsen et al. 1987a

* moyenne géométrique du titre

** moyenne arithmétique.

Le schéma ci-dessous (Fig. 20) rapporté par Galaska explique le calendrier proposé pour le programme élargi des vaccinations [28],

Figure 2. Réponse anticorps à l'anatoxine tétanique (AT).

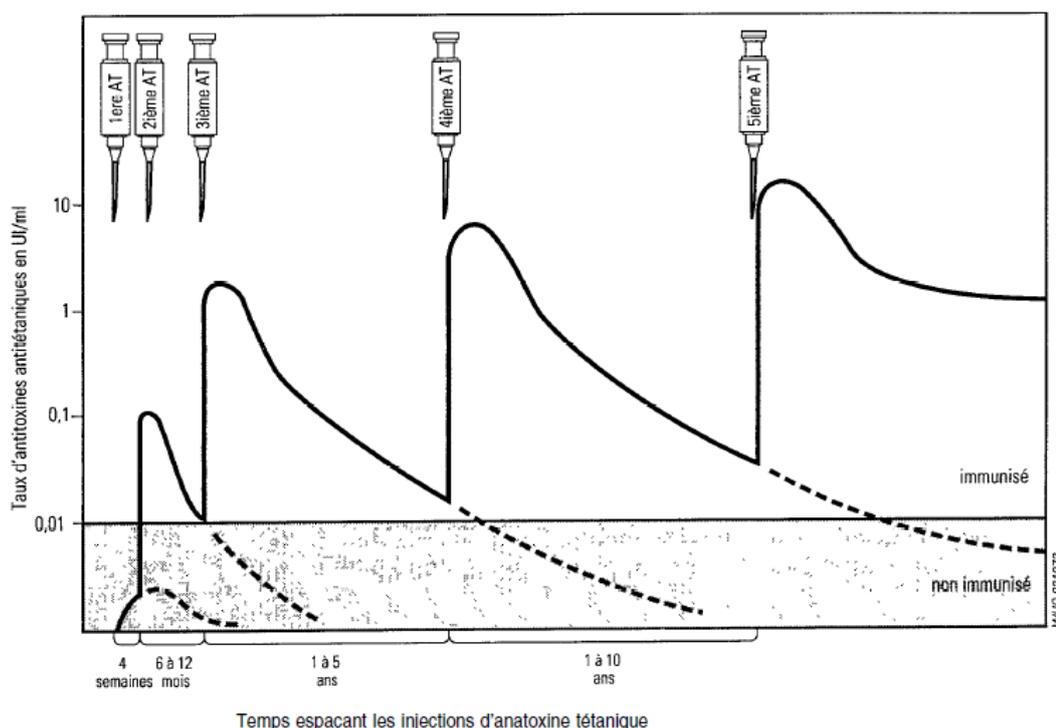


Fig. 20 - Réponse anticorps à l'anatoxine tétanique (AT)

Des résultats similaires suggérant une protection jusqu'à au moins 20 ans ont été obtenus dans une étude menée au Portugal [31].

Amanna [32], dans une étude récente sur l'immunogénicité des vaccinations, a évalué la décroissance en fonction du temps des Ac vaccinaux contre le tétanos chez 35 sujets dont la concentration sérique des anticorps était initialement élevée (>1UI/ml). Cette étude montre que la demi-vie des Ac anti-tétaniques était de 11 ans et que leur taux restait au-delà du seuil de protection plus de 40 ans après la vaccination.

Sur ces arguments, l'Office fédéral de la santé publique Suisse a récemment recommandé un espacement de 20 ans pour les rappels diphtérie-tétanos de l'adulte jusqu'à l'âge de 65 ans. Ce délai est ramené à 10 ans au-delà de l'âge de 65 ans en raison de l'immunosénescence [33].

En France, comme dans la plupart des pays d'Europe, le calendrier vaccinal comporte cinq à six injections d'anatoxine tétanique avant l'âge de 18 ans. Une injection supplémentaire est recommandée à l'âge de 26-28 ans : l'anatoxine tétanique y est associée aux valences diphtérie, polio et coqueluche. Ce schéma permet d'assurer à ces sujets une protection contre le tétanos de 20 ans au moins.

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans – personnes chez qui, dans les pays développés, la majorité des cas de tétanos sont signalés –, les anticorps montent à un niveau moins élevé après vaccination mais la durée de protection reste supérieure à 10 ans. Une injection décennale d'anatoxine paraît donc nécessaire à partir de cet âge.

Enfin, après une exposition caractérisée (plaie souillée à haut risque tétanigène), il reste légitime de pratiquer une injection de rappel d'anatoxine – éventuellement après contrôle du titre des anticorps sériques - chez toute personne dont la dernière injection du vaccin date de plus de 10 ans.

6.3.2 - Immunité anti-poliomyélitique des adultes

L'immunité déterminée par le **vaccin poliomyélitique inactivé injectable** est évaluée par une technique de neutralisation : une neutralisation obtenue par une dilution du sérum supérieure ou égale au 1/8 est considérée comme efficace.

La poliomyélite est éliminée de notre pays grâce au très haut niveau d'immunité de groupe entretenu par la pratique large et régulière de la vaccination par le vaccin polio injectable. Elle est systématique chez les nourrissons dans notre pays (couverture ≥ 95 %). Cette primo-vaccination assure une bonne immunité jusqu'à l'âge adulte (100 % dans l'étude de Vidor [34]). Toute injection ultérieure est un rappel qui prolonge d'autant l'immunité évaluée sur le taux des anticorps.

La poliomyélite continue à exister dans certains pays d'Afrique et d'Asie et constitue encore une menace d'exposition pour le voyageur. La bonne couverture vaccinale des enfants est une véritable « barrière » à l'implantation d'éventuelles souches d'importation.

L'immunité des individus vis-à-vis des polioviroses ne peut plus guère être entretenue que par la vaccination. Le vaccin procure une immunité de longue durée vis-à-vis des trois sérotypes à l'origine de poliomyélite ; 20 ans après le dernier rappel, plus de 90 % des sujets ont une immunité protectrice, même s'il existe une disparité de la réponse vis-à-vis des trois sérotypes. De nombreux auteurs considèrent qu'il n'est même pas nécessaire de pratiquer d'injection de rappel chez l'adulte [35]. Toutes les études effectuées sur les vaccins combinés comportant les trois valences polio permettent d'obtenir un effet de rappel et un taux d'anticorps considéré comme protecteur chez 95 à 100 % des personnes vaccinées.

Compte tenu d'un risque d'exposition pratiquement nul en France, il est possible de se permettre un espacement des rappels au-delà de 15 ans ou même de 20 ans pour les adultes résidents en France. Pour les personnes susceptibles de séjourner dans un pays où le virus polio peut circuler (Afrique intertropicale, Inde), l'intérêt d'un rappel après un délai plus court peut être discuté [36].

6.3.3 - Immunité anti-diphtérique des adultes

Pour la **valence diphtérique**, il est admis que le titre d'anticorps anti-toxine diphtérique permettant de garantir une protection absolue contre la diphtérie doit être supérieur à 0,01 UI/ml (mesuré par technique de neutralisation en cultures cellulaires) [37]. Certaines études d'immunogénicité prennent en compte un titre de 0,1UI/ml conférant une protection de longue durée.

Vis-à-vis de la diphtérie, l'anatoxine est suffisante et nécessaire pour assurer une immunité protectrice individuelle. Mais il est vraisemblable qu'il existe aussi une immunité naturelle - provoquée par le contact précoce avec des souches toxigènes - comme semblerait l'indiquer la réaction immunitaire sérique provoqué par une seule injection d'anatoxine chez des adultes qui n'ont pas été préalablement vaccinés.

Longtemps, on a estimé qu'il était suffisant que 70 % de la population infantile soit immunisée pour que disparaissent les grandes épidémies de diphtérie et qu'il était suffisant de franchir le seuil de 80-85 % de couverture vaccinale pour obtenir une immunité de groupe suffisante [34]. La vaccination systématique (obligatoire) des enfants en France - permettant d'assurer une couverture vaccinale de plus de 95 % d'entre eux - a participé à la disparition de cette toxi-infection dans notre pays. La diminution de la circulation des souches toxigènes y a certainement également contribué.

En l'absence d'entretien de l'immunité par des rappels chez l'adulte, les études pratiquées avant 2004 ont montré que la majorité des adultes âgés de plus de 50 ans n'était plus immunisée contre cette infection. Une étude séro-épidémiologique dans sept pays européens entre 1995 et 1998, a montré que 14 à 50 % des personnes âgées de moins de 30 ans - les femmes plus souvent que les hommes - ne possédaient pas d'Ac protecteurs contre la toxine diphtérique [38]. Le pourcentage de réceptifs n'est pas influencé par les recommandations de rappel en vigueur dans ces différents pays.

L'épidémie survenue dans les pays de l'Est européen dans les années 90 où une souche toxigène de *Corynebacterium diphtheriae* a largement circulé provoquant de nombreux cas de diphtérie chez des sujets non ou mal vaccinés, notamment de nombreux adultes, a incité à une revaccination des adultes par un vaccin comportant une valence diphtérique (dTPolio).

Halperin [39], étudiant la persistance des anticorps et l'effet de rappel d'une nouvelle injection du vaccin dTcoq acellulaire chez 362 sujets (ayant participé à l'évaluation initiale de ce vaccin - dont la dernière injection remontait à 10 ans auparavant), a pris comme témoin 400 sujets de la population canadienne standard dont la dernière injection de vaccin diphtérie, tétanos et/ou coqueluche remontait à plus de 10 ans. L'âge médian était de 32 ans et les groupes comparables. En pré-vaccination, la moyenne géométrique des concentrations en anticorps anti-diphtérique était élevée dans les deux bras (0,28 UI/l chez les vaccinés 10 ans plus tôt où 75 à 80 % des sujets ont un titre d'anticorps protecteur, 0,20 UI/ml [0,16 – 0,24] chez les naïfs dont 65 à 70 % sont protégés : la différence n'est pas significative). L'injection de rappel a provoqué une augmentation des anticorps significativement plus importante chez les vaccinés plus récents : 4,06 UI/ml [3,49-4,71] versus 2,74 [2,36-3,18].

L'étude portugaise de Goncalvez a évalué l'immunité anti-diphtérique chez 22 femmes âgées de 30 à 49 ans qui avaient reçu leur primo-vaccination avant l'âge de 8 ans [31]. Toutes les participantes qui avaient reçu au moins six doses présentaient un taux protecteur et les 12 femmes protégées de cette étude avaient reçu leur dernière dose entre 20 et 37 ans plus tôt ; toutes les femmes réceptives avaient reçu leur dernière dose au moins 25 ans auparavant.

L'étude d'Amanna pratiquée chez 45 Américains bien immunisés, montre que la réduction de la concentration des anticorps anti-diphtériques est très lente ; leur demi-vie est estimée à 19 ans [32].

Ces données permettent de postuler que, si la vaccination est complète dans l'enfance, les rappels contre la diphtérie tous les 10 ans chez l'adulte ne sont plus nécessaires et que ce délai peut être allongé à 20 ans, à l'instar des recommandations suisses récentes.

Toutefois, pour les personnes susceptibles de voyager ou de séjourner dans les nombreux pays où la diphtérie reste présente, la question de revacciner les personnes dont la dernière injection date de moins de 10 ans peut être posée.

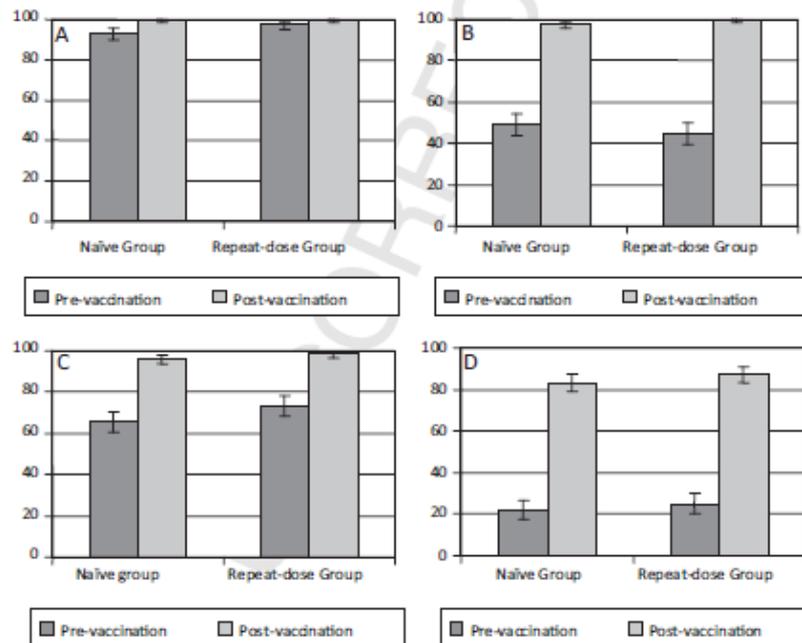


Fig. 2. Proportion of participants achieving antibody concentrations of (A) ≥ 0.1 IU/mL for tetanus; (B) ≥ 1.0 IU/mL for tetanus; (C) ≥ 0.1 IU/mL for diphtheria; (D) ≥ 1.0 IU/mL for diphtheria (error bars depict the 95% confidence interval).

Fig. 21 - Proportion of participants achieving antibody concentrations of (A) ≥ 0.1 IU/ml for tetanus; (B) ≥ 1.0 IU/ml for tetanus; (C) ≥ 0.1 IU/ml for diphtheria; (D) ≥ 1.0 IU/ml for diphtheria (error bars depict the 95% confidential interval)

6.3.4 - Immunisation contre la coqueluche

La stratégie française actuelle est d'immuniser les adultes en contact avec des enfants âgés de moins de 6 mois. La stratégie du « cocooning » est complétée en France par l'administration d'une dose de vaccin comportant la valence coquelucheuse aux adultes n'ayant pas reçu de vaccin depuis plus de 10 ans, en particulier lors du rappel décennal de 26-28 ans. Cette stratégie demeure, et comportera l'administration d'un vaccin comprenant une valence coquelucheuse lors du premier rappel dTPolio de l'adulte. Toutefois, compte tenu d'une durée de protection moindre avec les vaccins actuels, le délai au-delà duquel on recommande une nouvelle dose de vaccin coquelucheux est **ramené à 5 ans**.

En conclusion, compte tenu des données sur la durée de protection exposées plus haut, il apparaît qu'un espacement de 20 ans des rappels dTP de l'adulte est raisonnable. Le premier rappel de l'adulte est recommandé à l'âge de 25 ans. Le choix de cet âge, à la période de fécondité maximale doit permettre d'améliorer la protection des nourrissons contre la coqueluche, dans la mesure où ce rappel comporte d'administration d'un vaccin comportant la valence coquelucheuse chez les personnes n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux depuis moins de 5 ans. La substitution d'une logique d'âge fixe plutôt que d'intervalle conduit à recommander la pratique des rappels ultérieurs à 45 ans puis 65 ans.

A partir de l'âge de 65 ans par contre, du fait de l'immunosénescence, l'intervalle est maintenu à 10 ans, ce qui conduit à recommander des rappels à 75 ans, 85 ans....

6.4 - Autres vaccinations du calendrier vaccinal

Les vaccins faisant l'objet de recommandations ciblées ne sont pas impactés par les modifications du calendrier vaccinal. Le vaccin BCG en particulier reste recommandé dès la naissance pour les enfants à risque.

Ce nouveau calendrier exprime la volonté de favoriser les co-administrations tout en se limitant, pour des raisons d'acceptabilité à deux injections au cours de la même séance.

6.4.1 - Vaccination contre la rougeole-rubéole-oreillons

Actuellement, cette vaccination est recommandée à l'âge de 12 mois pour la première dose, la seconde dose étant administrée avant l'âge de 2 ans. Pour les enfants admis en collectivité, cette vaccination est recommandée à l'âge de 9 mois, la seconde dose étant administrée entre 12 et 15 mois.

On considère généralement en France qu'il est difficilement acceptable de proposer l'administration de plus de deux vaccins lors de la même séance. Cette exigence doit être prise en compte pour le reste du calendrier vaccinal et notamment pour la période du rappel des vaccins hexavalents.

L'avancement des rappels des vaccins penta ou hexavalents et PCV13 à l'âge de 11 mois (à l'instar des schémas « nordiques ») présente l'avantage additionnel de maintenir l'administration de la première dose du vaccin rougeole-oreillons-rubéole à l'âge de 12 mois.

L'hypothèse d'un avancement à 9 mois de l'âge d'administration de la première dose de vaccin ROR avait été envisagée, notamment à l'occasion de l'épidémie récente de rougeole où la tranche d'âge des nourrissons âgés de moins de 1 an a été la plus affectée. En dehors d'une situation épidémique, cette modalité apparaît très discutable. Or, des données récentes concernant le vaccin MMRVaxPro® ont montré que le taux de séroconversion vis-à-vis de la rougeole était de 94,6 % (IC 92,3%-96,4%) chez les enfants ayant reçu leur première dose à l'âge de 9 mois contre 98,9 % (IC 97,5%-99,6%) chez les enfants vaccinés à l'âge de 12 mois. De même, la moyenne géométrique des Ac contre la rougeole était significativement plus basse chez les enfants vaccinés à l'âge de 9 mois y compris après la deuxième dose [40]. Des résultats comparables ont été obtenus pour le vaccin Priorix® [41]. En outre, une étude canadienne récente [42] réalisée au cours d'une épidémie de rougeole en milieu scolaire, montre que le risque d'échec vaccinal chez des personnes vaccinées à deux doses est trois à quatre fois plus élevé chez les personnes ayant reçu leur première dose à l'âge de 12 mois comparé à celles qui l'ont reçu après l'âge de 15 mois. L'avancement de l'âge d'administration de la première dose de vaccin rougeole expose donc à une moindre protection.

L'option proposée est de maintenir à 12 mois l'âge d'administration de la première dose de ROR. A l'âge de 12 mois, le vaccin ROR sera co-administré avec le vaccin méningococcique conjugué C.

Il n'existe pas de justification à maintenir à 9 mois le début de la vaccination par ROR chez les enfants admis en collectivité en dehors d'éventuelles périodes épidémiques. La protection des nourrissons non en âge d'être vaccinés doit être assurée par un haut taux de couverture vaccinale chez les nourrissons âgés de plus de 1 an, ainsi que chez les professionnels de la petite enfance.

La seconde dose de vaccin ROR est recommandée pour tous à l'âge de 16-18 mois, conservant ainsi le rendez-vous vaccinal actuel. Elle peut cependant toujours être administrée plus tôt, à condition de respecter un intervalle d'un mois entre les deux doses.

6.4.2 - Vaccin méningococcique conjugué C

Ce vaccin est recommandé à l'âge de 12 mois (cf. supra).

6.4.3 - Vaccin papillomavirus humain

Ce vaccin était recommandé à l'âge de 14 ans chez les filles.

Des recommandations nouvelles permettent l'élargissement à l'âge de 11 à 14 ans [43]. Le rattrapage est désormais limité à 19 ans révolus. Une des doses de vaccin HPV pourra être co-administrée avec le rappel dTcaP à l'âge de 11-13 ans.

6.4.4 - Les rattrapages vaccinaux concernent :

- l'application de la stratégie du « cocooning » pour la prévention de la coqueluche du petit nourrisson par la vaccination des jeunes parents ou futurs parents ;
- le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) maintenu chez les personnes nées depuis 1980 ;
- le vaccin conjugué méningococcique C maintenu entre 2 et 24 ans révolus ;
- le vaccin papillomavirus recommandé jusqu'à 19 ans révolus ;
- la vaccination contre l'hépatite B chez les enfants et les adolescents jusqu'à 15 ans révolus

6.4.5 - Les recommandations relatives aux vaccinations ciblées chez les personnes à risque

Ces recommandations restent inchangées : ceci concerne les vaccins BCG, grippaux, contre l'hépatite A, contre l'hépatite B, le méningocoque de sérogroupe C et les méningocoques de sérogroupe A,C,Y,W135, le pneumocoque et le vaccin contre la varicelle.

Références

- [1]. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. 2009 Revised edition, 237 pages.
Disponible sur http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0910_sur_annual_epidemiological_report_on_communicable_diseases_in_europe.pdf (consulté le 02/10/2012).
- [2] Pertussis surveillance in Sweden. Thirteen year report. Swedish Institute for Communicable Disease Control, 2011, 93 pages.
Disponible sur [http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/kikhosta/111028Final-Pertussis-surveillance-in-Sweden-Thirteen-year-report.\(consulté](http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/kikhosta/111028Final-Pertussis-surveillance-in-Sweden-Thirteen-year-report.(consulté) le 02/10/2012).
- [3] Hviid A. Stellfeld M. Andersen PH. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. Vaccine 2004; 22 3530-34.
- [4] Briand V, Bonmarin I, Levy Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. Vaccine 2007; 25; 7224-32.
- [5] Gaudelus J, Cohen R. Evolution de la couverture vaccinale du vaccin pneumococcique conjugué de 2006 à 2010 : analyse des carnets de santé. Médecine et Enfance 2011; 187-90.

- [6] Goldblatt D, *et al.* Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 4: 312-19.
- [7] Rückinger S; *et al.* Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants after two or three primary vaccinations: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2011; 29(52):9600-606.
- [8] Silfverdal SA, *et al.* Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 10: e276-82.
- [9] Goldblatt D; *et al.* Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 5: 401-5.
- [10] Institut national de santé publique du Québec Programme de surveillance du pneumocoque. Rapport 2006. Québec, Institut national de santé publique du Québec, juin 2007, 60 pages. Disponible sur <http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/649-Pneumocoque2006.pdf> (consulté le 02/10/2012).
- [11] Ho, F., *et al.* Distinct shortlived and long-lived antibody-producing cell populations. *Eur. J. Immunol.* 1986; 16: 1297-1301.
- [12] Slifka MK, *et al.* Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity* 1998; 8: 363-72.
- [13] Bernasconi NL, *et al.* Maintenance of serological memory by polyclonal activation of human memory B cells. *Science* 2002; 298: 2199–2202.
- [14] Goldblatt D, *et al.* Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: a longitudinal household study. *J. Infect. Dis.* 2005; 192: 38-393.
- [15] Southern J, *et al.* Immunogenicity of a fourth dose of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and antibody persistence in young children from the United Kingdom who were primed with acellular or whole-cell pertussis component-containing Hib combinations in infancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 10: 1328-33.
- [16] Trotter CL, *et al.* Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364(9431): 365-67.
- [17] Trollfors B, *et al.* Reduced immunogenicity of diphtheria and tetanus toxoids when combined with pertussis toxoid. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;1: 85-6.
- [18] Halperin SA, *et al.* Safety and immunogenicity of two acellular pertussis vaccines with different pertussis toxoid and filamentous hemagglutinin content in infants 2-6 months old.. *Scand J Infect Dis.* 1995; 27(3): 279-87.
- [19] McVernon J, Andrews N, Slack MP, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet.* 2003; 361(9368):1521-23.
- [20] Ramsay ME, *et al.* Estimating *Haemophilus influenzae* type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003; 188: 481-85.
- [21] Cherry JD. Why do pertussis vaccines fall ? *Pediatrics* 2012; 129(5):968-70.-
- [22] Clark TA, Messonnier NE, Hadler SC. Pertussis control: time for something new ? *Trends in Microbiology* 2012;20(5): 211-13.
- [23] Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012—the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367(9):785-87.

- [24] Klein NP, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012;367:1012-19.
- [25] Sheridan SL, et al. Number and order of whole cell pertussis vaccine in infancy and disease protection. *JAMA* 2012; 308: 454-56.
- [26] Misegates LK, et al. Association of childhood pertussis e with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California 2010. *JAMA* 2012; 308: 2126- 32.
- [27] Witt AM, et al. Unexpectedly durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a north american outbreak. *Clin Infect Dis* 2012; 54 ; 1730-35.
- [28] Galazka A. Les bases immunologiques de la vaccination / Module 3 : le tetanus. WHO / EPI / GEN 93 – 13.
- [29] Simonsen O. Vaccination against tetanus and diphtheria. *Danish Med Bull.* 1989; 36: 24-47.
- [30] Gardner P. Issues related to the decennial tetanus diphtheria toxoid booster recommendations in adults. *Infect.Dis Clin North Am.* 2001; 15: 143-53.
- [31] Goncalvez G, et al., Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. *BMC Public health* 2007;.7:109-20.
- [32] Amanna IJ, et al. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Eng J Med* 2007; 357: 1903-15.
- [33] Optimisation des rappels vaccinaux contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (dT/dTp_a) chez l'adulte. *Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique.* 2011; 51: 1161-71.
Disponible sur <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/11505/?lang=fr> (consulté le 15/10/2012).
- [34] Vidor E, et al. Fifteen years of experience with vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16: 312-22.
- [35] Plotkin S, Vidor E. Poliovirus vaccine – inactivated. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA *Vaccines* 4th Ed. Saunders 2004: 625-49.
- [36] Anderson RM. The concept of herd immunity and the design of community-based immunization programmes. *Vaccine.* 1992; 10: 928-35.
- [37] The immunological basis for immunization series / Diphtheria; update 2009. 29p.
- [38] Edmunds WJ, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network. *Epidemiol Infect.* 2000; 1: 113-25. Erratum in: *Epidemiol Infect* 2001; 2: 331.
- [39] Halperin SA, et al. Immune response in adults to revaccination with a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine 10 years after previous dose. *Vaccine* 2012; 30(5): 974-82.
- [40] RCP Vaccins MMRVaxPro (EMA-Product information-16/04/12).
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000604/WC500030170.pdf (consulté le 15/10/2012).
- [41] EPAR Priorix
Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Priorix_30/WC500128977.pdf (consulté le 15/10/2012).

- [42] de Serres G, *et al.* Higher risk of measles when the first dose of a 2-dose schedule of measles vaccine is given at 12-14 months versus 15 months of age. *Clin Infect Dis.* 2012; 3: 394-402. Epub 2012 Apr 27
- [43] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus des jeunes filles. 28 septembre 2012.
Disponible sur
http://www.hcsp.fr/explore.cgi/telecharger/hcspa20120928_agevaccpapilljeunesfilles.pdf

7 - Evaluation médico-économique

La proposition d'un calendrier vaccinal simplifié comportant l'administration d'un nombre réduit de doses n'a pas pour objectif principal une réduction des coûts. Toutefois, une évaluation de l'impact budgétaire du nouveau calendrier est nécessaire.

7.1 - Impact budgétaire du changement de calendrier vaccinal de l'enfant

Une évaluation de l'impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'enfant jusqu'à l'âge de 18 ans a été effectuée sur la base des prix actuels des différents vaccins et des estimations les plus récentes de la couverture vaccinale aux différents âges. En termes de coût des vaccins, seules les vaccinations D,T,Coq,Polio, Hib sont affectées.

Le coût actuel de la vaccination D,T,Coq,Polio,Hib pour un enfant qui suit le calendrier vaccinal en vigueur est de 186 € (soit 121 € pour la sécurité sociale - SS). Dans le cadre du nouveau calendrier, ce coût serait de 165 € (soit 107 € pour la SS).

Le coût annuel peut être estimé, pour le calendrier en vigueur, à environ 137,5 millions d'euros (89,4 millions pour la SS) contre 118,6 millions d'euros pour le nouveau calendrier (77,1 millions pour la SS), soit une économie annuelle d'environ 18,8 millions d'euros (12,3 millions pour la SS).

Ce calcul a fait l'hypothèse d'une meilleure couverture vaccinale pour l'injection faite à l'âge de 11 mois que pour celle faite actuellement à l'âge de 18 mois (97,5 % au lieu de 96 %).

Même dans l'hypothèse d'une couverture vaccinale pour le rappel à 11-13 ans qui serait de 100 % (au lieu d'environ 60 % actuellement), la mise en place du nouveau calendrier générerait des économies : 9,9 millions d'euros par an (soit 6,5 millions pour la SS).

Il a été considéré que le changement de calendrier ne modifierait pas le nombre de consultations. En effet, la visite à 3 mois de vie devrait continuer à être effectuée car incluse dans le suivi réglementaire des nourrissons. Les consultations actuellement effectuées à 12 et 16-18 mois seraient avancées à 11 et 12 mois et celle effectuée entre 16 et 18 mois maintenue. Le rendez-vous vaccinal de 6 ans demeure ainsi que celui de 11-13 ans alors que le rendez-vous de 16-18 ans disparaît.

7.2 - Impact budgétaire du changement de calendrier vaccinal de l'adulte

De même, une estimation de l'impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'adulte a été effectuée. L'objectif de ce changement de stratégie est, à travers le passage d'une logique d'intervalle à une logique d'âge, d'augmenter la couverture vaccinale.

Différents niveaux d'augmentation de la couverture vaccinale ont été testés (60 % et 80 %). La source de données pour le niveau actuel de couverture est constituée par les résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale 2002 [1] concernant la couverture vaccinale contre la poliomyélite en fonction de l'âge. A noter que la notion de couverture pour le rappel consistait, dans cette étude, à avoir reçu un vaccin dans les quinze dernières années.

Dans l'hypothèse où, grâce à la simplification du calendrier des rappels chez l'adulte, permettant une meilleure connaissance par la population et par les professionnels de santé des échéances vaccinales, la couverture des différents rappels atteignait 60 %, le surcoût serait d'environ 2,1 millions d'euros par an, soit une augmentation de 8 %. En effet, l'amélioration de la couverture générerait plus de dépenses que l'économie réalisée par la diminution de la fréquence des rappels. Pour une couverture qui atteindrait 80 % pour toutes

les tranches d'âge, le surcoût serait d'environ 11,7 millions d'euros, soit une augmentation de 44 %.

Sous l'hypothèse des vaccins achetés dans le secteur libéral, les dépenses supplémentaires pour l'assurance maladie seraient respectivement de 1,4 et 7,6 millions par an.

En conclusion, le nouveau calendrier vaccinal générerait une baisse des coûts de la vaccination du nourrisson. Une augmentation des coûts de la vaccination des adultes ne sera observée que si ce calendrier permet une amélioration de la couverture vaccinale, ce qui est l'objectif recherché.

Références

[1] Guthmann J-P, *et al.* La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et protection sociale, 2002. BEH 2007; 51-52 ; 441-45.

Tableau 15 - Impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'enfant

	Primo-vaccination		1 ^{er} rappel		2 ^{ème} rappel		3 ^{ème} rappel	4 ^{ème} rappel			Total		
	Actuel 3 doses	Nouveau 2 doses	Actuel 16-18 mois	Nouveau 11 mois	Actuel 6 ans	Nouveau 6 ans	Actuel 11-13 ans	Actuel 16-18 ans	Nouveau 11-13 ans	Nouveau 11-13 ans	Actuel	Nouveau CV 60 % à 13 ans	Nouveau CV 100 % à 15 ans
Couverture vaccinale	99 %	99 %	96 %	97,5%	92 %	92 %	81 %	60 %	60 %	100 %			
Coût/enfant (€)	109	82	41	41	10	15	15	10	28	28	186	165	
Coût/an (millions €)	85	63	31	31	7,5	11	10	4,8	13	22	137,5	118,6	127,5
Différence (millions €)												- 18,8	- 9,9

Les effectifs des populations aux différents âges concernés sont issus des projections Insee pour 2015.

Tableau 16 - Impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'adulte

Age	Anc 28 a	Nouv 25 a	Anc 38 a	Nouv 45 a	Anc 48 a		Anc 58 a	Nouv 65 a	Anc 68 a		Anc 78 a	Nouv 75a	Anc 88 a	Nouv 85 a	Anc 98 a	Nouv 95 a	Total
CV	60 %	80 %	50 %	80 %	45 %		30 %	80 %	15 %		15 %	80 %	15 %	80 %	15 %	80 %	
Coût/sujet (€)	27,62		10,21		10,21		10,21		10,21		10,21		10,21		10,21		
Coût/an (millions €)	13,74	13,46	4,03	5,45	4,14		2,54	4,92	1,12		0,65	2,80	0,33	1,80	0,01	0,22	
Différence (millions €)																	+2,09

Tableau 17 - Impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'adulte

Age	Anc 28 a	Nouv 25 a	Anc 38 a	Nouv 45 a	Anc 48 a		Anc 58 a	Nouv 65 a	Anc 68 a		Anc 78 a	Nouv 75a	Anc 88 a	Nouv 85 a	Anc 98 a	Nouv 95 a	Total
CV	60 %	80 %	50 %	80 %	45 %		30 %	80 %	15 %		15 %	80 %	15 %	80 %	15 %	80 %	
Coût/sujet (€)	27,62		10,21		10,21		10,21		10,21		10,21		10,21		10,21		
Coût/an (millions €)	13,74	17,95	4,03	7,27	4,13		2,54	6,57	1,12		0,64	3,72	0,33	2,40	0,01	0,29	
Différence (millions €)																	+11,6

8- Acceptabilité du nouveau calendrier - Etude Percevac

Un partenariat entre le Comité technique des vaccinations (CTV) et l'Inserm a permis d'évaluer en amont l'acceptabilité de cette modification par les médecins de famille.

Une étude qualitative par focus groups et entretiens individuels semi-directifs auprès de médecins généralistes et de pédiatres en France métropolitaine a été réalisée. Quatre focus-groups de médecins (généralistes et pédiatres) ont été constitués, puis complétés par quatre entretiens individuels.

Cette étude a révélé que les médecins interrogés étaient favorables au calendrier proposé. Les impressions recueillies ont montré que les éventuelles modifications de la vaccination DTCaPHib seraient bien acceptées. Quelques interrogations ont toutefois émergé : crainte d'un suivi moins important des nourrissons découlant de la suppression de l'une des visites motivée par la primo-vaccination, crainte d'une perte d'efficacité vaccinale, suspicion de l'existence d'arguments financiers à l'origine du changement, et adaptation du calendrier vaccinal pour les enfants déjà engagés dans le schéma vaccinal actuel. Plusieurs suggestions ont été faites dans le cadre des changements proposés : afficher une justification scientifique solide, fournir un soutien fort des autorités de Santé, élaborer des recommandations stables et simples, et mettre à disposition des outils efficaces pour le suivi du statut vaccinal des patients.

Ainsi les avis recueillis permettent de conclure à une bonne acceptation par les médecins vaccinateurs d'une éventuelle modification de vaccination DTCaPHib. Les suggestions faites par les médecins interrogés montrent qu'il est possible et utile de les impliquer dans l'élaboration des recommandations qu'ils auront ensuite à mettre en œuvre.

9 - Synthèse des différentes parties et conclusion

En définitive, il apparaît que le calendrier vaccinal des nourrissons est particulièrement chargé en France. L'expérience de quatre pays européens montre qu'il est possible de réduire d'une dose la primo-vaccination des nourrissons contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. Le schéma « nordique » qui retarde d'un mois le début de la vaccination et augmente l'incidence des coqueluches précoces n'est pas acceptable. Le schéma 2, 4, 11 mois n'a jamais été utilisé mais on peut raisonnablement penser qu'il sera aussi efficace que le schéma nordique et confèrera un niveau de protection similaire à notre schéma actuel. Un tel schéma sera bien accepté par les médecins et le public.

Cette modification induit logiquement une modification du schéma d'administration des autres vaccins et du calendrier des rappels de l'enfant, avec notamment la volonté de renforcer la protection contre la coqueluche.

La vaccination des adultes rencontre deux difficultés : pratique très insuffisante des rappels décennaux et méconnaissance fréquente des adultes et de leur médecin de leur statut vaccinal. En outre, il est acquis que l'immunité conférée par la vaccination contre le tétanos, la diphtérie et la poliomyélite va bien au-delà de 10 ans. Ceci explique en particulier le faible nombre de cas de tétanos enregistrés, en dépit d'une couverture vaccinale insuffisante et qui diminue avec l'âge. Ces faits amènent à passer d'une logique de rappel décennal à des recommandations de rappels à âge fixe, ces rappels étant davantage espacés.

10 - Nouvelles propositions

Le nouveau calendrier vaccinal proposé en population générale comporte :

- **A l'âge de 2 mois**
Administration du vaccin hexavalent (DTCaPHib-Hépatite B) en co-administration avec le vaccin pneumococcique conjugué.
- **A l'âge de 4 mois**
Administration du vaccin hexavalent (DTCaPHib-Hépatite B) en co-administration avec le vaccin pneumococcique conjugué.
- **A l'âge de 11 mois**
Administration du rappel de vaccin DTCaPHib-Hépatite B en co-administration avec le vaccin pneumococcique conjugué.
- **A l'âge de 12 mois**
Administration de la première dose de vaccin ROR (y compris chez les nourrissons en collectivité) en co-administration avec le vaccin conjugué méningococcique C.
- **A l'âge de 16-18 mois**
Administration de la seconde dose de vaccin ROR.
- **A l'âge de 6 ans**
Administration d'un rappel DTCaP.
- **Entre 11 ans et 13 ans**
Rappel de vaccin dTcaP.
- **Entre 11 et 14 ans**
Vaccination contre le papillomavirus chez les filles.
Une des doses de ce vaccin peut être co-administrée avec le rappel dTcaP.
- **A l'âge de 25 ans**
Rappel dTcaP (ou dTP si la personne a reçu un vaccin dTcaP dans les 5 dernières années).
- **A l'âge de 45 ans**
Rappel dTP.
- **A l'âge de 65 ans**
Rappel de vaccin dTP.
Co-administration possible avec le vaccin grippal qui reste par ailleurs recommandé annuellement.
- **A 75 ans puis tous les 10 ans**
Rappel de vaccin dTP.
Co-administration avec le vaccin grippal qui reste par ailleurs recommandé annuellement.
- **Les rattrapages vaccinaux concernent :**
 - **l'application de la stratégie du « cocooning » pour la prévention de la coqueluche du petit nourrisson par la vaccination des jeunes parents ou futurs parents ainsi que les autres personnes en contact étroit avec le nourrisson (et en particulier la fratrie) n'ayant pas reçu de rappel dans les 5 dernières années ;**

- le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR) maintenu chez les personnes nées depuis 1980 ;
- le vaccin conjugué méningococcique C maintenu entre 2 et 24 ans révolus ;
- le vaccin papillomavirus recommandé jusqu'à 19 ans révolus ;
- La vaccination contre l'hépatite B chez les enfants et les adolescents jusqu'à 15 ans révolus.

Les recommandations relatives aux vaccinations ciblées chez les personnes à risque restent inchangées : ceci concerne les vaccins BCG, grippaux, contre l'hépatite A, contre l'hépatite B, le méningocoque de séro groupe C et les méningocoques de séro groupe A,C,Y,W135, le pneumocoque et le vaccin contre la varicelle.

11 - Gestion de la période de transition

Il convient de préciser la conduite à tenir pour toute personne ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce nouveau calendrier vaccinal.

Le principe général est de se recalcr le plus rapidement possible sur le nouveau calendrier.

Toute nouvelle primo-vaccination suit le nouveau calendrier vaccinal.

- Pour les nourrissons n'ayant reçu que la première dose de primo-vaccination, il convient de continuer avec le nouveau calendrier.
- Pour les nourrissons ayant reçu les 2 premières doses, il convient de poursuivre la série initiale des 3 doses avec l'ancien calendrier mais de poursuivre avec le nouveau schéma à partir du rappel à 11 mois. L'intervalle minimal entre la 3^{ème} dose et le rappel doit être de 6 mois.
- Pour les nourrissons ayant reçu les 3 doses de la série initiale (hexavalent-pentavalent ou pentavalent seul), il convient d'administrer un rappel à 11 mois et de poursuivre avec le nouveau schéma. L'intervalle minimal entre la 3^{ème} dose et le rappel doit être de 6 mois.
- Les enfants ayant reçu 4 doses en primo-vaccination (3 doses de la série initiale + rappel 16-18 mois) poursuivront avec le nouveau schéma (DTCaP à 6 ans).
- Les enfants ayant reçu un dTP (ou un dTcaP) à 6 ans recevront un vaccin DTCaP entre 11 et 14 ans.
- Les enfants ayant reçu un DTCaP à 6 ans recevront un dTcap entre 11 et 14 ans.
- Les enfants ayant reçu un vaccin DTCaP ou dTcaP ou un dTP à 11 -13 ans recevront un vaccin dTcaP à 25ans.
- Les jeunes ayant reçu un vaccin dTP ou dTcaP à 16/18 ans poursuivront avec le nouveau schéma avec un rappel de vaccin dTcaP à 25 ans.

Après l'âge de 25 ans, le prochain rappel dTP à effectuer est déterminé par les règles suivantes :

- 1) Le délai par rapport au dernier rappel effectué doit être de plus de 5 ans. Si ce délai est < 5 ans, le prochain rappel sera effectué au rendez-vous vaccinal à âge fixe suivant (n+1) : soit un intervalle maximum de 25 ans,

ET

- 2) L'intervalle entre le dernier rappel effectué et le prochain rendez-vous vaccinal à âge fixe (n) ne doit pas excéder 25 ans. Si ce délai est > 25 ans, un rappel immédiat est alors pratiqué. Le délai entre ce rappel et le prochain rendez-vous vaccinal à âge fixe (n) devra être d'au moins 5 ans. Si ce délai est de moins de 5 ans, le recalage sera différé au rendez-vous vaccinal à âge fixe suivant (n+1).

Exemples :

Personne de 33 ans, dernier rappel à 30 ans => prochain rappel au rendez-vous vaccinal à âge fixe de 45 ans (n)

Personne de 43 ans, dernier rappel à 40 ans => prochain rappel à l'âge fixe de 65 ans (n+1) [et non à 45 ans (n)]

Personne de 35 ans, dernier rappel à 18 ans => rappel immédiat. Prochain rappel à l'âge fixe de 45 ans (n)

Personne de 43 ans, dernier rappel à 18 ans => rappel immédiat. Prochain rappel à l'âge fixe de 65 ans (n+1) [et non à 45 ans (n)]

Après l'âge de 65 ans, le prochain rappel dTP à effectuer est déterminé par les règles suivantes :

- 1) Le délai par rapport au dernier rappel effectué doit être de plus de 5 ans. Si ce délai est < 5 ans, le prochain rappel sera effectué au rendez-vous vaccinal à âge fixe suivant (n+1) : soit un intervalle maximum de 15 ans,

ET

- 2) L'intervalle entre le dernier rappel effectué et le prochain rendez-vous vaccinal à âge fixe (n) ne doit pas excéder 15 ans. Si ce délai est > 15 ans, un rappel immédiat est alors pratiqué. Le délai entre ce rappel et le prochain rendez-vous vaccinal à âge fixe (n) devra être d'au moins 5 ans. Si ce délai est de moins de 5 ans, le recalage sera différé au rendez-vous vaccinal à âge fixe suivant (n+1).

Exemples :

Personne de 68 ans, dernier rappel à 63 ans => prochain rappel à l'âge fixe de 75 ans (n)

Personne de 73 ans, dernier rappel à 70 ans => prochain rappel à l'âge fixe de 85 ans (n+1) [et non à 75 ans (n)]

Personne de 66 ans, dernier rappel à 40 ans => rappel immédiat et prochain rappel à l'âge fixe de 75 ans (n)

Personne de 72 ans, dernier rappel à 50 ans => rappel immédiat et prochain rappel à l'âge fixe de 85 ans (n+1) [et non à 75 ans (n)]

• **Dispositions particulières**

- Pour la prévention du tétanos : envisager une nouvelle vaccination, en cas de blessure ou de plaie, selon les recommandations.
- Pour la coqueluche : renforcement de la stratégie de « cocooning ».

12 - Calendrier vaccinal simplifié et comparaison des deux calendriers

	2 mois	3 mois	4 mois	9 mois	11 mois	12 mois	13/15 mois	16/18 mois	6 ans	11 ans	14 ans	16 ans	16/18 ans	25 ans	26/28 ans	45 ans	65 ans
Ancien	HEXA	PENTA	HEXA	ROR*		ROR	ROR	HEXA	dTP	DTCaP	HPV		dTP		dTcaP	dTP tous les 10 ans	
	PCV13		PCV13			PCV13	MENINGO C										
Nouveau	HEXA		HEXA		HEXA	ROR		ROR	DTCaP	dTCaP (11- 13 ans)				dTcaP		dTP**	dTP**
	PCV13		PCV13		PCV13	MENINGO C				HPV							Puis tous les 10 ans

* Pour les enfants en collectivités.

** Dans le cadre de la stratégie du cocooning, une vaccination par dTcaP est recommandée pour tout adulte en contact étroit avec des nourrissons âgés de moins de 6 mois et n'ayant pas reçu de vaccination coquelucheuse depuis plus de 5 ans. Le nombre de doses de vaccin coquelucheux à administrer chez l'adulte est limité à une.

CONCLUSION

La révision du calendrier vaccinal français intègre deux idées force :

- administrer au nourrisson le nombre de doses strictement nécessaire et suffisant en primo-vaccination et répartir les rappels ultérieurs utiles tout au long des âges pédiatriques ;
- prolonger à tous les âges chez l'adulte et chez les personnes âgées les mesures de prévention assurées par la vaccination.

Chez le jeune enfant, l'adoption d'un schéma à deux doses de primo-vaccination, débuté à l'âge de 2 mois doit s'accompagner de trois conditions :

- un respect de l'intervalle de deux mois entre la première et la deuxième dose ;
- un rappel précoce dès l'âge de 11 mois ;
- le maintien des taux de couverture vaccinale à leur niveau actuel.

Un suivi renforcé de la coqueluche et des maladies invasives à Hib doit être concomitant de la modification de recommandation, notamment dans le deuxième semestre de la vie, suivi rendu possible par notre système de surveillance.

Une communication active devra être mise en place afin de faciliter l'appropriation de ce nouveau calendrier par les professionnels de santé, l'adhésion du public et permettre ainsi son application rapide avec des niveaux de couverture très élevés.

GLOSSAIRE

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
BB	Benzoate de benzyle
CepiDc	Centre épidémiologique des causes médicales de décès
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
CSSP	Commission spécialisée Sécurité des patients du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
HPV	Papillomavirus humain
Inpes	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
Irdes	Institut de recherche et documentation en économie de la santé
InVS	Institut de veille sanitaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PMI	Protection maternelle et infantile
PV	Primo-vaccination
ROR	Rougeole-oreillons-rubéole

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
1 - Introduction/Argumentaire pour cette proposition de simplification du calendrier vaccinal	9
1.1 - Calendrier vaccinal du nourrisson et de l'enfant	9
1.2 - Calendrier vaccinal de l'adolescent et de l'adulte	10
1.3 - Calendriers vaccinaux européens	12
2 - Epidémiologie en France des maladies à prévention vaccinales concernées par cette simplification	15
2.1 – Diphtérie	15
2.2 – Tétanos	16
2.3 – Coqueluche	18
2.4 – Poliomyélite	20
2.5 - Infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b	22
3 - Les recommandations vaccinales actuelles en population générale et les couvertures vaccinales	25
3.1 - Recommandations chez l'enfant et l'adolescent (jusqu'à l'âge de 18 ans)	25
3.2 - Recommandations chez l'adulte	25
3.3 - Couvertures vaccinales chez le nourrisson et l'enfant	27
3.3.1 - <i>Les taux de couverture vaccinale dans la population cible des recommandations vaccinales en France</i>	27
3.3.2 - <i>Enquêtes en milieu scolaire</i>	28
3.4 - Couvertures vaccinales chez l'adulte	30
4 - Situation dans les autres pays	34
5 - Vaccins disponibles	36
6 - Immunogénicité et durées de protection : argumentaire pour un changement du calendrier	37
6.1 - Nourrisson : argumentaire pour un schéma 2,4, 11-12 mois	37
6.1.1 – <i>Introduction</i>	37
6.1.2 - <i>Pourquoi la France ne souhaite-elle pas adopter ce schéma 3, 5 mois de primovaccination ?</i>	37
6.1.3 - <i>Equivalence des schémas 3, 5, 11/12 mois et du schéma 2, 4, 11-12 mois</i>	46
6.1.3.1 - <i>Age de l'administration des premières doses</i>	46
6.1.3.2 - <i>Le schéma 2, 4, 11 mois</i>	47
6.2 - Rappels de l'enfant et de l'adolescent	54
6.2.1 – <i>Le rappel de 6 ans</i>	55

6.2.2 – <i>Le rappel de l'adolescent</i>	55
6.3 - Adultes : espacement des rappels	56
6.3.1 – <i>La protection contre le tétanos</i>	56
6.3.2 - <i>Immunité anti-poliomyélitique des adultes</i>	58
6.3.3 - <i>Immunité anti-diphtérique des adultes</i>	59
6.3.4 - <i>Immunisation contre la coqueluche</i>	60
6.4 – Autres vaccinations du calendrier vaccinal	61
6.4.1 - <i>Vaccination contre la rougeole-rubéole-oreillons</i>	61
6.4.2 - <i>Vaccin méningococcique conjugué C</i>	62
6.4.3 – <i>Vaccin papillomavirus humain</i>	62
6.4.4 – <i>Les rattrapages vaccinaux</i>	62
6.4.5 – <i>Les recommandations relatives aux vaccinations ciblées chez les personnes à risques</i>	62
7 - Evaluation médico-économique	66
7.1 - Impact budgétaire du changement de calendrier vaccinal de l'enfant	66
7.2 - Impact budgétaire du changement de calendrier vaccinal de l'adulte	66
8- Acceptabilité du nouveau calendrier - Etude Percevac	70
9 - Synthèse des différentes parties et conclusion	71
10 - Nouvelles propositions	72
11 - Gestion de la période de transition	74
12 – Calendrier vaccinal simplifié et comparaison des deux calendriers	76
CONCLUSION	77
GLOSSAIRE	78
TABLE DES MATIERES	79
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 - Synthèse des recommandations vaccinales en population générale du calendrier vaccinal en cours, pour le nourrisson et l'enfant	26
Tableau 2 - Taux de couverture avec les vaccins penta- ou hexa-valents chez les nourrissons âgés de 9 mois en France, années 2008 et 2009	27
Tableau 3 - Taux de couverture avec les vaccins penta- ou hexa-valents chez les nourrissons âgés de 24 mois en France, 1985-2009	28
Tableau 4 - Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en Grande section de maternelle (5-6 ans), France, cycle triennal d'enquêtes scolaires	29

Tableau 5 - Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en Cours Moyen 2 (CM2) (11 ans), France, cycle triennal d'enquêtes scolaires	29
Tableau 6 - Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche chez les enfants scolarisés en classe de 3 ^{ème} (15 ans), France, cycle triennal d'enquêtes scolaires	29
Tableau 7 - Couvertures vaccinales chez l'adulte, France	31
Tableau 8 - Recommandations des valences DT et coqueluche chez les enfants et chez les adultes en France et dans d'autres pays développés	34
Tableau 9 - Correspondances entre les valences vaccinales recommandées dans le calendrier vaccinal et les vaccins disponibles en France, 2012	36
Tableau 10 - Distribution par groupe d'âge (en jours) parmi les 818 cas confirmés au laboratoire non immunisés contre la coqueluche	39
Tableau 11 - Incidence de la coqueluche PCR ou culture-confirmée (et sérologie depuis 2008)	40
Tableau 12 - Age médian aux doses 1 à 3 dans l'essai « Trial II (1993-94) » et durant la période de surveillance soutenue 1997-2010	45
Tableau 13 - <i>Hib IgG GMCs before boosting and after a booster dose of single-antigen Hib vaccine</i>	50
Tableau 14 - Titres d'anticorps antitétaniques lors du rappel 30 ans après la dernière injection de la primo-vaccination	57
Tableau 15 - Impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'enfant	68
Tableaux 16 & 17 - Impact financier du changement de calendrier vaccinal de l'adulte	69
Fig. 1 - Couverture vaccinale par les vaccins contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie selon le sexe et l'âge	11
Fig. 2 - Nombre de cas de diphtérie et de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2011	16
Fig. 3 - Le tétanos en France, de 1955 à 2011: morbidité et mortalité	18
Fig. 4 - Coqueluche : morbidité et mortalité en France	19
Fig. 5 - La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2007	21
Fig. 6 - Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2000	22
Fig. 7 - Méningites à <i>Haemophilus influenzae</i> : incidence chez les enfants âgés de moins de 5 ans, 1991-2008, Epibac, France métropolitaine.	23
Fig. 8 - Cas annuels de coqueluche chez les nourrissons âgés de 0 à 5 mois dans le contexte des stratégies de vaccination, avril 1996–décembre 2010, France, Renacoq	38
Fig. 9 - <i>Incidence and 95% CI of pertussis among children borne after 1st Oct 1997 less than one yearss of age, stratified by age (« intent-to-treat »)</i>	39
Fig. 10 & 11- Distribution des âges parmi 818 cas confirmés au laboratoire et non immunisés (enfants nés entre le 1 ^{er} octobre 1997 et le 31 décembre 2010 et suivis pendant cette période) et chez les immunisés avec au moins une dose de vaccin coqueluche.	41-42

Fig. 12 - Décès liés à la coqueluche chez des nourrissons âgés de moins de 1 an, UK & Wales 1994-2010	42
Fig. 13 - <i>Proportion of reported infant pertussis deaths, by age – United States, 1938-1940, 1990-1999, 2000-2006</i>	43
Fig. 14 - Nombre de décès annuels pour coqueluche chez les nourrissons	44
Fig. 15 - Taux cumulatif d'enfants vaccinés en fonction de la dose prévue (J 0) pour les doses à 90 jours, 150 jours et 365 jours, chez les enfants nés entre 1996 et le 31 décembre 2010, ayant fait un épisode de coqueluche entre le 1 ^{er} octobre 1997 et le 31 décembre 2010	45
Fig. 16 - Distribution des âges pour chacune des trois doses de la primo-vaccination contre la coqueluche, France, 2005-2006	46
Fig. 17 - Immunogénicité d'un schéma de primo-vaccination réduit pour le PCV7 chez des nourrissons bien portants et Corrélats de protection pour le sérotype 6B au Royaume Uni	49
Fig. 18 - <i>Decline in Hib IgG antibody concentration after primary vaccination with fitted trend line and according to primary MCC vaccination</i>	50
Fig. 19 - Cas de coqueluche chez les enfants âgés de moins de un an. Italie 2000-2009	52
Fig. 20 - Réponse anticorps à l'anatoxine tétanique (AT)	57
Fig. 21 - <i>Proportion of participants achieving antibody concentrations of (A) ≥ 0.1 IU/ml for tetanus; (B) ≥ 1.0 IU/ml for tetanus; (C) ≥ 0.1 IU/ml, (B) for diphtheria; (D) ≥ 1.0 IU/ml for diphtheria (error bars depict the 95% (C) confidential interval)</i>	60

Simplification du calendrier vaccinal

Le Haut Conseil de la santé publique propose un nouveau calendrier vaccinal qui permet de diminuer le nombre d'injections chez les nourrissons et prévoit des rappels de vaccination à âge fixe chez les adultes, modalité plus facile à mémoriser pour les patients et pour les professionnels de santé.

En France, un grand nombre d'injections vaccinales figurent au calendrier vaccinal et il existe une difficulté d'application des recommandations de rappels chez l'adulte. Le Haut Conseil de la santé publique propose un calendrier vaccinal simplifié dont le but est de n'administrer que le strict nombre d'injections nécessaires à une bonne protection et de faciliter le suivi du calendrier vaccinal pour les patients adultes. Ceci devrait améliorer l'acceptabilité des vaccinations par les médecins et en conséquence la couverture vaccinale, tout en assurant une protection tout au long de la vie.

Le Haut Conseil de la santé publique a notamment pris en considération les calendriers vaccinaux des autres pays européens, les couvertures vaccinales en France chez les nourrissons, les enfants et adolescents et les adultes, les données épidémiologiques des maladies à prévention vaccinale concernées par les modifications du calendrier.

L'argumentaire plaidant pour un schéma vaccinal simplifié chez les nourrissons, les éléments sur la durée de protection conférée par les vaccins de l'adulte et les modalités concernant la période de transition sont développés dans ce rapport qui accompagne l'avis.

Les recommandations du Haut Conseil de la santé publique s'appuient également sur une étude d'acceptabilité de ce nouveau calendrier vaccinal qui a été menée auprès de médecins généralistes et de pédiatres.

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr