



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Co-administration de vaccins dans le cadre de la campagne de rattrapage vaccinal à Mayotte chez les enfants de 0 à 6 ans

Date de validation par le collège : mars 2018

Cette recommandation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Messages clés	5
Introduction	6
1. Résumé de la logistique générale d'une campagne de rattrapage vaccinal.....	7
1.1 Objectifs et règles de base de tout rattrapage vaccinal.....	7
1.2 Procédure spécifique à la campagne de rattrapage proposée.....	7
1.3 Enfants à statut vaccinal incertain ou inconnu.....	8
2. Aspects associés à l'administration concomitante des vaccins qui seront utilisés dans la campagne.....	9
2.1 PREVENAR 13.....	9
2.2 PRIORIX	10
2.3 INFANRIX HEXA.....	10
2.4 Études cliniques sur l'immunogénicité de la vaccination concomitante	11
3. Co-administration de vaccins dans d'autres pays : recommandations internationales	14
3.1 Recommandations au Royaume-Uni	14
3.2 Recommandations aux Etats-Unis.....	15
3.3 Recommandations au Canada.....	15
3.4 Recommandations de l'Organisation mondiale de la santé.....	16
Annexe 1. Saisine de la DGS relative à la campagne de rattrapage vaccinal à Mayotte	17
Annexe 2. Méthode de travail	18
Annexe 3. Tableau des calendriers vaccinaux recommandés - 2018 en Guyane et à Mayotte, chez les enfants en population générale	19
Annexe 4. Références	20

Abréviations et acronymes

DGS Direction générale de la santé

HAS Haute Autorité de Santé

Hib *Haemophilus influenzae* type b

ROR Rougeole-Oreillon-Rubéole

RCP Résumé des caractéristiques du produit

VPC..... Vaccins conjugués pneumococciques

VPI Vaccins poliomyélitiques inactivés

Messages clés

Recommandations concernant la co-administration de vaccins dans le cadre de la campagne de rattrapage vaccinal chez les enfants de 0 à 6 ans à Mayotte

Dans le contexte d'une **couverture vaccinale insuffisante sur le territoire de Mayotte** et de la campagne de rattrapage vaccinal prévue chez les enfants de 0 à 6 ans et considérant :

- l'absence d'interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps entre le vaccin hexavalent (diphtérie/tétanos/coqueluche/poliomyélite/*Haemophilus influenzae* de type b/hépatite B), le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent et le vaccin trivalent rougeole/oreillons/rubéole dont la co-administration est envisagée, même si aucune étude n'a évalué la réponse immunitaire des trois vaccins administrés ensemble au cours d'une même séance ;
- un profil de tolérance en cas de co-administration qui semble comparable à celui retrouvé en cas d'administration isolée de chacun des trois vaccins (sauf un risque accru de réactions fébriles en cas de co-administration d'Infanrix Hexa et de Prevenar 13), même si les études disponibles ne portent que sur la co-administration de deux vaccins ;
- les recommandations internationales.

La HAS considère que le vaccin hexavalent, le vaccin pneumococcique conjugué et le vaccin trivalent ROR peuvent être **administrés au cours d'une même séance** chez les enfants de 0 à 6 ans. L'injection de chacun des vaccins devra se faire **dans des sites différents, espacés de 2,5 cm minimum pour les deux injections réalisées sur un même membre**. Selon les recommandations internationales, l'injection doit être faite dans le quadriceps chez l'enfant de moins de 2 ans, et dans le deltoïde à partir de 2 ans. Cependant, Infovac-France considère qu'elle peut être réalisée plus tôt dans le deltoïde chez le nourrisson (à partir de 10 kg ou 1 an ou de l'acquisition de la marche).

Pour les enfants à risque élevé d'infection à pneumocoque âgés de 2 ans à moins de 5 ans, non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent, l'administration d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent ne pourra être réalisée qu'au moins 2 mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.

La HAS souligne que la campagne de rattrapage prévue à Mayotte devra respecter le calendrier de rattrapage 2018 des vaccinations, en tenant compte des recommandations spécifiques à Mayotte. Elle rappelle également que la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) n'est plus recommandée au-delà de l'âge de 2 et 6 ans respectivement (sauf facteurs de risque particuliers) compte-tenu de l'acquisition du portage de ces pathogènes dans les premières années de vie et de l'absence de formes graves chez les enfants au-delà de ces âges.

Introduction

Dans un contexte de couverture vaccinale insuffisante pour certains vaccins, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS) en date du 2 février 2018, afin qu'elle rende un avis sur les modalités de vaccination proposées, dans le cadre d'une campagne de rattrapage à Mayotte, chez les enfants de 0 à 6 ans (Annexe 1). Cette campagne de rattrapage vaccinal est prévue chez tous ces enfants, non ou insuffisamment vaccinés, du 26 mars au 6 mai 2018.

Nécessité de la campagne de rattrapage

En 2010, la couverture vaccinale des enfants à Mayotte était de 93 % pour DTCaPolio, de 90 % pour Hib et 85 % pour le ROR (1). Des difficultés de fonctionnement des structures de Protection maternelle et infantile (PMI) sont survenues fin 2015-début 2016 : problèmes de recrutement des professionnels de santé, vétusté ou non-conformité des locaux, ruptures de stocks ou difficultés d'acheminement des vaccins. Début décembre 2017, l'activité de vaccination en PMI a été suspendue totalement, conduisant à une augmentation de l'affluence dans les antennes périphériques du Centre hospitalier de Mayotte. Cette situation a conduit à une couverture très largement insuffisante des besoins vaccinaux, estimée par Santé publique France à 50 % en 2016 et à 20 % en 2017.

La décision a donc été prise de lancer une campagne de rattrapage vaccinal chez les enfants de 0 à 6 ans sur le territoire de Mayotte.

Les vaccins utilisés

Il est proposé par l'équipe de la mission exploratoire envoyée par Santé publique France, dans le cadre de la préparation de cette campagne de rattrapage vaccinal, l'injection de 3 vaccins en une séance. Les 3 spécialités suivantes ont été retenues après appel d'offres :

- Pour le vaccin hexavalent DTTPCaHibHepB, INFANRIX HEXA® (GlaxoSmithKline)
 - Un vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélitique inactivé (P) et *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé), 1 dose de 0,5 ml contient : antigènes d'anatoxine diphtérique; d'anatoxine tétanique; de *Bordetella pertussis*; de surface du virus de l'hépatite B; de virus poliomyélitiques (inactivés, types 1, 2 et 3); et de polyside d'*Haemophilus* type b.
- Pour le vaccin contre le pneumocoque, PREVENAR 13® (Pfizer)
 - Un vaccin inerte et polysidique conjugué, 1 dose de 0,5 ml contient : antigènes de polysides pneumococciques sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.
- Pour le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, PRIORIX® (GlaxoSmithKline)
 - Un vaccin vivant, 1 dose de 0,5 ml contient : antigènes de virus de la rougeole vivant atténué (souche Schwarz); de virus des oreillons vivant atténué (souche RIT 4385, dérivée de la souche Jeryl Lynn); et de virus de la rubéole vivant atténué (souche Wistar RA 27/3).

1. Résumé de la logistique générale d'une campagne de rattrapage vaccinal

Des conseils généraux pour les campagnes de vaccination de rattrapage ont été produits en août 2014 par InfoVac-France (2). Les messages clés de cet avis, pertinents pour la campagne proposée à Mayotte, sont reproduits dans cette section.

1.1 Objectifs et règles de base de tout rattrapage vaccinal

Les objectifs et règles de base d'un rattrapage vaccinal sont les suivants :

- assurer une protection optimale de l'enfant en fonction de ses antécédents et de son nouvel environnement éventuels ;
- protéger en priorité contre les infections les plus sévères : infections invasives avant 2 ans, coqueluche avant 3 mois, rougeole (surtout en période épidémique, mais aussi pour obtenir une couverture vaccinale suffisante pour empêcher la circulation du virus) ;
- terminer le rattrapage le plus rapidement possible, et profiter de toutes les occasions de vacciner même en cas d'infection banale ;
- si possible, recalculer sur le calendrier français en vigueur (depuis 2013 : 2, 4, 11-12 mois, 6 ans, 11-12 ans puis rappels adulte à 25-45-65 ans, puis tous les 10 ans) ;
- chaque dose de vaccin donnée compte, « on ne recommence pas tout » ;
- tous les vaccins peuvent être administrés dans des sites différents, le même jour ou avec n'importe quel intervalle. La seule exception concerne deux vaccins vivants viraux qui doivent être théoriquement administrés soit le même jour, soit avec un mois d'intervalle ;
- respecter la tolérance de l'enfant et des parents (dates, nombre de doses à chaque séance) mais assurer la protection de l'enfant avant tout.

1.2 Procédure spécifique à la campagne de rattrapage proposée

La procédure implique de :

- Déterminer, pour chaque valence, le nombre de doses que le sujet devrait avoir reçu pour sa vaccination. Suivant les cas, deux paramètres sont à prendre en compte :
 - ▶ l'âge de l'enfant lors du début de sa vaccination si elle avait déjà été partiellement commencée : nombre de doses qu'il aurait dû recevoir entre la première vaccination et la date du rattrapage ;
 - ▶ mais aussi l'âge au moment du rattrapage : chez le sujet jamais vacciné mais aussi en cas de vaccination déjà partiellement débutée. On ne dépassera pas dans ce cas le nombre d'injections qui serait pratiqué si cet enfant était primo-vacciné à cet âge. Par exemple à 4 ans, pour la valence Hib, un enfant n'ayant eu qu'une seule dose à l'âge de deux mois ne recevra pas 2 doses en plus, mais une seule dose, puisqu'elle suffit en primo-vaccination à cet âge.
- Choisir, pour administrer les doses manquantes, les combinaisons les plus adaptées, en fonction de la disponibilité des vaccins et des âges auxquels ils sont recommandés.
 - ▶ Il n'existe pas de vaccin monovalent Coqueluche, Diphtérie, Oreillons, Rubéole et bientôt Rougeole (arrêt de la commercialisation de Rouvax®).
 - ▶ Certains vaccins existent sous forme combinée, notamment avec 6 valences (Hexavalent) : DTPCaHibHepB (INFANRIX HEXA®).
- Respecter les intervalles optimaux entre les doses itératives :
 - ▶ en pratique, le nombre d'injections simultanées habituel en France est de 2, mais, si nécessaire, il est possible d'espacer les séances de vaccination de 1 à 2 semaines seulement. D'autres pays (nord-américains en particulier) réalisent plus de 2 injections le même jour.
- Proposer le schéma le plus raisonnable pour l'enfant :

- si l'utilisation d'un vaccin combiné permet de diminuer le nombre d'injections, on peut utiliser des présentations existantes. Exemple : un vaccin Infanrix Hexa® peut être utilisé chez un enfant de plus de 5 ans, sans le mélanger au lyophilisat Hib ; la partie liquide correspond alors à un pentavalent contenant la valence hépatite B : DTPCaHB, vaccin utilisé dans beaucoup de pays bien que l'hexavalent ne dispose pas d'AMM en France après 36 mois.

1.3 Enfants à statut vaccinal incertain ou inconnu

Il n'y a pas d'inconvénient à administrer un vaccin rougeole-oreillons-rubéole, Hib, hépatite B ou poliomyélite à une personne éventuellement déjà immune pour l'une ou l'autre des maladies.

Pour le tétanos et la diphtérie, il peut exister en revanche un risque d'hyper-immunisation (phénomène d'Arthus ou phénomène d'hypersensibilité de type III).

Selon la définition des *Centers for Disease Control and Prevention* (3), « la réaction d'Arthus est une vascularite locale associée au dépôt de complexes immuns et à l'activation du complément. Les complexes immunitaires se forment dans le cadre d'une forte concentration locale d'antigènes vaccinaux et d'une forte concentration d'anticorps circulants. Les réactions d'Arthus sont caractérisées par une douleur intense, un gonflement, une induration, un œdème, une hémorragie et parfois, une nécrose. Ces symptômes et signes apparaissent habituellement 4 à 12 heures après la vaccination ». Ce type de réaction disparaît habituellement sans séquelles.

Il serait favorisé par la présence de taux élevés (supérieurs à 2 IU/mL) d'anticorps tétaniques préexistants à la revaccination, mais une susceptibilité individuelle participe probablement au phénomène (4). L'utilisation de vaccins faiblement dosés en antigène tétanique permettrait de réduire ce risque (5), ainsi que l'administration en intramusculaire strict plutôt qu'en sous-cutané (6).

Ainsi, le risque d'une telle réaction serait plus élevé si les personnes vaccinées ont reçu dans un passé récent un rappel fortement dosé dans un schéma vaccinal global comportant un nombre important de doses (rappels itératifs ou revaccination complète sans information sur le passé vaccinal).

Ce risque semble, pour cela, moins important chez le jeune enfant que chez l'adulte. De manière générale, en cas de doute sur la vaccination diphtérie, tétanos et hépatite B, l'administration d'une dose de vaccin, suivie par la réalisation d'une sérologie tétanos et/ou hépatite B, 4 à 6 semaines après, permet d'identifier les personnes dont les taux d'anticorps tétaniques sont très élevés (supérieurs à 1 IU/mL) et surtout d'indiquer qu'elles sont considérées comme protégées pour au moins 10 années.

2. Aspects associés à l'administration concomitante des vaccins qui seront utilisés dans la campagne

Cette section fait référence au Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chaque spécialité qui sera utilisée dans la campagne de vaccination de rattrapage.

2.1 PREVENAR 13

2.1.1 Informations du RCP (7)

► Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans

PREVENAR 13 peut être administré de manière concomitante avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou de vaccins combinés : diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire ou à germes entiers, *Haemophilus influenzae* type b, poliomyélite inactivé, hépatite B, méningococcique de sérogroupe C, rougeole, oreillons et rubéole.

PREVENAR 13 peut également être administré de manière concomitante, entre 12 et 23 mois, avec le vaccin méningococcique polysidique des groupes A, C, W et Y conjugué à l'anatoxine tétanique, aux enfants ayant reçu une primovaccination adéquate par PREVENAR 13 (conformément aux recommandations françaises).

Risque accru de réactions fébriles lorsqu'il est administré avec INFANRIX HEXA

Lorsque PREVENAR 13 est administré de manière concomitante avec INFANRIX HEXA, le taux de réactions fébriles est similaire à celui constaté lors de l'administration concomitante de PREVENAR (7-valent) et INFANRIX HEXA. Une augmentation des taux de déclarations de convulsions (accompagnées ou non de fièvre) et d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (EHH) a été observée lors de l'administration concomitante de PREVENAR 13 et d'INFANRIX HEXA.

Synthèse des études de tolérance mentionnées dans le RCP

La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé, âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et de 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, PREVENAR 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques de routine.

La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans), non préalablement vaccinés, a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie ou un sommeil diminué.

Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été signalée chez les nourrissons vaccinés avec PREVENAR (7-valent) de manière concomitante avec INFANRIX HEXA (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec INFANRIX HEXA seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ a été signalée chez 50,0 % des nourrissons vaccinés simultanément avec PREVENAR (7-valent) et INFANRIX HEXA, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec INFANRIX HEXA seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39°C) et transitoires.

Une augmentation des réactions au site d'injection a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par PREVENAR 13.

2.1.2 Informations supplémentaires concernant l'utilisation de PREVENAR 13 dans ce groupe d'âge

Le vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23 valent (PNEUMOVAX) est indiqué chez les enfants âgés de 2 ans et plus présentant un risque accru d'infection invasive à pneumocoque. Les enfants qui ont déjà reçu PREVENAR 13 dans le passé, selon le schéma de primo-vaccination du calendrier vaccinal, peuvent recevoir PNEUMOVAX à partir de cet âge, mais il ne doit pas être administré en même temps qu'une dose de rattrapage de PREVENAR 13. PNEUMOVAX doit être administré huit semaines après la dernière dose de PREVENAR 13.

2.2 PRIORIX

2.2.1 Informations du RCP (8)

PRIORIX peut être administré simultanément (mais en des sites d'injection différents) avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants [incluant les vaccins hexavalents (DTCa-HepB-IPV/Hib)] : vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa), vaccin *Haemophilus influenzae* type b (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé (VPI), vaccin hépatite B (HepB), vaccin hépatite A (HepA), vaccin conjugué méningococcique du groupe C (MenC), vaccin contre la varicelle (VZV), vaccin poliomyélitique oral (OPV) et vaccin pneumococcique conjugué 10-valent, selon les recommandations officielles.

Si l'administration n'est pas simultanée, un intervalle d'au moins un mois est recommandé entre l'administration de PRIORIX et d'autres vaccins vivants atténués.

Il n'existe pas de données concernant l'administration de PRIORIX avec tout autre vaccin.

2.3 INFANRIX HEXA

2.3.1 Informations du RCP (9)

INFANRIX HEXA peut être administré de façon concomitante à un vaccin pneumococcique conjugué (VPC7, VPC10 et VPC13), un vaccin méningococcique conjugué du séro-groupe C (conjugué à la protéine CRM197 et à l'anatoxine tétanique), un vaccin méningococcique conjugué des séro-groupes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique) et le vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV).

Les données n'ont montré aucune interférence cliniquement significative sur la réponse en anticorps pour chacun des antigènes, bien qu'une réponse variable en anticorps au poliovirus inactivé de type 2 ait été observée lors de l'administration concomitante avec SYNFLORIX (VPC-10, séro-protection variant de 78 % à 100 %) et que les taux de réponse immunitaire à l'antigène PRP (Hib) d'INFANRIX HEXA après 2 doses administrées à l'âge de 2 et 4 mois étaient plus élevés lors de l'administration concomitante avec un vaccin pneumococcique conjugué à l'anatoxine tétanique ou avec un vaccin méningococcique. La pertinence clinique de ces observations reste à établir.

L'immunogénicité peut être diminuée chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

Risque accru de réactions fébriles lorsqu'il est administré en concomitance avec PREVENAR 13

Lors de l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA avec un vaccin pneumococcique conjugué, les données cliniques montrent un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'INFANRIX HEXA seul. Lors de l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA et d'un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), les données d'une étude clinique montrent un taux de réactions fébriles supérieur à celui observé lors de l'administration d'INFANRIX HEXA seul et similaire à celui observé lors de l'administration du vaccin RORV seul. Les réponses immunitaires n'étaient pas modifiées.

Synthèse des études de tolérance mentionnées dans le RCP

Au cours des études cliniques où des sujets vaccinés ont reçu INFANRIX HEXA et PREVENAR (VPC7) de façon concomitante, comme doses de rappel (4^e dose), une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 43,4 % des nourrissons ayant reçu PREVENAR (VPC7) et INFANRIX HEXA simultanément contre 30,5 % des nourrissons ayant reçu le vaccin hexavalent seul. Une fièvre $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ a été observée respectivement chez 2,6 % et 1,5 % des nourrissons recevant INFANRIX HEXA avec ou sans PREVENAR (VPC7). L'incidence et la sévérité de la fièvre, suite à l'administration concomitante de ces 2 vaccins en primovaccination, étaient inférieures à celles observées après rappel.

Les données cliniques montrent que l'incidence de la fièvre est comparable lors de l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA avec un autre vaccin pneumococcique polysidique conjugué.

Lors d'une étude clinique au cours de laquelle des sujets vaccinés ont reçu de façon concomitante une dose de rappel d'INFANRIX HEXA avec un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle (RORV), une fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 76,6 % des enfants ayant reçu simultanément le vaccin RORV et INFANRIX HEXA, comparativement à 48 % des enfants recevant INFANRIX HEXA seul et 74,7 % des enfants recevant le vaccin RORV seul. Une fièvre supérieure à $39,5^{\circ}\text{C}$ a été rapportée chez 18 % des enfants recevant INFANRIX HEXA avec le vaccin RORV, comparativement à 3,3 % des enfants recevant INFANRIX HEXA seul et 19,3 % des enfants recevant le vaccin RORV seul.

► Tolérance chez les nourrissons prématurés

INFANRIX HEXA a été administré chez plus de 1 000 nourrissons prématurés (nés après 24 à 36 semaines d'aménorrhée) au cours d'études de primovaccination et chez plus de 200 nourrissons prématurés en rappel dans la deuxième année de vie. Dans les études cliniques comparatives, des fréquences similaires d'effets indésirables ont été observées entre les nourrissons prématurés et les nourrissons nés à terme.

2.4 Études cliniques sur l'immunogénicité de la vaccination concomitante

Il n'existe aucune étude évaluant la réponse immunitaire des trois vaccins administrés ensemble au cours d'une même séance. En revanche, des données d'immunogénicité de PREVENAR 13 avec INFANRIX HEXA (ou d'autres vaccins hexavalents) sont disponibles, de même que des données d'immunogénicité d'INFANRIX HEXA avec les composantes rougeole-oreillons-rubéole des vaccins RORV.

2.4.1 PREVENAR 13 et INFANRIX HEXA ou autres vaccins hexavalents

Plusieurs études ont évalué l'immunogénicité de PREVENAR 13 administré en concomitance avec INFANRIX HEXA dans le cadre d'une comparaison avec PREVENAR (VPC7) administré en concomitance avec INFANRIX HEXA (10). PREVENAR (VPC7) peut être administré en concomitance avec les autres vaccins habituellement recommandés au cours de la première année de vie, sans interférence immunologique importante et sans réduction significative de l'innocuité et de la tolérabilité.

- Une étude réalisée en Allemagne et en Espagne a évalué la réponse immunitaire d'INFANRIX HEXA administré concomitamment avec PREVENAR 13, par rapport à PREVENAR (VPC7) (11). Les nourrissons ayant participé à l'étude ont reçu une dose de PREVENAR 13 ou de PREVENAR (VPC7) et une dose d'INFANRIX HEXA à 2, 3 et 4 mois plus un rappel à l'âge de 11-12 mois (sites d'étude allemands), ou ont reçu les vaccins à 2, 4 et 6 mois plus un rappel à l'âge de 15 mois (sites d'étude espagnols). Au cours de chaque séance, les vaccins ont été administrés à différentes cuisses.

- Les répondants ont été définis comme les sujets ayant atteint les niveaux d'anticorps préétablis suivants : diphtérie ELISA $\geq 0,01$ UI/mL et $\geq 0,1$ UI/mL, anti-PRP $\geq 0,15$ μ g/mL et $\geq 1,0$ μ g/mL, HbsAg $\geq 10,0$ mIU/mL, tétanos $\geq 0,01$ UI/mL et $\geq 0,1$ UI/mL, titre d'anticorps neutralisant de la polio $\geq 1:8$ et coqueluche (PT, FHA et PRN) ≥ 5 EU/mL. Au total, 1 224 nourrissons ont été inclus dans les deux sites d'étude.
- La non-infériorité a été atteinte pour tous les antigènes administrés en concomitance. L'administration de PREVENAR 13 à des nourrissons en bonne santé n'a eu aucun effet apparent sur les réponses immunitaires aux antigènes administrés en concomitance dans le vaccin INFANRIX HEXA.
- Une étude similaire a été menée en Italie auprès de 606 nourrissons qui ont reçu INFANRIX HEXA plus PREVENAR 13 ou PREVENAR (VPC7) à l'âge de 3, 5 et 11 mois (12). Le critère d'évaluation primaire pour chaque antigène était la proportion de sujets ayant atteint une concentration d'anticorps prédéfinie, comme suit : taux d'anticorps anti-hépatite B, 10 milli-IU/ml ; vaccin anticoquelucheux (PT, FHA et PRN), 5 unités EU (ELISA)/ml ; taux d'anticorps antigène Hib (PRP), 0,15 g/ml ; niveau d'anticorps anatoxine diphtérique, 0,1 UI/ml ; niveau d'anticorps anatoxine tétanique, 0,1 UI/ml ; titre d'anticorps neutralisant le poliovirus, 1:8,15 g/ml ; niveau d'anticorps anatoxine diphtérique, 0,1 UI/ml ; niveau d'anticorps anatoxine tétanique, 0,1 UI/ml ; titre d'anticorps neutralisant le poliovirus, 1:8. Des niveaux alternatifs de 7,82 EU/ml pour le FHA et de 1,0 g/ml pour le PRP ont également été précisés. Les principaux paramètres d'immunogénicité pour chacun des sérotypes de pneumocoque étaient la proportion des sujets du groupe VPC13 qui atteignaient des concentrations d'IgG antipolysaccharidiques spécifiques aux sérotypes de 0,35 g/ml 1 mois après la primo-vaccination.
- Les données sur l'immunogénicité ont montré que les réponses vaccinales concomitantes dans le groupe PREVENAR 13 n'étaient pas inférieures à celles du groupe PREVENAR (7-valent). Ainsi, PREVENAR 13 n'a pas eu d'effet négatif sur les réactions au vaccin INFANRIX HEXA administré en concomitance. Les résultats d'immunogénicité de cette étude n'ont révélé aucune différence significative entre PREVENAR 13 et PREVENAR (VPC7) dans les réponses à INFANRIX HEXA administré en concomitance.
- Trois différents vaccins hexavalents DTaP-VPI-HB-PRP-T ont été administrés en concomitance avec PREVENAR 13 à 550 nourrissons avec un schéma de 3, 5 et 11 à 12 mois (13). Pour évaluer la réponse immunitaire aux vaccins hexavalents, les seuils de taux de séroprotection des anticorps anti-D, anti-T, anti-polio 1, 2 et 3, anti-HBs et anti-PRP étaient $\geq 0,1$ IU/mL, $\geq 0,1$ IU/mL, ≥ 8 (1/dil), ≥ 10 mIU/mL et ≥ 1 μ g/mL respectivement. Pour l'évaluation des sérotypes antipneumococciques, on a utilisé un seuil de 0,35 μ g/mL avec des concentrations moyennes géométriques. Les vaccins hexavalents ont tous donné des résultats similaires, confirmant que la vaccination concomitante avec PREVENAR 13 est à la fois immunogène, et pertinent le schéma vaccinal proposé de vaccination concomitante.
- Une étude menée aux États-Unis, auprès de 2 808 nourrissons ayant reçu des vaccins hexavalents ou un vaccin témoin en concomitance avec PREVENAR 13, a permis d'évaluer l'immunogénicité de l'administration à 2, 4 et 6 mois avant l'administration d'une dose de rappel à 15 mois (14). Les 3 lots de fabrication des vaccins hexavalents ont induit des réponses d'anticorps homogènes à tous les antigènes. L'immunogénicité des hexavalents n'était pas inférieure au contrôle pentavalent pour tous les anticorps, sauf pour la concentration moyenne géométrique de l'hémagglutinine filamenteuse de la coqueluche après la 3^e dose et la concentration géométrique moyenne de la coqueluche pertactine après les doses de primo-vaccination. L'immunogénicité de PREVENAR 13 administré en concomitance après la 3^e dose était généralement semblable (sauf pour le sérotype 6B) lorsqu'il a été administré conjointement avec le vaccin hexavalent ou le contrôle. Les effets indésirables associés au vaccin hexavalent étaient semblables à ceux observés chez le groupe témoin, à l'exception d'un taux plus élevé de fièvre $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ [49,2 % contre 35,4 %, différence estimée à 13,7 % (8,4 - 18,8 %)].
- Une étude espagnole a évalué l'immunogénicité des vaccins hexavalents administrés avec PREVENAR 13, le vaccin antirotavirus et le vaccin conjugué contre le méningocoque sérogroupe C (15). Les vaccins hexavalents et PREVENAR 13 ont été administrés à 385 nourrissons âgés de 2 et 4 mois.

- Les principaux paramètres d'évaluation étaient la proportion de participants présentant une concentration d'anti-HBs ≥ 10 mIU/mL et une concentration d'anti-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ un mois après la troisième dose du schéma mixte (mois 7), la proportion de participants présentant une concentration d'anti-PRP ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, des concentrations d'antidiphtérie $\geq 0,01$ UI/mL et $\geq 0,1$ UI/mL, des concentrations d'antitétanos $\geq 0,01$ UI/mL et $\geq 0,1$ UI/mL, et un poliovirus anti-inactivé (VPI) de type 1, 2 et 3 titres ≥ 8 ont été évalués un mois après la troisième dose du schéma mixte (mois 7). En même temps, les concentrations moyennes géométriques (CMG) et les titres moyens géométriques (TMG) ont été calculés pour tous les antigènes (Ag) aux composants des vaccins à calendrier mixte : Ag HBs (mIU/mL), PRP ($\mu\text{g}/\text{mL}$), diphtérie (IU/mL), tétanos (IU/mL), poliovirus de types 1, 2 et 3 (dil), coqueluche (PT), hémagglutinine filamenteuse (FHA), pertactine (PRN) et fimbriae de types 2 et 3 (FIM-2&3) (unité immuno-enzymatique[EU]/mL).
- Les auteurs de l'étude ont conclu que des taux de réponse contre le Hib et l'hépatite B a été démontrée un mois après la dose 3 du schéma ; des réponses immunitaires robustes contre tous les autres antigènes hexavalents ont été observées.

2.4.2 INFANRIX HEXA et les vaccins RORV

- Une étude réalisée en Allemagne a évalué l'immunogénicité et l'innocuité d'une dose d'un vaccin expérimental RORV (sans marque) administrée à 450 nourrissons âgés de 12 à 23 mois avec une dose de rappel d'INFANRIX HEXA (16). Les titres sériques des anticorps contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ont été déterminés par des tests immuno-enzymatiques commerciaux, avec des valeurs limites de 150 mUI/ml pour la rougeole, de 231 U/ml pour les oreillons et de 4 UI/ml pour la rubéole. Des tests ELISA internes ont été utilisés pour mesurer les titres d'anticorps sériques contre la diphtérie, le tétanos, l'Hib et les antigènes de la coqueluche, avec des valeurs limites de 0,1 UI/ml, 0,1 UI/ml, 0,15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ et 5 EL. U/ml, respectivement.
- Aucune différence dans les taux de séroconversion pour la rougeole ($> 95\%$), les oreillons ($> 80\%$), la rubéole ($> 99\%$) et la varicelle ($> 98\%$) n'a été observée entre le groupe de co-administration et le groupe RORV, 42 jours après l'administration du vaccin RORV.
- Le TMG pour les anticorps antirougeoleux était plus élevé dans le groupe RORV que dans le groupe sous co-administration (4 419,2 contre 3 441,8 mUI/ml respectivement ; rapport TMG : 0,78, IC 95 % : 0,62-0,98). Les TMG pour les oreillons, la rubéole et la varicelle étaient semblables dans ces deux groupes d'étude.
- Aucune différence dans la réponse immunitaire à la dose de rappel d'INFANRIX HEXA n'a été observée entre le groupe en co-administration et le groupe INFANRIX HEXA seul. Les taux de séroprotection après l'administration de rappel étaient de 100 % dans les deux groupes pour la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, le Hib et $>99\%$ pour l'hépatite B. De plus, tous les participants des deux groupes présentaient des taux d'anticorps anti-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ et plus de 97 % présentaient des taux d'anticorps anti-HBsAg ≥ 100 mUI/ml. Pour les antigènes de la coqueluche, les taux de séropositivité *post-booster* étaient de 100 % pour le PT et le FHA et de $>93\%$ pour le PRN. On n'a observé aucune différence dans les TMG *post-booster* entre les groupes pour aucun antigène vaccinal.
- Une étude menée en Allemagne et en Italie a porté sur l'administration concomitante d'INFANRIX HEXA avec un vaccin RORV (PROQUAD®) chez des enfants âgés d'un an (17). Les enfants italiens ont suivi un schéma à deux doses d'INFANRIX HEXA et les enfants allemands ont suivi un schéma à trois doses, avec le *booster* administré avec RORV. Les taux de réponse pour chaque antigène considéré ont été définis comme le pourcentage de participants qui étaient séronégatifs avant la vaccination de l'étude (base de référence) et qui ont obtenu les titres d'anticorps suivants : 25 unités gpELISA/mL. Les taux de réponse pour l'hépatite B et le Hib (anti-PRP) ont été définis comme le pourcentage de participants présentant un titre d'anticorps de ≥ 10 mUI/mL ou $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivement.
- Les taux de réponse des anticorps à la rougeole, aux oreillons, à la rubéole, à la varicelle, à l'hépatite B et à *Haemophilus influenzae* de type b après l'administration concomitante de RORV et d'INFANRIX HEXA étaient non inférieurs à ceux observés après l'administration des vaccins seuls. Les titres d'anticorps pour les antigènes de la coqueluche après administration concomitante n'étaient pas inférieurs à ceux des antigènes administrés après les vaccins seuls. Les titres d'anticorps pour les autres valences étaient comparables entre les groupes, à l'exception de l'hépatite B, d'*Haemophilus influenzae* de type b, du tétanos et de la poliomyélite, qui étaient plus élevés dans les groupes avec administration concomitante que dans les groupes sans administration concomitante.

3. Co-administration de vaccins dans d'autres pays : recommandations internationales

Il n'est pas rare que plus de deux vaccins soient administrés au cours d'une même séance dans les calendriers de vaccination d'autres pays.

Les calendriers de vaccination de certains pays où INFANRIX HEXA, PRIORIX et PREVENAR 13 sont administrés en concomitance ou avec d'autres vaccins sont présentés.

3.1 Recommandations au Royaume-Uni

Le chapitre 4 du *Green Book* (18) publié par le NHS au Royaume-Uni précise que « Lorsque deux ou plusieurs injections doivent être administrées en même temps, elles doivent être administrées à des endroits distincts, de préférence dans un autre membre. Si plus d'une injection doit être administrée dans le même membre, il faut les administrer à au moins 2,5 cm d'intervalle ». La citation renvoie à un paragraphe de l'édition 2003 du *Red Book* publié par l'*American Academy of Pediatrics* (19), le rapport de la réunion de 2003 du *Committee on Infectious diseases*, qui traite de la vaccination concomitante :

- La plupart des vaccins peuvent être administrés de façon sûre et efficace simultanément. On ne connaît aucune contre-indication à l'administration simultanée de vaccins multiples régulièrement recommandés pour les nourrissons et les enfants.
- Les réponses immunitaires à un vaccin n'interfèrent généralement pas avec celles d'autres vaccins. L'administration simultanée de vaccins : le VPI, le ROR, la varicelle ou le DTaP entraîne des taux de séroconversion et des effets indésirables semblables à ceux observés lorsque les vaccins sont administrés lors de visites distinctes.
- Étant donné que l'administration simultanée de vaccins recommandés pour les enfants n'est pas connue pour avoir un impact sur l'efficacité ou l'innocuité des vaccins, il est recommandé d'administrer simultanément tous les vaccins, y compris le DTaP, le VPI, le ROR, la varicelle, l'hépatite A, l'hépatite B, le Hib et les vaccins pneumococciques, conjugués et polysaccharidiques qui conviennent à l'âge et au statut vaccinal antérieur du receveur.
- Lorsque des vaccins sont administrés simultanément, il faut utiliser des seringues et des sites distincts, et les injections dans le même membre doivent être séparés d'au moins 2,5 cm afin que toute réaction locale puisse être différenciée.
- L'administration simultanée de plusieurs vaccins peut augmenter considérablement les taux d'immunisation. Les vaccins individuels ne devraient jamais être mélangés dans la seringue, sauf s'ils sont spécifiquement homologués et étiquetés pour être administrés dans une seule seringue.
- Pour les personnes se préparant à un voyage international, plusieurs vaccins peuvent généralement être administrés simultanément.

Tableau 1. Vaccination concomitante au Royaume-Uni¹

Âge de séance	Vaccins
8 semaines	INFARIX HEXA PREVENAR 13 + autres
16 semaines	INFANRIX HEXA PREVENAR 13 + autres
1 an	PREVENAR 13 PRIORIX ou M-M-MVAXPRO® + autres

3.2 Recommandations aux Etats-Unis

Le chapitre 2 du *Pink Book* publié par les *Centers for Disease Control and Prevention* énonce un principe général, selon lequel : « Chaque vaccin peut être administré à la même consultation avec tous les autres vaccins » (21).

Tableau 2. Vaccination concomitante aux États-Unis²

Âge de séance	Vaccins
12 à 15 mois	PREVENAR 13 M-M-R II® Vaccins contre <i>Haemophilus influenzae b</i> ; Varicelle; Hépatite A + autres

3.3 Recommandations au Canada

Au Canada, la vaccination concomitante est encouragée si elle est cliniquement appropriée (23) :

- Il faut saisir toutes les occasions possibles d'immuniser. L'administration de plusieurs vaccins lors d'une même visite permet de faire en sorte que les personnes reçoivent tous les vaccins requis en fonction de leur âge et des facteurs de risque.
- Le point d'injection de chaque vaccin doit être indiqué pour savoir de quel vaccin il s'agit si une réaction se produit au point d'injection.
- Si plusieurs vaccins doivent être administrés par voie parentérale, dans la mesure du possible, utiliser différents points d'injection (différents membres). S'il est nécessaire d'administrer plusieurs injections dans le même membre, les points d'injection doivent être séparés d'au moins 2,5 cm (1 po). Dans les cas où la masse du muscle deltoïde est insuffisante, la partie antérolatérale de la cuisse peut être utilisée.

¹ NHS Choices. Childhood vaccines timeline [En ligne]. London: NHS Choices; 2016. <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/childhood-vaccines-timeline/> (20)

² Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2018. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html> (22)

- Les vaccins qui sont reconnus pour causer le plus de douleur au point d'injection (p. ex : PREVENAR 13, M-M-R-II, les vaccins DTP, vaccin contre le papillomavirus humain [HPV]) doivent être administrés après les autres vaccins.
- Si un vaccin et une préparation d'Ig sont administrés en même temps (p. ex : vaccin contenant l'anatoxine tétanique et Ig antitétaniques), différents points d'injection (différents membres) devraient être utilisés.

Tableau 3. Vaccination concomitante au Canada³

Âge de séance	Vaccins
2 à 6 mois	PREVENAR 13 INFANRIX HEXA + autres
12 à 15 mois	PREVENAR 13 PRIORIX ou M-M-R II® + autres

3.4 Recommandations de l'Organisation mondiale de la santé

Une revue systématique réalisée par le *WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)* en avril 2015 (25) a examiné les données probantes sur l'administration de vaccins injectables multiples chez les nourrissons au cours d'une seule visite, en particulier l'innocuité et l'immunogénicité de la procédure. L'examen a porté sur les vaccins pneumococques conjugués (VPC), les vaccins pentavalents (DTC-HepB-Hib) et les vaccins poliomyélitiques inactivés (VPI). D'autres vaccins n'ont pas été pris en considération.

Les résultats de l'analyse ont été résumés dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire (26) :

- L'injection concomitante est généralement bien tolérée par les nourrissons.
- Il n'y a pas d'augmentation de la réactogénicité par rapport à l'injection de ces vaccins lors de visites distinctes.
- La cuisse (quadriceps) est le site généralement recommandé pour les injections intramusculaires et les muscles de la hanche sont également acceptables. L'injection dans le muscle deltoïde n'est pas recommandée chez le nourrisson en raison de sa masse musculaire insuffisante.
- Il n'a pas été mis en évidence de distance spécifique entre les sites d'injection.

Le SAGE recommande, lorsque 3 injections sont réalisées, de procéder à l'une d'entre elles dans une jambe, et aux 2 autres dans l'autre jambe, à une distance suffisante pour pouvoir distinguer les réactions locales, généralement 2,5 cm.

³ Agence de la santé publique du Canada. Partie 1. Information clé sur l'immunisation. Calendriers d'immunisation recommandés. Dans: Agence de la santé publique du Canada, ed. Guide canadien d'immunisation. Ottawa: ASPC; 2018.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-13-calendriers-immunisation-recommandes.html> (24)

Annexe 1. Saisine de la DGS relative à la campagne de rattrapage vaccinal à Mayotte

 MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ	PRESIDENCE Courrier reçu le, 14 Enrgt n° 043
DIRECTION GENERALE DE LA SANTÉ Sous-direction santé des populations et prévention des maladies chroniques Bureau santé des populations et politique vaccinale Personne chargée du dossier : Dr Magid Herida Tél : 01 40 56 48 40 Mél : magid.herida@sante.gouv.fr	Paris, le 02 FEV. 2018
Pégase : D-18-003202 DEMESP - SEESP Courrier arrivé le: 14 FEV. 2018 N° : 2018_002 Transmis à : ORP ES CC LZ	Le Directeur général de la santé A Madame la Présidente de la Haute autorité de santé 5 avenue du Stade de France 95 210 SAINT-DENIS
Objet : Saisine de la Commission technique des vaccinations sur le schéma vaccinal envisagé dans le cadre d'une campagne de rattrapage à Mayotte chez les enfants de 0 à 6 ans	
<p>Une mission exploratoire s'est rendue à Mayotte en novembre dernier afin préparer une campagne de rattrapage vaccinal chez les enfants de moins de 6 ans, non ou insuffisamment vaccinés. Une campagne de rattrapage vaccinal est prévue chez tous ces enfants du 26 mars au 6 mai 2018.</p>	
<p>Il est proposé par l'équipe de la mission exploratoire, l'injection de 3 vaccins en une séance (vaccin hexavalent, vaccin contre le pneumocoque et vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole).</p>	
<p>Je souhaiterais obtenir l'avis de la Commission technique des vaccinations sur le schéma vaccinal proposé.</p>	
<p>Au vu du calendrier de la campagne de vaccination et des délais inhérents à sa préparation, Je vous saurais gré de bien vouloir me communiquer votre réponse, au plus tard, pour le 16 février 2018.</p>	
 Jérôme SALOMON Directeur général de la santé	

Annexe 2. Méthode de travail

Ce travail a été coordonné par M. Dominic THORRINGTON, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations, compte tenu du caractère urgent de la réponse à apporter à la saisine de la DGS (procédure de recommandation en situation d'urgence).

Une analyse documentaire a été réalisée en vérifiant les références bibliographiques de deux revues systématiques sur l'utilisation concomitante de vaccins hexavalents avec des vaccins pneumococciques conjugués ou des vaccins trivalents ROR (27, 28).

Des études évaluant les réponses immunitaires de PRIORIX, d'INFANRIX HEXA et/ou de PREVENAR 13 ont été recherchées, et des informations supplémentaires ont été recueillies pour des vaccins similaires de marques différentes.

Annexe 3. Tableau des calendriers vaccinaux recommandés - 2018 en Guyane et à Mayotte, chez les enfants en population générale⁴

4.4 Tableau des calendriers vaccinaux recommandés - 2018 en Guyane et à Mayotte, chez les enfants en population générale

Âges	Calendrier vaccinal général	Calendrier vaccinal en Guyane	Calendrier vaccinal à Mayotte
Naissance	BCG (enfants à risque)	BCG, HepB (1)	BCG, HepB (1)
2 mois	DTCaP Hib (1), HepB (1) PnC (1)	DTCaP Hib (1), HepB (2) PnC (1)	DTCaP Hib (1), HepB (2) PnC (1)
4 mois	DTCaP Hib (2), HepB (2) PnC (2)	DTCaP Hib (2) PnC (2)	DTCaP Hib (2) PnC (2)
5 mois	Méningocoque C	Méningocoque C	Méningocoque C
11 mois	DTCaP Hib (rappel), HepB (rappel) PnC (rappel)	DTCaP Hib (rappel), HepB (rappel) PnC (rappel)	DTCaP Hib (rappel), HepB (rappel) PnC (rappel)
12 mois	ROR (1), Méningocoque C	FJ(1)*, ROR (1)	ROR (1), Méningocoque C
16-18 mois	ROR (2)	ROR (2), Méningocoque C, FJ (1)* si non réalisé avant	ROR (2)
24 mois		FJ si non réalisé avant	
6 à 10 ans		FJ (2) si vaccination réalisée avant 2 ans	

(1) : 1^{re} dose

(2) : 2^e dose

- DTCaP : vaccin contre diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire et poliomyélite

- Hib : vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b

- HepB : vaccin contre l'hépatite B

- PnC : vaccin 13-valent contre le pneumocoque

- FJ : vaccin contre la fièvre jaune

- ROR : vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

* Les enfants vaccinés entre 9 mois et avant l'âge de 2 ans bénéficieront d'une seconde dose entre 6 ans et dans un délai maximal de 10 ans.

⁴ Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018. http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf (29)

Annexe 4. Références

1. Institut de veille sanitaire, Agence régionale de santé Océan Indien. Enquête de couverture vaccinale à Mayotte en 2010. Saint-Maurice: InVS; 2012. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7871
2. InfoVac-France. Rattrapage des vaccinations chez l'enfant et l'adulte, août 2014 [En ligne] 2014. https://www.infovac.fr/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1124-2014-08-10-fiche-rattrapage&category_slug=pro&Itemid=384
3. Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, *et al.* Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006;55(RR-3).
4. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. Plotkin's vaccines. 7th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.
5. McComb JA, Levine L. Adult immunization: dosage reduction as a solution to increasing reactions to tetanus toxoid. N Engl J Med 1961;265(23):1152-3.
6. Relihan M. Reactions to tetanus toxoid. J Ir Med Assoc 1969;62(390):430-4.
7. Agence européenne des médicaments. Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polysidique conjugué (13-valent, adsorbé). Londres: EMA; 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
8. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. PRIORIX, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin rougeoleux, des oreillons et rubéoleux vivant. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: ANSM; 2017. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0308169.htm>
9. Agence européenne des médicaments. Infanrix hexa, poudre et suspension pour suspension injectable. Vaccin diphtérique (D), tétanique (T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé) (Ca), de l'hépatite B (ADNr) (HepB), poliomyélique (inactivé) (P) et de l'*Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugué (adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: EMA; 2017.
10. Tozzi AE, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Maria Fara G, Lo Giudice M. Can hexavalent vaccines be simultaneously administered with pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines? Hum Vaccin 2007;3(6):252-9.
11. Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, Martinon-Torres F, Bernaola E, Diez-Domingo J, *et al.* Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Vaccine 2011;29(35):6042-8.
12. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, *et al.* Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. Clin Vaccine Immunol 2010;17(6):1017-26.
13. Vesikari T, Silfverdal SA, Jordanov E, Feroldi E. A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month schedule. Pediatr Infect Dis J 2017;36(1):87-93.
14. Block SL, Klein NP, Sarpong K, Russell S, Fling J, Petrecz M, *et al.* Lot-to-lot consistency, safety, tolerability and immunogenicity of an investigational hexavalent vaccine in US infants. Pediatr Infect Dis J 2017;36(2):202-8.
15. Martín-Torres F, Boissard F, Thomas S, Sadorge C, Borrow R. Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP5-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP5-IPV-Hib). Vaccine 2017;35(30):3764-72.
16. Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, *et al.* Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. Eur J Pediatr 2007;166(8):857-64.
17. Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymin C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) administered concomitantly with a

booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. *Vaccine* 2015;33(20):2379-86.

18. Public Health England, Department of Health. Immunisation procedures. Dans: Public Health England, Department of Health, ed. Immunisation against infectious disease. London: PHE; 2013.

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147915/Green-Book-Chapter-4.pdf

19. American Academy of Pediatrics. Red book: 2003 Report of the Committee on Infectious diseases. 26th edition. Elk Grove Village: AAP; 2003.

<https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/RB2003.pdf>

20. NHS Choices. Childhood vaccines timeline [En ligne]. London: NHS Choices; 2016.

<https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/childhood-vaccines-timeline/>

21. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Dans: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 13th ed. Atlanta: CDC; 2015.

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/download/genrec.pdf>

22. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2018 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2018.

<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html>

23. Agence de la santé publique du Canada. Partie 1. Information clé sur l'immunisation. Méthodes d'administration des vaccins. Dans: Agence de la santé publique du Canada, ed. Guide canadien d'immunisation. Ottawa: ASPC; 2017.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-8-methodes-administration-vaccins.html>

24. Agence de la santé publique du Canada. Partie 1. Information clé sur l'immunisation. Calendriers d'immunisation recommandés. Dans: Agence de la santé publique du Canada, ed. Guide canadien d'immunisation. Ottawa: ASPC; 2018.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-1-information-cle-immunisation/page-13-calendriers-immunisation-recommandes.html>

25. WHO Strategic Advisory Group of Experts, World Health Organization. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices. Prepared for the april 2015 SAGE meeting. Geneva: WHO; 2015.

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf

26. Organisation mondiale de la santé. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2015 : conclusions et recommandations. Administration en une seule visite de plusieurs vaccins injectables. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2015;90(22):267-8.

27. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambino M, Principi N. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 5):76-85.

28. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines [pré-publication en ligne]. *Vaccine* 2017.

29. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2018.

http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr