



NOTE D'ORIENTATION DE L'OMS / UNICEF

Assurer une protection durable contre la diphtérie : Remplacement du vaccin TT (anatoxine tétanique) par le vaccin Td (anatoxine tétanique et anatoxine diphtérique)

Depuis 1998, l'OMS recommande que l'anatoxine tétanique (TT) soit remplacée par le vaccin tétanos-diphtérie [Td (anatoxine tétanique et anatoxine diphtérique)]. Ceci est rappelé dans la note de synthèse sur le vaccin contre le tétanos de l'OMS de 2017¹ qui met en évidence la lente adoption du remplacement recommandé. La raison à l'origine du remplacement du vaccin TT par le vaccin Td est la nécessité de maintenir la protection contre la diphtérie en raison de la baisse de l'immunité contre la diphtérie à la suite de la première série de vaccins antidiphtériques-antitétaniques-anticoquelucheux (DTC) administrée au cours de la première année de vie. Il existe un consensus scientifique selon lequel le vaccin Td² peut être utilisé dès l'âge de 4 ans au lieu du vaccin TT, y compris pendant la grossesse. En remplaçant le vaccin TT par le vaccin Td, une protection supplémentaire contre la diphtérie peut être obtenue sans changements majeurs du programme ou du calendrier de vaccination. Cependant, la sensibilisation et l'adoption de cette recommandation au niveau national reste faible.

Ce document fournit des directives aux ministères de la Santé et aux gestionnaires de programmes de niveau national et supérieur dans ces pays sur le point de remplacer le vaccin TT par le vaccin Td dans leurs programmes nationaux de vaccination. Des informations sont fournies sur les principales préoccupations et étapes nécessaires pour une transition harmonieuse et réussie de l'utilisation du vaccin Td en remplacement du vaccin TT.

Compte tenu des importants avantages pour la santé publique du remplacement du vaccin TT par le vaccin Td, à compter du 1er janvier 2020, l'UNICEF ne fournira plus le vaccin TT.³

Contexte : la menace de la diphtérie

Tragiquement, en 2018, avec des épidémies au Bangladesh, en Haïti, au Kenya, à Madagascar, en Indonésie, au Venezuela et au Yémen, la diphtérie fait de nouveaux les gros titres. Pourquoi ? Parce que tous les enfants ne reçoivent pas les trois doses du vaccin contre la diphtérie au cours de l'enfance, mais également parce que de nombreux programmes n'administrent pas la vaccination de rappel contre la diphtérie aux groupes plus âgés, ce qui est essentiel dans la lutte contre la baisse de l'immunité.

Des épidémies de diphtérie graves en Europe orientale et en Amérique du Sud au début et au milieu des années 1990 ont révélé que l'immunité contre la diphtérie diminue à la suite de la première série de vaccination des nourrissons avec le vaccin DTC. Il fut également constaté que le renforcement du système immunitaire à la suite

¹ Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques — février 2017. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 10 février 2017; 92(6) : 53-76. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/

² Les formulations du vaccin contre le tétanos-diphtérie (Td, faible dose d'anatoxine diphtérique) peuvent être utilisées dès 4 ans et doivent être utilisées pour tous les enfants d'âge ≥ 7 ans. Cette réduction de l'effet de l'anatoxine diphtérique minimise la réactogénicité sur le site d'injection, mais cela suffit encore pour provoquer une réponse anticorps chez les enfants plus âgés et les adultes. Le vaccin contre la diphtérie (D) de puissance supérieure est utilisé pour la primovaccination des nourrissons (vaccins DTC).

³ Toutefois, une exception sera faite pour le vaccin TT (anatoxine tétanique) avec la technologie des seringues compactes, préremplies et autobloquantes comme UNIJECT, dans la mesure où les produits du vaccin Td de cette présentation ne sont pas encore disponibles.

d'une infection naturelle était perdu dans les zones avec une couverture à long terme élevée avec le DTC3. Le résultat fut une résurgence des épidémies dans les pays que l'on pensait entièrement protégés par la vaccination.

Après avoir connu des épidémies, ces régions ont adopté le vaccin tétanos-diphtérie (Td) pour les femmes en âge de procréer, tout en administrant des doses de rappel de Td aux enfants plus âgés et aux adolescents. Cette stratégie, en complément des activités visant à atteindre une couverture élevée, a eu pour effet la quasi-disparition de la diphtérie en Europe de l'Est et en Amérique du Sud.

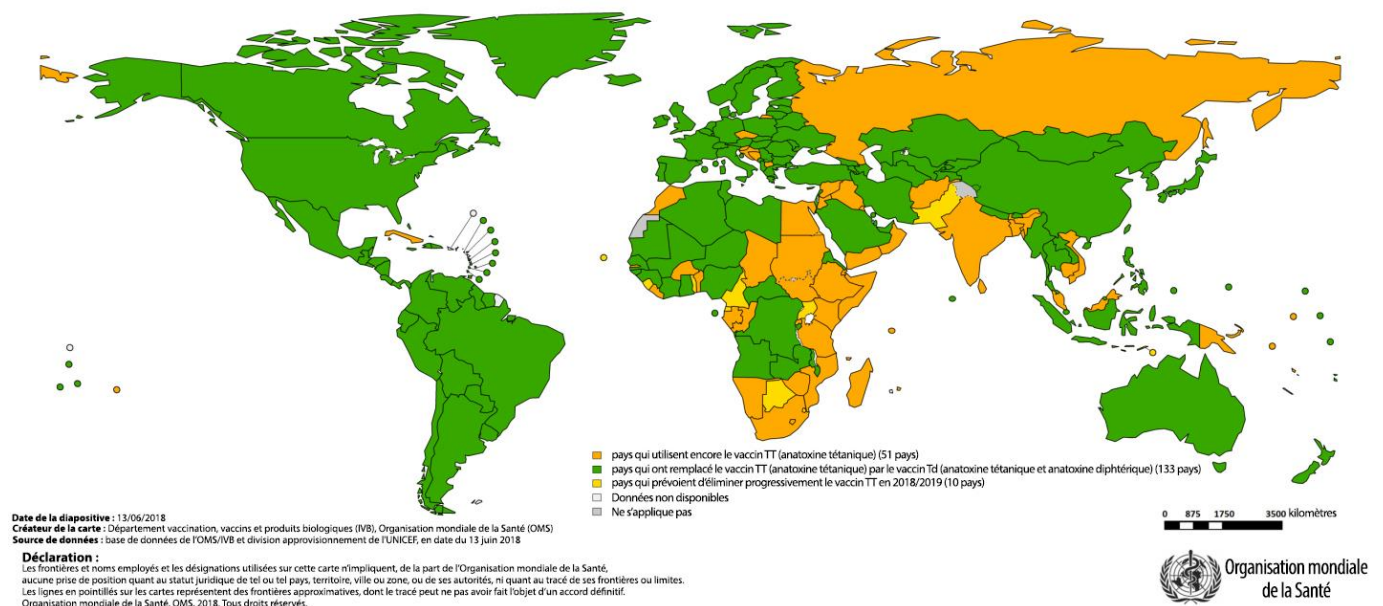
Pour lutter contre la menace des épidémies de diphtérie, l'OMS recommande, depuis 1998, que tous les pays remplacent le vaccin TT par le vaccin Td pour la vaccination des femmes en âge de procréer (ou les femmes enceintes en fonction de la cible nationale de vaccination), les enfants plus âgés et les adolescents, le but étant d'améliorer la protection contre la diphtérie. La note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la diphtérie présente le contexte de cette recommandation.⁴

Maladie de la diphtérie

La diphtérie est une maladie potentiellement mortelle dans au moins 10 pour cent des cas qui se produisent, et en l'absence de traitement, cette maladie peut causer de graves dommages aux reins, au système nerveux et au cœur. Même en l'absence de signes ou de symptômes, une personne infectée peut transmettre l'infection pendant une période pouvant atteindre jusqu'à quatre semaines.

Le vaccin Td s'est avéré sûr et rentable. À l'échelle mondiale, toutefois, le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td est incomplet et lent. Le Formulaire de rapport conjoint OMS / UNICEF (JRF, en anglais) ainsi que les données de la division Approvisionnement de l'UNICEF disponibles à la fin du mois de mai 2018 montrent que seuls 133 pays utilisent pleinement le vaccin Td au lieu du vaccin TT et que 61 pays utilisent encore le vaccin TT dans leur programme national de vaccination (figure 1). Dix d'entre eux ont déjà planifié le remplacement entre 2018 et 2019⁵ ; rien n'est encore prévu pour les 51 autres pays.⁶

Figure1 : État du remplacement, par les pays, du vaccin TT par le vaccin Td dans leur programme de vaccination de routine



Pourquoi remplacer le vaccin TT par le vaccin Td ?

⁴ Vaccin antidiphtérique : Note de synthèse de l'OMS - août 2017 Relevé épidémiologique hebdomadaire, 4 août 2017; 92(31) : 417-436. http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria/en/

⁵ 10 pays ont déjà planifié le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td en 2018 / 2019 : Botswana, Cameroun, Cap-Vert, Guinée équatoriale, Pakistan, Sierra Leone, Swaziland, Timor oriental, Togo et Ouganda.

⁶ À partir de juin 2018, 51 pays n'ont pas encore planifié le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td : Afghanistan, Afrique du Sud, Bangladesh, Bénin, Bosnie-Herzégovine, Burkina Faso, Cambodge, Comores, Congo, Croatie, Cuba, Djibouti, Égypte, Éthiopie, Gabon, Gambie, Iles Cook, Iles Salomon, Inde, Irak, Jordanie, Kenya, Koweït, Lesotho, Liberia, Macédoine, Madagascar, Malaisie, Maurice, Maroc, Mozambique, Namibie, Nauru, Oman, Papouasie Nouvelle-Guinée, République tchèque, Russie, Rwanda, Seychelles, Slovénie, Somalie, Soudan du Sud, Sri Lanka, Soudan, Syrie, Tanzanie, Tchad, Vanuatu, Vietnam, Yémen et Zimbabwe.

❖ Baisse de l'immunité et faible circulation de l'infection naturelle ayant comme résultat la résurgence de la diphtérie

En l'absence de stimulation du système immunitaire de manière naturelle, les données indiquent que l'immunité contre la diphtérie, suivant un calendrier de vaccination primaire de 3 doses, s'atténue au fil du temps.⁷ Par conséquent, des doses de rappel de vaccins contenant l'anatoxine diphtérique sont nécessaires pour assurer une protection continue. L'OMS recommande un calendrier de 3 doses primaires ainsi que 3 doses de rappel dans le cadre de la vaccination contre la diphtérie.⁴

❖ Faiblesse des systèmes de détection précoce et de surveillance des maladies

Malheureusement, les systèmes de surveillance ne sont pas sensibles à la détection précoce de la diphtérie dans les zones où la maladie semble avoir « disparu ». Les données sur l'incidence diphtérique sont sous-estimées par les pays, en particulier dans les régions Afrique et Méditerranée orientale.⁷ Cette insuffisance de données peut fournir des informations sur les raisons pour lesquelles le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td est une priorité minime de santé publique dans certains pays. La surveillance épidémiologique devrait être renforcée afin d'assurer la détection précoce et la prise en charge médicale des épidémies de diphtérie, ainsi que l'accès aux installations de laboratoire pour une identification fiable des bactéries toxigènes *C. diphtheriae*.

❖ Disponibilité limitée d'un protocole national pour la gestion de la diphtérie et accès limité aux antitoxine

Certains pays ne disposent pas d'un protocole national pour guider la prise en charge médicale optimale des cas de diphtérie. L'accès à l'anatoxine diphtérique est souvent insuffisant, ce qui est crucial pour diminuer la gravité de la maladie. Avec l'incertitude des épidémies de diphtérie, il est plus facile et plus rentable de prévenir les maladies par la vaccination que de se fier à la gestion des cas et de s'appuyer sur la charge des ressources financières et humaines dans le cadre de la recherche des contacts et la prophylaxie post-exposition.

❖ Valeur ajoutée du remplacement du vaccin TT par le vaccin Td

Le vaccin Td offre une protection contre les deux maladies sans aucun changement de programmation, y compris des estimations similaires quant au taux de gaspillage des vaccins et un coût supplémentaire très minime, surtout si des flacons de mêmes tailles sont utilisés. Le vaccin Td peut être administré à la population dès l'âge de 4 ans en toutes circonstances, comme les programmes de vaccination à l'école, les soins prénataux et les campagnes de vaccination supplémentaires. En outre, les profils d'innocuité des vaccins Td et TT sont comparables. Le vaccin TT et le vaccin Td sont disponibles sur le marché mondial sous divers formats – 1, 10 et 20 doses.

L'augmentation du coût par dose de vaccin Td est marginale – augmentation du prix de 0,01 à 0,03 \$ par dose par le biais de l'UNICEF (tableau 1) – mais cela peut avoir un impact significatif sur la réduction de l'incidence de la maladie.

Le marché du vaccin Td est un marché sain, avec une capacité suffisante et cinq fournisseurs du vaccin Td pré-qualifiés par l'OMS, dont quatre assurent un approvisionnement actif avec la production interne de l'anatoxine tétanique et diphtérique en vrac, et une capacité estimée à environ 300 millions de doses par an. La demande mondiale pour les vaccins contenant l'anatoxine tétanique est d'environ 250 millions de doses, dont 160 millions de doses sont fournies par l'UNICEF. Par conséquent, l'approvisionnement en vaccin Td est suffisant, ce qui permet à tous les pays de remplacer le vaccin TT par le vaccin Td dans leur calendrier vaccinal.

⁷ Se référer à la publication de l'OMS The immunological basis for immunization Series. Module 2 : Diphtheria (updated 2009), disponible en anglais à l'adresse suivante : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44094/9789241597869_eng.pdf et à Clarke KEN (2017). Review of the epidemiology of diphtheria – 2000-2016. Atlanta (GA) : Centers for Disease Control and Prevention, disponible à : http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf

Tableau 1 : Comparaison des prix de l'UNICEF pour le vaccin TT et le vaccin Td

Vaccin (taille du flacon)	Prix en \$ / dose
TT (10 doses)	0,08 - 0,13 \$
Td (10 doses)	0,10 - 0,13 \$
TT (20 doses)	0,0531 - 0,085 \$
Td (20 doses)	À confirmer (à paraître fin 2018 après la fin du processus d'appel d'offres actuel de l'UNICEF)

La division Approvisionnement de l'UNICEF a conclu des ententes à long terme portant sur le vaccin Td avec quatre fabricants ; Bio Farma (P.T. Persero), Intervax, Biological E et Serum Institute of India Ltd. Les prix des vaccins de l'UNICEF sont accessibles via le lien suivant : https://www.unicef.org/supply/files/2018_03_01_Td.pdf

Exemple de valeur ajoutée : Coût marginal de l'augmentation du vaccin Td

Scenario basé sur une population totale du pays de 1 000 000 (un million) de personnes

* Différence de coût pour le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td estimée à l'aide d'un flacon de 10 doses au cours moyen par la division Approvisionnement de l'UNICEF.

- Femmes enceintes** (représentant environ 3 à 4 % d'une population), la population cible serait de 40 000 personnes.

Coût calculé pour le vaccin TT = 40 000 x 0,08 \$ = 3 200 \$

Coût calculé pour le vaccin Td = 40 000 x 0,10 \$ = 4 000 \$

Un coût supplémentaire de 800 \$ pour la protection contre les deux maladies sans changement programmatique.

- Femmes en âge de procréer** (ce qui représente environ 22 % d'une population), la population cible serait de 220 000 personnes.

Coût calculé pour le vaccin TT = 220 000 x 0,08 \$ = 17 600 \$

Coût calculé pour le vaccin Td = 220 000 x 0,10 \$ = 22 000 \$

Un coût supplémentaire de 4 400 \$ pour la protection contre les deux maladies sans changement programmatique .

Tableau 2 : Calendrier de vaccination avec le vaccin TT

Population cible	Calendrier de vaccination recommandé contre le tétanos et la diphtérie					Doses totales
Enfance	3 doses primaires de vaccins contenant de l'anatoxine tétanique (DTC) À partir de 6 semaines d'âge, 3 doses doivent être administrées avant 1 an avec des intervalles de 4 semaines au minimum entre les doses		3 doses de rappel			6
			12-23 mois	4-7 ans	9-15 ans	
Enfants > 1 an sans aucune vaccination antérieure ⁸⁻⁹	Vaccin DTC dès que possible	Vaccin DTC au moins 4 semaines après la première dose	Vaccin DTC au moins 6 mois plus tard	Au moins 1 an plus tard, vaccin DTC / Td	Au moins 1 an plus tard, vaccin DTC / Td	5

⁸ D'autres vaccins combinés contre le tétanos, comme le vaccin pentavalent, devraient figurer dans le calendrier de vaccination national.

⁹ Si ≥ 7 ans, utiliser uniquement un vaccin aP (vaccin acellulaire contre la coqueluche) ; si ≥ 4 ans, le vaccin Td est préféré et devrait uniquement être utilisé chez ceux de ≥ 7 ans.

Les adolescents et les adultes SANS aucune vaccination antérieure, y compris les femmes enceintes¹⁰	Vaccin Td le plus tôt possible	2e dose du vaccin Td au moins 4 semaines après la première dose	3e dose du vaccin Td au moins 6 mois plus tard	Vaccin Td de rappel au moins 1 an après	Vaccin Td de rappel au moins un an après	5
Femmes enceintes ayant reçu 3 doses du DTC au cours de l'enfance	Td dès que possible lors de la première grossesse	2nde dose de Td au moins 4 semaines après la première dose et 2 semaines avant la naissance	Td au moins 1 an plus tard, ou lors de la prochaine grossesse			6
Femmes enceintes ayant reçu 4 doses du DTC au cours de l'enfance	Td dès que possible lors de la première grossesse	Td au moins 1 an plus tard, ou lors de la prochaine grossesse				6
Activités de vaccination supplémentaires (SIA) dans les zones à haut risque pour les femmes en âge de procréer	Td en série 1	Td en série 2 (4 semaines après la 1ère série)	Td en série 3 au moins 6 mois après la 2e série	Td au moins 1 an plus tard, ou lors de la prochaine grossesse	Td au moins un an plus tard, ou lors de la grossesse suivante	5

Pourquoi le vaccin TT n'a-t-il pas encore été remplacé par le vaccin Td dans certains pays ?

- Pas encore une priorité et manque de sensibilisation :
 - La recommandation de l'OMS, à savoir le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td, n'a pas été suffisamment communiquée.
 - Le Groupe technique consultatif national pour la Vaccination (GTCV) n'a pas encore examiné les éléments de preuve et présenté les mesures justifiant le changement au ministère de la Santé.
 - Le ministère de la Santé n'est pas encore pleinement engagé parce que le remplacement par le vaccin Td n'est pas considéré comme une question urgente lorsqu'il n'y a apparemment pas de cas de diphtérie.
- Confusion avec le calendrier et les stratégies :
 - Certains pays administrent des doses de rappel de Td aux enfants plus âgés et aux adolescents, mais continuent d'administrer le vaccin TT aux adultes, en particulier les femmes enceintes.
 - Certains pays ont un programme mixte utilisant à la fois le vaccin TT et le vaccin Td pour les mêmes populations cibles, mais le type de vaccin utilisé varie géographiquement.
 - Certains pays utilisent le vaccin Td dans leur calendrier national de vaccination, mais utilisent le vaccin TT dans le cadre de leurs campagnes pour l'élimination du tétanos maternel et néonatal ou vice versa.
- Production et approvisionnement des vaccins :
 - Les partenaires (UNICEF, OMS et autres) qui conseillent et aident les pays en ce qui concerne leurs programmes de vaccination n'ont pas activement découragé l'achat de vaccins TT. Dans la région des Amériques, le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td fut en grande partie motivé par la décision du Fonds renouvelable de l'Organisation panaméricaine de la santé d'éliminer la disponibilité du vaccin TT.
 - La production locale de vaccins TT empêche le remplacement par le vaccin Td. Il semblerait que le fait que la production de vaccins TT soit peu rentable ait été mal compris.
 - Les pays qui assurent eux-mêmes l'approvisionnement en vaccins doivent être convaincus de la rentabilité de l'achat d'un vaccin qui est seulement légèrement plus cher, mais qui offre une protection contre deux maladies.

Action en six étapes pour remplacer le vaccin TT par le vaccin Td

¹⁰ Pour les femmes enceintes, la deuxième dose devrait être administrée au moins 2 semaines avant l'accouchement. Les doses 3-5 peuvent également être administrées lors de grossesses ultérieures.

1. **Organiser un processus d'examen et de prise de décisions** : Le ministère de la Santé, par le biais de son GTCV ou avec des partenaires, devrait organiser un processus d'examen de la situation actuelle et recommander officiellement le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td. Il convient de garder à l'esprit que la surveillance de la diphtérie peut être sous-optimale dans de nombreux pays et que la preuve nationale seule pourrait ne pas suffire. Une protection durable contre la diphtérie nécessite l'adoption d'une approche tout au long du processus de vaccination, y compris l'introduction de doses de rappel pour les enfants et les adolescents, et pour les adultes insuffisamment vaccinés ou n'ayant pas bénéficié des doses de rappel.
2. **Plan, budget et prévision** : Déterminer le meilleur moment pour mettre en place le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td et faire en sorte que le budget / les ressources financières soient disponibles pour couvrir toute augmentation des coûts marginaux (aussi bien pour le vaccin que les visites de vaccination supplémentaire des groupes plus âgés). Mettre à jour le Plan pluriannuel complet (PPAc) national pour la vaccination destiné à refléter les modifications. Pour les pays se procurant les vaccins par l'intermédiaire de l'UNICEF veiller à ce que leurs exigences soient incluses dans les prévisions annuelles de la division Approvisionnement de l'UNICEF, tout en indiquant le format préféré du vaccin Td.
3. **Revoir la documentation** : Réviser et diffuser le calendrier de vaccination national pour y inclure le vaccin Td. Mettre à jour les directives techniques nationales de vaccination selon les besoins et ajuster les dossiers à domicile et formulaires de déclaration / registres, etc. pour permettre l'utilisation du vaccin Td. Veiller à ce que la surveillance et le protocole pour la surveillance des effets indésirables soit mis à jour en conséquence.
4. **Former des professionnels de la santé** : Prévoir de former des professionnels de la santé sur le remplacement du vaccin TT par le vaccin Td et sur la nécessité d'une vaccination de rappel par le biais de prospectus d'information, de sessions de formation d'appoint et d'autres canaux. Ne pas oublier d'inclure les médecins du secteur privé dans ces efforts.
5. **Informé et sensibiliser** : Informer la population grâce à la mobilisation et à des activités de sensibilisation au sein de la communauté, mettant l'accent sur les avantages du remplacement du vaccin TT par le vaccin Td et l'importance de la vaccination tout au long de la vie.
6. **Approvisionnement en vaccins Td** :
 - a) En cas d'approvisionnement par l'intermédiaire de l'UNICEF, prendre contact avec le personnel local et présenter un plan sur 5 ans pour l'achat du vaccin Td.
 - b) En cas d'approvisionnement autonome, prendre contact avec les fabricants pour négocier le remplacement par le Td lors du prochain approvisionnement en vaccins.

Important :

À compter de janvier 2020, l'UNICEF ne financera plus le vaccin TT, et ne fournira plus de services d'approvisionnement pour l'administration du vaccin TT. L'UNICEF continuera uniquement de soutenir le vaccin Td, apportant son soutien aux programmes de vaccination maternelle.

POUR PLUS D'INFORMATIONS

Se référer à la note d'orientation et contacter :

Azhar Abid Raza, UNICEF New York; aaraza@unicef.org

Yalda Momeni, Division Approvisionnement de l'UNICEF, Copenhague; ymomeni@unicef.org

Tracey Goodman, OMS Geneva; goodmant@who.int

Organisation mondiale de la Santé
Programme élargi d'immunisation
20 avenue Appia, 1121 Genève 27
Suisse

vaccines@who.int

www.who.int

UNICEF
United Nations Plaza
New York, NY 10017
USA

immunization@unicef.org

www.unicef.org