

Optimisation des rappels vaccinaux contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (dT/dTp_a) chez l'adulte

La Commission fédérale pour les vaccinations (CFV) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) recommandent, pour les adultes de 25 à 64 ans à l'exception des personnes immunosupprimées, de prolonger l'intervalle entre les rappels de vaccination diphtérie (d) – tétanos (T) de 10 à 20 ans. Les rappels dT doivent donc être faits à 25, 45 et 65 ans puis, comme par le passé, tous les 10 ans.

Ils recommandent également d'administrer une dose unique de vaccin contre la coqueluche (p_a) à tous les adultes âgés de 25 à 29 ans, au moment du rappel dT, au moyen du vaccin combiné dTp_a. Cette recommandation s'applique en outre indépendamment de l'âge à tous les adultes et adolescents en contact régulier avec des nourrissons de moins de 6 mois (personnes à risque), s'ils n'ont pas été vaccinés contre cette maladie au cours des 10 années précédentes (maximum 1 dose adulte). Dans cette situation, la vaccination contre la coqueluche devrait être effectuée dès que possible. Le but est d'offrir une protection aux adultes et par conséquent de diminuer le risque d'infection chez les nourrissons.

1. INTRODUCTION

Depuis l'introduction de la vaccination contre la diphtérie (D/d) et le tétanos (T) et grâce à une couverture vaccinale élevée chez les enfants et les adolescents, ces deux maladies infectieuses sont bien contrôlées dans les pays industrialisés. Les stratégies de vaccination des adultes varient considérablement d'un pays à l'autre. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande pour la vaccination contre la diphtérie et le tétanos 5 doses avant l'âge de 15 ans et un rappel antitétanique unique chez l'adulte jeune. Dans les pays sans endémie de diphtérie, des rappels antidiphtériques tous les 10 ans seraient nécessaires pour maintenir une immunité à vie selon l'OMS [1, 2]. D'autres pays ont choisi depuis un certain temps une stratégie différente, sans conséquences négatives jusqu'à présent sur l'épidémiologie de ces maladies. La Nouvelle-Zélande recommande deux rappels dT, l'un à 45 ans et l'autre à 65 [3], d'autres pays n'en

recommandent aucun chez l'adulte (GB) [4] ou un seul à 50 ans (Australie) [5]. Ces pays conseillent toutefois des rappels plus fréquents pour les voyageurs qui se rendent dans une zone de haute endémie de diphtérie. La majorité des pays recommandent un rappel antitétanique en cas de blessure chez les personnes non ou incomplètement vaccinées.

La coqueluche est une maladie touchant les voies respiratoires, qui peut être grave surtout chez les nourrissons et qui, contrairement à la diphtérie et au tétanos, reste endémique dans la population suisse malgré la vaccination. Actuellement, la Suisse recommande 5 doses de vaccin anticoquelucheux avant l'âge de 7 ans, sans dose de rappel pour les adolescents et les adultes. Mais les données épidémiologiques de ces dernières années mettent en évidence que la fréquence de la coqueluche chez l'adulte est plus élevée que ce que l'on pensait, et différentes études ont montré que les nourrissons sont souvent infec-

tés par leurs parents. Pour ces raisons, la vaccination systématique des adultes est déjà recommandée dans les pays suivants: Allemagne, Autriche, Canada, France, Luxembourg et Etats-Unis.

Les recommandations relatives aux rappels dT/dTp_a chez l'adulte ont été revues en Suisse sur la base de ces nouvelles données et de l'évolution épidémiologique.

2. TÉTANOS ET DIPHTÉRIE

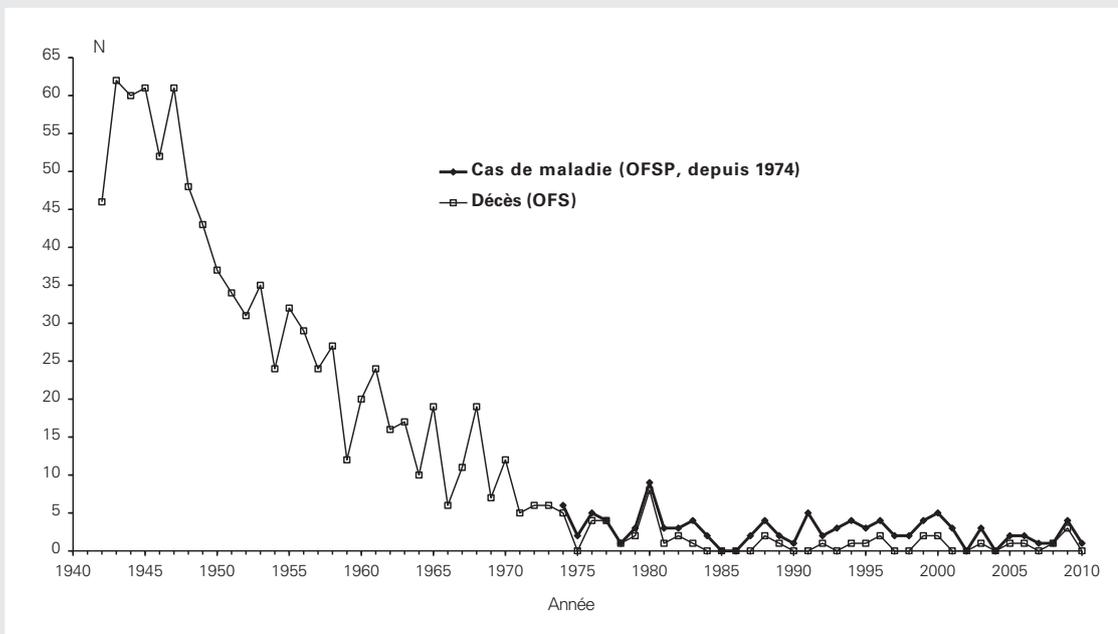
2.1 Epidémiologie du tétanos

La maladie est due à une toxine produite par une bactérie, *Clostridium tetani*, qui provoque initialement des symptômes grippaux, puis des crampes musculaires sévères au niveau du visage, du tronc et des membres. La létalité est élevée (20% à 50% dans les pays occidentaux) [6]. Depuis l'introduction du vaccin antitétanique et la vaccination régulière à partir de la seconde moitié des années 40, les déclarations de tétanos ont fortement diminué (cf. fig. 1): le nombre de décès est passé en moyenne de 54 par an dans les années 40 à moins d'1 par an. Ces 10 dernières années, au total 17 cas ont été recensés, dont 7 ont eu une issue mortelle (OFSP et OFS). Parmi les personnes atteintes, 94% étaient des femmes et 82% avaient plus de 60 ans. Pour les 13 personnes dont le statut vaccinal était connu, seules 4 étaient vaccinées et seulement partiellement. Une patiente de 45 ans avait reçu 4 doses dans l'enfance, puis n'avait plus fait de rappel. La situation est similaire dans d'autres pays où la couverture vaccinale chez les enfants est élevée [7-9].

2.2 Protection vaccinale contre le tétanos chez l'adulte

Une étude séro-épidémiologique menée en Finlande en 2000/2001 a montré que presque tous les adultes de 30 à 39 ans et la majorité des hommes de moins de 59 ans présentaient une concentration élevée d'anticorps antitoxine tétanique dans le sérum (≥ 1 UI/ml) [8], et que 76% des femmes de 40 à 49 ans avaient une concentration supérieure à 1 UI/ml. La Finlande recommande depuis 1989 un rappel dT tous les 10 ans chez l'adulte. Le

Figure 1
Tétanos: déclarations des cas de maladie (OFSP 1974-2010) et des décès (OFS 1942-2010)



statut vaccinal des participants à l'étude n'est pas connu.

Des études réalisées au Danemark dans les années 80 avaient montré qu'avec une concentration d'antitoxine tétanique supérieure à 1 UI/ml, on pouvait partir du principe que la protection vaccinale était assurée pendant 20 ans [10, 11]. Sur 196 personnes de 30 à 35 ans avec une vaccination documentée, 91 n'avaient reçu qu'une primovaccination avec 3 doses. 25 à 30 ans après le dernier vaccin, 72% d'entre elles présentaient encore une concentration d'anticorps antitoxine protectrice ($\geq 0,01$ UI/ml) [10]. Les 61 personnes, qui avaient reçu un rappel au cours des 0-23 années précédentes, étaient toutes protégées. Une étude de moins grande ampleur menée au Portugal a montré des résultats comparables [12]: les femmes de 30 à 49 ans qui avaient été vaccinées contre le tétanos avant l'âge de 10 ans étaient encore immunes 10 à 20 ans après le dernier vaccin (n=18). Ces femmes avaient reçu au préalable 4 à 7 doses.

Une autre étude danoise a montré que la durée de la protection vaccinale diminue avec l'âge, mais qu'elle peut persister encore plus de 10 ans même chez les seniors [11].

2.3 Hyperimmunisation et effets indésirables après des vaccinations antitétaniques répétées

On sait qu'une partie des personnes ayant reçu plusieurs vaccins antitétaniques à des intervalles brefs produisent un taux très élevé d'anticorps antitétaniques, phénomène appelé hyperimmunisation [13-16]. Dans les années 50 à 60 principalement, après des rappels antitétaniques parfois annuels, associés au traitement de blessures ordinaires, on a vu apparaître des effets indésirables locaux ou allergiques majeurs (érythème, douleurs et œdème étendus, phénomène d'Arthus) [15, 16]. Ces personnes présentaient soit un taux d'anticorps antitétaniques très élevé avant la vaccination, soit une élévation rapide et importante de ce taux après

la vaccination (2 à 160 UI/ml) [15-17]. C'est une des raisons pour laquelle on a recommandé un intervalle de 10 ans entre deux rappels antitétaniques.

Les études réalisées ces dernières années ont toutefois rarement mis en évidence des réactions d'hyperimmunisation à un vaccin antitétanique. Une étude rétrospective actuelle, portant sur des données tirées d'une étude américaine, la Vaccine Safety Datalink Study (groupe d'âge 9-25 ans), a montré que le risque d'effet indésirable local nécessitant une consultation médicale est globalement faible après un vaccin dT (3,6 cas/10 000 vaccinations), mais significativement plus élevé chez les personnes ayant reçu un rappel dans les 5 années précédentes (9,0 contre 3,1 incidents/10 000 vaccinations; ratio des taux d'incidence 2,9; IC 95%: 1,1 à 7,2) [18]. Le groupe d'âge 20-25 ans présentait, par rapport aux groupes plus jeunes, un risque plus élevé de réaction secondaire locale nécessitant une consultation médicale; le risque d'effets

indésirables graves, tels qu'un choc anaphylactique, n'était pas augmenté.

2.4. Épidémiologie de la diphtérie

La forme classique de la maladie due à la bactérie *Corynebacterium diphtheriae* commence par un mal de gorge, de la fièvre et des troubles de la déglutition. Apparaissent ensuite, un enrouement, une respiration sifflante et des «fausses membranes» dans le pharynx et sur les amygdales, susceptibles d'obturer les voies respiratoires et ainsi de mettre la vie en danger. Quelques souches de bactéries produisent la toxine diphtérique susceptible de provoquer des complications graves telles que myocardite, atteintes rénales et hépatiques ou paralysies. La létalité de la diphtérie est élevée, mais peut être réduite de 50% à 5-10% par l'administration d'antitoxine (si disponible).

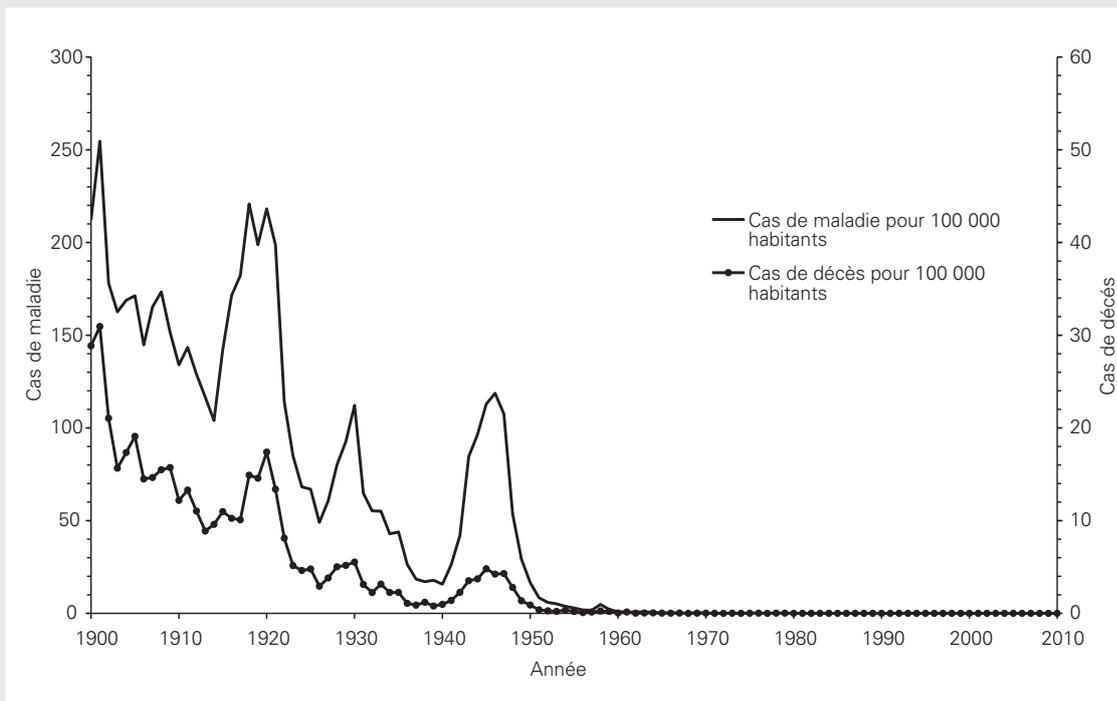
La figure 2 montre le recul impressionnant des cas de maladie et

de décès déclarés après l'introduction de la vaccination en 1930 et notamment après la vaccination systématique à partir de la fin des années 40. En Suisse, le dernier cas de diphtérie a été déclaré en 1983. Une évolution comparable s'observe dans tous les pays d'Europe de l'Ouest [19, 20]. Dans les années 90, les pays de l'ex-Union soviétique ont connu une importante épidémie, avec plus de 150 000 cas et env. 5000 décès [21-23]. 70% des malades avaient plus de 14 ans; la plupart avaient été vaccinés. Plusieurs raisons expliquent cette flambée: a) susceptibilité élevée chez les enfants (vaccins parfois insuffisamment actifs), b) adultes non protégés en raison de la baisse de l'immunité vaccinale, c) insuffisance des mesures de contrôle initiales, d) grands mouvements de population, e) instabilité socio-économique [21-23]. Malgré une proportion non négligeable d'adultes ne présentant pas de taux protecteurs contre la

diphtérie dans différents pays d'Europe de l'Ouest (cf. ch. 2.5), cette épidémie n'y a provoqué que de rares cas importés. Entre 1993 et 1996, 23 des 67 cas enregistrés dans l'Union européenne avaient un lien épidémiologique avec la flambée qui avait ravagé l'Europe de l'Est [24]. Ces cas n'ont pas entraîné de diffusion plus importante de la diphtérie en Europe de l'Ouest. Plusieurs explications sont possibles, notamment le fait que la valeur limite de laboratoire définie est supérieure à celle nécessaire à la protection et/ou que la capacité à générer rapidement une réponse immunitaire (mémoire immunologique) est plus importante [19]. Mais surtout, l'ampleur d'une épidémie est déterminée en premier lieu par la transmission de l'agent pathogène par les enfants, ce qui signifie que la susceptibilité de ces derniers constitue vraisemblablement un paramètre essentiel du potentiel épidémique [19].

Figure 2

Diphtérie: déclarations des cas de maladie et des décès par 100 000 habitants 1900-2010 (OFSP et OFS)



2.5 Protection vaccinale contre la diphtérie chez l'adulte

Une importante étude séro-épidémiologique réalisée de 1995 à 1998 dans 7 pays européens a montré que 14 à 50% des personnes de moins de 30 ans (les femmes plus souvent que les hommes) ne possédaient pas d'anticorps détectables contre la toxine diphtérique [19]. Dans cette étude, les rappels recommandés en Allemagne et en Italie ainsi qu'en Finlande depuis 1989 – tous les 10 ans pour les adultes – n'avaient aucun effet sur le profil d'anticorps. Dans les 4 autres pays (F, NL, S, GB), un rappel tous les 10 ans n'était recommandé que pour les voyageurs.

Dans une étude danoise menée en 1985 sur 237 recrues, 16% n'étaient plus protégées (<0,01 UI/ml; manque de protection contre le tétanos: 11%) et 41% présentaient des valeurs positives basses (0,01 à 0,09 UI/ml; pour tétanos: 26%) 20 ans après la primovaccination avec 4 doses à l'âge de 5, 6, 7 et 15 mois [25]. Après une vaccination de rappel, toutes les recrues étaient à nouveau protégées et 98% (41 sur 42) l'étaient encore 8 ans plus tard [26].

Dans une étude portugaise plus restreinte, portant sur 22 femmes de 30 à 49 ans qui avaient reçu leur primovaccination avant l'âge de 8 ans et reçu entre 2 et 7 doses [12], toutes les participantes ayant eu au moins 6 doses présentaient un taux d'anticorps protecteur (n=5), de même que 5 des 7 femmes ayant eu 5 doses. Toutes les femmes susceptibles avaient reçu la dernière dose au moins 25 ans auparavant (10 sur 22). Les 12 femmes protégées avaient reçu leur dernière dose entre 20 et 37 ans plus tôt.

2.6 Recommandations de vaccination antérieures et couvertures vaccinales contre le tétanos et la diphtérie en Suisse

A partir de la seconde moitié des années 40, les enfants ont été de plus en plus régulièrement vaccinés contre le tétanos et la diphtérie; il n'existe cependant pas de données plus précises sur la couverture vaccinale à cette époque. Actuellement, la Suisse recommande jusqu'à l'âge de 15 ans 6 doses contre la diphté-

rie et le tétanos (4 doses jusqu'au 2^e anniversaire, la 5^e dose entre 4 et 7 ans). La couverture vaccinale chez les enfants et les adolescents est présentée dans le tableau 1 (les données de l'OFSP pour 2010 sont encore provisoires): depuis un bon nombre d'années, elle est très haute pour les 3 premières doses et elle a augmenté pour la 4^e et la 5^e dans les classes d'âge correspondantes, atteignant 80 à 90%. Pour les personnes exerçant des professions particulièrement exposées, les rappels antitétaniques sont recommandés depuis 1964 au moins et les rappels dT tous les 10 ans depuis 1976 au moins. La couverture vaccinale des adultes (primovaccination et rappels dT à intervalles de 10 ans) n'est pas connue. A l'instar de la Suisse, la majorité des pays recommandent un rappel antitétanique en cas de blessure pour les personnes non ou incomplètement vaccinées.

2.7 Discussion/conclusion

La comparaison des stratégies vaccinales de différents pays montre que des rappels dT réguliers tous les 10 ans chez l'adulte n'ont pas de grande influence sur l'évolution épidémiologique de ces maladies. Les études confortent cette corrélation en montrant que la majorité des adultes qui ont été vaccinés dans l'enfance contre le tétanos présen-

tent encore une protection suffisante 20 ans après la dernière vaccination. Malgré la baisse des taux d'anticorps contre la diphtérie à l'âge adulte, cette maladie infectieuse n'a pas connu de nouvelle diffusion par des cas importés en Europe de l'Ouest. Les données disponibles et l'expérience d'autres pays montrent que, si la vaccination est complète dans l'enfance, des rappels contre la diphtérie et le tétanos tous les 10 ans chez l'adulte ne sont plus nécessaires et que l'intervalle peut être allongé à 20 ans. Par principe, seules des doses réellement nécessaires doivent être recommandées; par ailleurs, un nombre réduit de doses diminue le risque de réactions vaccinales locales dues à une hyperimmunisation, permettant certainement une meilleure acceptation de la vaccination. Pour ces raisons les recommandations sont modifiées pour les rappels dT chez l'adulte (voir recommandations).

3. COQUELUCHE

3.1 Clinique

La coqueluche est une maladie infectieuse aiguë des voies respiratoires, d'origine bactérienne. Le tableau clinique est particulièrement typique chez le jeune enfant [27]: toux persistante (durée médiane:

Tableau 1

Couverture vaccinale (en %) chez les enfants de 2, 8 et 16 ans contre la diphtérie (D), le tétanos (T) et la coqueluche (P), en Suisse de 1991 à 2010

2 ans						
	D3	D4	T3	T4	P3	P4
1991	95	71	93	71	89	
1998	94	72	93	72	88	68
1999-2003	95	84	96	84	93	81
2005-2007	95	84	96	85	94	84
2008-2010*	95	87	96	87	95	87
8 ans						
	D4	D5	T4	T5	P4	P5
1999-2003	93	60	93	60	61	19
2005-2007	94	78	95	78	90	71
2008-2010*	95	80	95	80	93	78
16 ans						
	D5	D6	T5	T6	P4	P5
1999-2003	82	51	82	52	13	3
2005-2007	88	63	88	64	33	8
2008-2010*	90	67	90	68	62	26

* Les données 2010 sont encore provisoires.

60 jours), quintes de toux (82%), reprise inspiratoire en «chant du coq» (79%), vomissements après la toux (53%), détresse respiratoire (14%) et cyanose (4%). Les complications, dont les principales sont la pneumonie (20 à 30% selon l'âge) et l'encéphalopathie (0,8%), touchent particulièrement les nourrissons, chez qui elles peuvent conduire à la défaillance cardiocirculatoire et au décès [27-29]. L'étude réalisée dans le cadre de la *Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU)* montre que, en moyenne, 32 enfants par an, nourrissons pour la plupart (89%; 79% <6 mois), ont dû être hospitalisés entre 2006 et 2010 [30]. En effet, même si la primovaccination est débutée aux âges recommandés (2, 4 et 6 mois), les nourrissons ne sont bien protégés qu'à partir de l'âge de 5 mois (c'est-à-dire 1 mois après la 2^e dose).

Les complications graves sont rares chez les adultes. Ceux-ci souffrent toutefois, dans de nombreux cas, d'une toux persistant plusieurs semaines, qui perturbe parfois consi-

dérablement le sommeil et les activités diurnes. De plus, ils représentent un risque infectieux pour les jeunes enfants et surtout pour les nourrissons. Plusieurs études portant sur la transmission intrafamiliale ont montré que 29 à 68% des cas index responsables de la contamination des nourrissons étaient des adultes [31]. Ce phénomène est confirmé par l'étude de la *SPSU*: parmi les cas hospitalisés dont la source infectieuse était connue (59%), 84% avaient été selon toute vraisemblance infectés par l'un des parents (51%) et/ou un membre de la fratrie (60%) [30]. Les données suisses sur la transmission de la coqueluche par les grands-parents manquent, mais des études internationales réalisées dans d'autres pays montrent qu'ils jouent également un rôle dans l'infection des nourrissons [32].

3.2 Epidémiologie

La vaccination contre la coqueluche, introduite dans les années 40, a fait chuter le nombre de cas de coque-

luche déclarés. Mais contrairement à la diphtérie et au tétanos, bien contrôlés, cette maladie reste fréquente en Suisse (cf. fig. 3). De 2006 à 2010, l'extrapolation donne une estimation de 4000 cas en moyenne annuelle. Selon les données obtenues dans le cadre du système de surveillance Sentinella, il y aurait eu 46 000 cas cliniques durant la dernière épidémie importante observée en Suisse, en 1994-1995 (fig. 3) [33, 34]. Depuis lors, l'incidence de la coqueluche a presque constamment régressé, avant que ne se dessine récemment une inversion de tendance. L'incidence se montait à 373 cas pour 100 000 habitants en 1994; elle a ensuite diminué jusqu'à un minimum de 40/100 000 en 2006, puis a augmenté jusqu'à 76/100 000 en 2010. De nombreuses études ont montré que la coqueluche est également relativement fréquente chez les adolescents et les adultes [35, 36]. En Suisse, l'âge médian des cas rapportés par les médecins généralistes et internistes de Sentinella

Figure 3
Nombre de cas cliniques de coqueluche déclarés par le système Sentinella pour 1000 consultations par mois, juin 1991 à août 2011 (données provisoires pour 2011) [34].

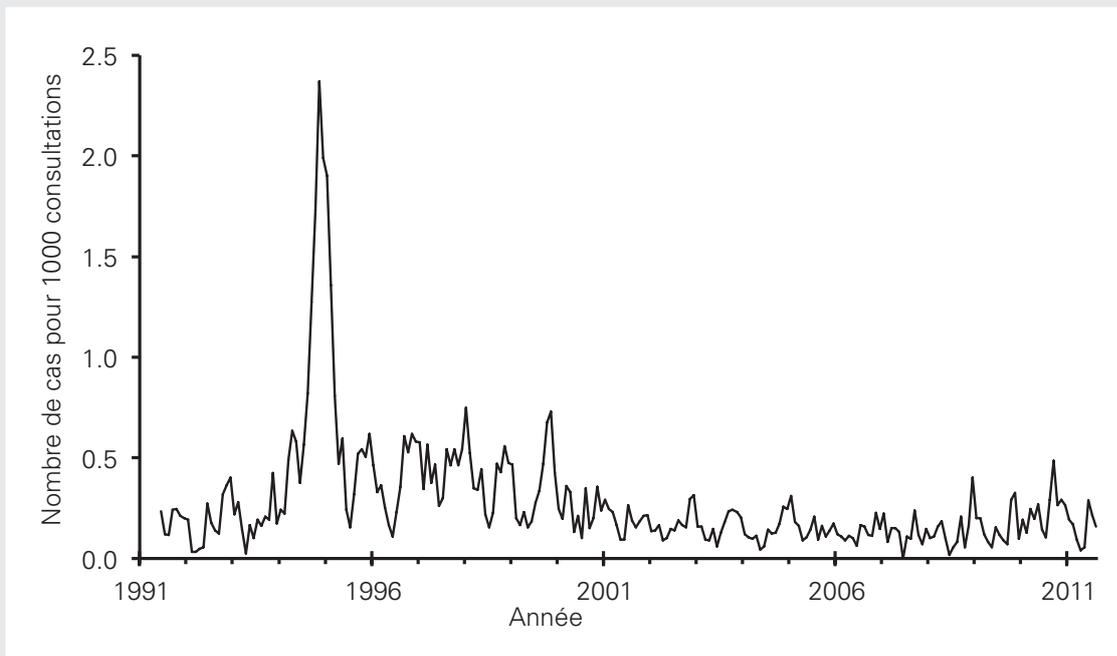
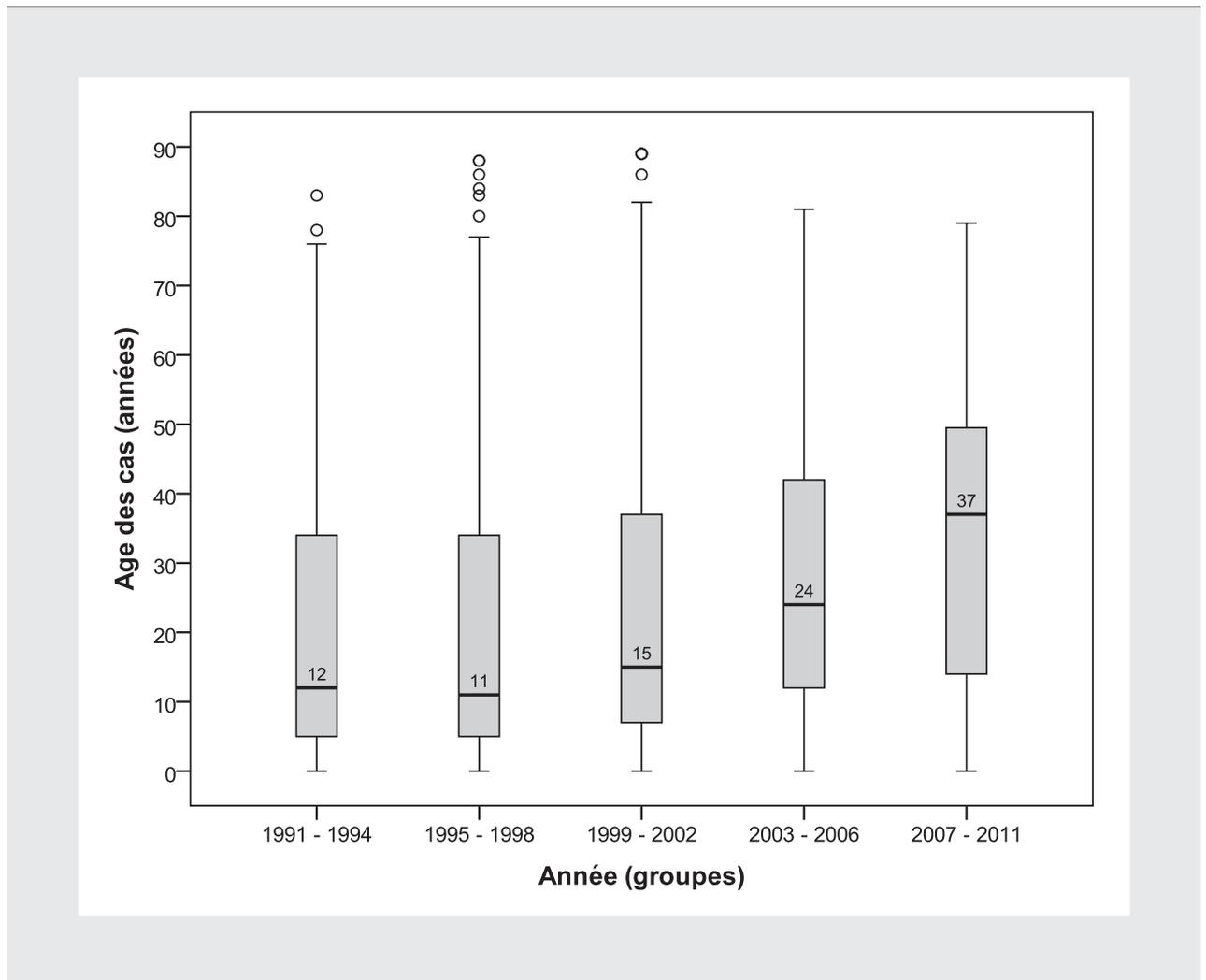


Figure 4
Evolution de l'âge médian (avec percentiles 25 et 75) des cas cliniques de coqueluche déclarés par les médecins généralistes et internistes Sentinella (données provisoires pour 2011).



est passé de 11-12 ans pour la période 1991-1998 à 37 ans en 2007-2011 (fig. 4). A l'inverse, l'âge médian des cas rapportés par les pédiatres avait tendance à diminuer (de 5 ans pour la période 1991-2002 à 3 ans pour la période 2007-2011).

Un net déplacement vers la droite de la courbe de distribution par âge de l'ensemble des cas rapportés a été observé ces dernières années. 27% des cas cliniques concernaient des adultes de plus de 20 ans de 2002 à 2006, 41% de 2007 à 2011. Pour cette dernière période, 29% des cas avaient même ≥ 40 ans. L'incidence moyenne de la coqueluche extrapolée à partir des cas Sentinella de 2007-2010 restait cependant maximale chez les enfants de

0 à 5 ans (311 cas pour 100 000 habitants), puis chez ceux de 6 à 15 ans (107/100 000). Au-delà de cet âge, elle variait assez peu: 38/100 000 chez les 16-20 ans, 25/100 000 chez les 21-40 ans et 32/100 000 chez les plus de 40 ans.

Ces dernières années (2008-2010), 45% des patients de 1 à 9 ans n'étaient pas du tout vaccinés. Parmi les patients de ≥ 20 ans, 28% n'étaient pas vaccinés, 38% avaient un statut vaccinal inconnu et 34% étaient vaccinés, dont 76% avec un nombre inconnu de doses.

3.3 Vaccination des adultes
L'immunogénicité et la sécurité
 des vaccins anticoquelucheux acellulaires pour les adultes sont bien

documentées dans de nombreuses études. Bien que ces vaccins contiennent une quantité réduite d'antigènes, une dose unique permet d'obtenir chez l'adulte des taux d'anticorps anticoquelucheux aussi élevés que chez l'enfant après l'administration de trois doses de vaccin pédiatrique provenant du même fabricant [37]. Par ailleurs, ils ne provoquent que peu d'effets indésirables et peuvent être utilisés pour la primovaccination anticoquelucheuse chez l'adulte [38]. Les effets indésirables locaux les plus fréquents sont, dans les jours qui suivent la vaccination, des douleurs (61-92%), une rougeur (21-33%) et une tuméfaction (17-28%) au niveau du site d'injection. Parmi les effets

indésirables systémiques, les patients citent le plus souvent les céphalées (19-37%; degré 3: 0-15%) et la fatigue (16-40%; degré 3: 0-8%) ainsi que, plus rarement, une fièvre élevée ($\geq 37,5^\circ$: 1,2-19,0%; $\geq 39^\circ\text{C}$: 0-1,6%). Aucun effet indésirable grave suite à la vaccination n'a été observé [37-43]. Selon quelques études, des vaccinations contre le tétanos répétées et/ou très rapprochées peuvent provoquer une augmentation des réactions inflammatoires locales jusqu'à une réaction d'hypersensibilité de degré 3 (cf. ch. 2.3). Dans la perspective d'éventuels rappels par un vaccin anticoquelucheux avec un vaccin combiné antitétanique, des études ont montré qu'un intervalle plus court (moins de 5 ans) entre une vaccination dT et une vaccination dT_{p_a} n'entraîne pas d'augmentation des effets indésirables locaux et systémiques.

selon certaines études, un intervalle de 2 ans entre les vaccinations chez les enfants et les adolescents [44-46] ou de 4 semaines chez les adultes [47, 48] n'influe pas sur le profil des effets indésirables.

Le profil des effets indésirables des vaccins combinés comprenant des composantes anticoquelucheuses n'est pas significativement différent de celui des vaccins dT conventionnels, et l'immunogénicité est identique pour la diphtérie et le tétanos [36, 38, 40, 41, 43, 49].

L'efficacité de la vaccination anticoquelucheuse chez les adolescents et les adultes (16-65 ans) a été analysée dans une étude randomisée en double aveugle de plus de 2 ans incluant 2784 participants; les résultats font état d'une efficacité de 92% (intervalle de confiance à

95%: 32 à 99%) [50]. La durée de la protection vaccinale n'est pas encore connue avec précision. Jusqu'à 5 ans après l'administration du dT_{p_a}, 95% des adultes vaccinés présentaient encore un taux d'anticorps protecteur contre dT et 85% d'entre eux avaient un taux d'anticorps contre la coqueluche plus élevé qu'avant la vaccination [51]. Au vu des données relatives à l'immunogénicité, la durée de protection est estimée à une dizaine d'années [39].

3.4 Recommandations actuelles de vaccination contre la coqueluche et couverture vaccinale en Suisse

Depuis 1996, on recommande 5 doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois et entre 15 et 24 mois, puis entre 4 et 7 ans. Une vaccination de rattrapage

Tableau 2
Vaccins disponibles en Suisse contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (éventuellement combinés à la poliomyélite) (décembre 2011)

Vaccin	Produit	Fabricant	Age ⁺	T (UI)	d(D) (UI)	Principes actifs			
						p(P) _a			
						PT (µg)	HAF (µg)	PRN (µg)	IPV type 1, 2, 3
Enfants ≥8 ans – adolescents – adultes									
T	Tetanol pur [®]	Novartis	≥2 m	≥40	–	–	–	–	–
dT	Td-pur [®]	Novartis	≥8 a	≥20	≥2	–	–	–	–
dT-IPV	Revaxis [®]	SPMSD	≥8 a	≥20	≥2	–	–	–	40, 8, 32*
	Td-Virelon [®]	Novartis	≥8 a	≥20	≥2	–	–	–	40, 8, 32*
dT _{p_a} (-IPV)	Boostrix [®]	GSK	≥8 a	≥20	≥2	8	8	2.5	–
	BoostrixPolio [®]		≥8 a	≥20	≥2	8	8	2.5	40, 8, 32*
Enfants <8 ans									
T	Tetanol pur [®]	Novartis	≥2 m	≥40	–	–	–	–	–
DT	Diphtheria-Tétanus adsorbed pediat	Provaccine	2m-8a	≥40	≥30	–	–	–	–
DTP _a -IPV	Infanrix [®] -DTP _a -IPV	GSK	2m-8a	≥40	≥30	25	25	8	40, 8, 32*
	Tetravac [®]	SPSMD	2m-8a	≥40	≥30	25	25	–	40, 8, 32*
DTP _a -IPV-Hib	Infanrix [®] -DTP _a -IPV+Hib	GSK	2m-8a	≥40	≥30	25	25	8	40, 8, 32*
	Pentavac [®]	SPSMD	2m-8a	≥40	≥30	25	25	–	40, 8, 32*
DTP _a -HB-IPV-Hib	Infanrix [®] -hexa	GSK	2m-8a	≥40	≥30	25	25	8	40, 8, 32*

⁺ Ages recommandés par la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV); T=toxôide du tétanos; d=dose réduite d'antigène de la diphtérie; IPV=virus poliomyélitique inactivé
_a=accellulaire, p=dose réduite d'antigènes de la coqueluche; PT=toxôide de la coqueluche, HAF=hémagglutinine filamenteuse, PRN=pertactine
 * en unité antigénique D; UI=unité internationale

est indiquée pour les adolescents (11-15 ans) qui n'ont pas reçu les 5 doses. La couverture vaccinale pour la 4^e et la 5^e dose de vaccin anticoquelucheux atteint actuellement, chez les enfants de 2 ans et ceux de 8 ans, le niveau de la couverture pour la diphtérie et le tétanos. Il subsiste des lacunes chez les jeunes de 16 ans, en particulier pour la 5^e dose ce qui indique que les vaccinations de rattrapage recommandées à cet âge ne sont pas encore suffisamment pratiquées (cf. tableau 1).

3.5 Conclusion

Malgré une couverture comparable, chez les nourrissons et les jeunes enfants, à celle du tétanos et de la diphtérie, la coqueluche est la maladie infectieuse évitable par la vaccination la plus fréquente en Suisse. Ces 10 dernières années, les données épidémiologiques ont mis en évidence que les adolescents et les adultes constituent un réservoir significatif de l'agent pathogène et jouent un rôle important dans sa transmission aux groupes cibles. Pour répondre efficacement à cette évolution épidémiologique – déplacement de la maladie vers l'âge adulte –, il est souhaitable de parvenir à une meilleure protection vaccinale des jeunes adultes, avant tout dans le but de réduire le risque d'infection chez les nourrissons, mais aussi pour protéger les adultes eux-mêmes d'une toux persistante pendant plusieurs semaines. Une dose unique de vaccin contre la coqueluche est recommandée pour les adultes au moyen d'un vaccin combiné dTp_a. Des études ont prouvé que l'efficacité contre la coqueluche

et la tolérance sont comparables à celles d'un vaccin dT, même lorsque l'intervalle entre deux vaccinations est court. La vaccination des adultes contre la coqueluche avec un vaccin combiné dTp_a peut être administrée 2 ans après le dernier vaccin T(d), ou déjà 4 semaines après la dernière dose T(d) lorsqu'existe une situation à risque pour les nourrissons <6 mois (contacts réguliers professionnels ou familiaux).

4. VACCINS POUR ADULTES CONTRE LA DIPHTÉRIE, LE TÉTANOS ET LA COQUELUCHE

En Suisse, différents vaccins combinés contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche sont autorisés pour les rappels chez l'adulte (cf. tableau 2). L'antigène utilisé pour la vaccination contre le tétanos et la diphtérie est la toxine inactivée par le formol. Les vaccins anticoquelucheux acellulaires, qui remplacent les vaccins cellulaires depuis 1996, contiennent des protéines bactériennes purifiées et inactivées, telles que la toxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse (une protéine de l'enveloppe) et la pertactine (une protéine de la membrane externe). Il existe un vaccin monovalent uniquement contre le tétanos; les seuls vaccins contre la diphtérie et la coqueluche commercialisés sont des vaccins combinés. Les vaccins pour adultes contiennent moins d'antigènes diphtériques et coquelucheux que ceux destinés aux enfants de moins de 8 ans. Tous les vaccins contiennent comme adjuvant de l'hydroxyde d'aluminium.

5. NOUVELLES RECOMMANDATIONS DE VACCINATION

Dans le but d'obtenir une protection efficace contre la diphtérie et le tétanos des adultes tout en évitant des doses de vaccin superflues, l'intervalle pour des rappels chez l'adulte est prolongé, passant de 10 à 20 ans entre les âges de 25 et 64 ans. A partir de 65 ans, l'intervalle des rappels est maintenu à 10 ans en raison de la persistance réduite des anticorps chez les personnes âgées.

Dans le but de protéger les adultes contre la coqueluche et ainsi de protéger les nourrissons des infections transmises par l'adulte, il est désormais recommandé d'administrer un rappel ou, le cas échéant, la primo-vaccination contre la coqueluche entre 25 et 29 ans (jusqu'au 30^e anniversaire). Le choix de cet âge repose sur la répartition par âge des femmes en Suisse au moment de la naissance de leur premier enfant. Etant donné l'absence de vaccin anticoquelucheux monovalent, on recommande chez les adultes une dose du vaccin combiné avec des composantes anticoquelucheuses (dTp_a) au lieu d'une vaccination dT (cf. tableau 3).

Une vaccination rapide et unique contre la coqueluche est recommandée chez les adultes et les adolescents qui sont ou seront régulièrement en contact professionnel ou familial avec des nourrissons de moins de 6 mois et qui n'ont pas été vaccinés contre cette maladie dans les 10 dernières années (maximum 1 dose adulte).

Tableau 3

Schéma vaccinal pour les rappels dT et dTp_a chez l'adulte en fonction de l'âge, des vaccins dT déjà administrés et de l'intervalle depuis la dernière dose de T.

Status vaccinal dT	De 16 à 24 ans Intervalle depuis la dernière dose de T:		De 25 à 29 ans ⁺ Intervalle depuis la dernière dose de T:		De 30 à 64 ans Intervalle depuis la dernière dose de T:		Age ≥65 ans Intervalle depuis la dernière dose de T:	
	<10 a.	≥10 a.	<2 a.	≥2 a.	<20 a.	≥20 a.	<10 a.	≥10 a.
Entièrement vacciné	0*	0*	0*	1× dTp _a	0*	1× dT*	0*	1× dT*
Partiellement vacciné (rattrapages)	1-3× dT*		1× dTp _a /0-2× dT		1-3× dT*		1-3× dT*	

⁺ jusqu'au 30^e anniversaire

* 1× dTp_a: en cas de contact régulier (professionnel ou familial) avec des nourrissons de moins de 6 mois en l'absence de vaccination p_a à l'âge adulte et si l'intervalle est de plus de 10 ans depuis le dernier vaccin p_a. Intervalle minimum depuis le dernier vaccin T: 4 semaines.

5.1 Vaccinations de base recommandées chez l'adulte

Les rappels contre la diphtérie et le tétanos sont recommandés chez l'adulte à 25, 45 et 65 ans (intervalle de 20 ans) puis, comme aujourd'hui, tous les 10 ans. Après une vaccination complète avec 6 doses dans l'enfance, **un rappel dT entre 16 et 24 ans n'est plus nécessaire**. Les vaccinations de rattrapage restent recommandées (cf. tableau 3).

Entre 25 et 29 ans, les adultes reçoivent, en même temps que le vaccin contre la diphtérie et le tétanos, une dose unique contre la coqueluche. Le dTp_a est utilisé à titre de rappel ou, le cas échéant, de primovaccination. L'intervalle minimum depuis le dernier vaccin antitétanique est de 2 ans (cf. tableau 3).

5.2 Vaccinations de rattrapage chez l'adulte

Le tableau 3 indique le schéma vaccinal dT et dTp_a en fonction de l'âge, des vaccins dT déjà administrés et de l'intervalle depuis la dernière dose de T. Il n'est pas recommandé d'effectuer de rattrapage de vaccination contre la coqueluche chez les adultes qui n'auraient pas été vaccinés entre 25 et 29 ans, tant qu'ils ne sont pas en contact régulier avec des nourrissons <6 mois (cf. ch. 5.3).

5.3 Vaccinations recommandées pour des groupes/situation à risque

a) Un rappel après un intervalle de moins de 20 ans peut être néces-

saire dans certaines conditions de **voyage à risque élevés** (par ex. région de haute endémie de diphtérie, accès limité aux soins), ces conditions étant à définir de cas en cas.

b) Patients immunosupprimés: les rappels dT sont toujours recommandés tous les 10 ans.

c) Contact régulier avec des nourrissons de moins de 6 mois

Lorsqu'il y a ou qu'il est prévu d'avoir des contacts réguliers, professionnels (système de santé, garde d'enfants extrafamiliale, travail dans des pays en développement ou dans des zones de catastrophe) ou familiaux (parents, fratrie ou grands-parents) avec des nourrissons de moins de 6 mois, une vaccination **unique** contre la coqueluche avec le vaccin dTp_a est recommandée quel que soit l'âge en l'absence de vaccination de base entre 25 et 29 ans. Cette vaccination est également recommandée chez les adolescents et les adultes de moins de 25 ans quand le dernier vaccin anticoquelucheux remonte à plus de 10 ans. Etant donné l'utilité d'une vaccination rapide, l'intervalle minimum depuis le dernier vaccin antitétanique est ramené à 4 semaines. Les futurs parents devraient être vaccinés si possible avant une grossesse ou au plus tard dans le postpartum immédiat.

La vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche au cours du 2^e ou du 3^e trimestre, déjà

recommandée aux Etats-Unis, n'est pas contre-indiquée: elle permet d'augmenter la protection immédiate du nouveau-né par transmission d'anticorps protecteurs.

d) Personnel de santé

Vaccinations de base, de rappels, et de rattrapages contre la diphtérie et le tétanos, ainsi qu'une unique vaccination de base contre la coqueluche sont identiques aux recommandations ci-dessus. L'intervalle minimum depuis le dernier vaccin antitétanique est de 2 ans; il est raccourci à 4 semaines si la vaccination contre la coqueluche est indiquée en cas d'activité professionnelle avec des nourrissons de moins de 6 mois. Etant donné l'expérience encore limitée avec la vaccination anticoquelucheuse chez l'adulte, des rappels réguliers ne sont pas recommandés pour l'instant.

5.4 Prophylaxie antitétanique lors de plaie (cf. tableau 4)

A partir de l'âge de 25 ans, l'intervalle entre les rappels en cas de blessure est également doublé, en fonction du type de blessure et du risque d'infection: un rappel dT/dTp_a est recommandé si le dernier vaccin remonte à plus de 20 ans pour une blessure superficielle à risque faible ou à plus de 10 ans pour une blessure à risque élevé. La prescription d'immunoglobulines est inchangée; elle n'est indiquée que chez les personnes non ou incomplètement vaccinées.

Tableau 4
Prophylaxie antitétanique lors de plaie

Statut vaccinal	Plaies propres, superficielles		Toutes les autres plaies ¹⁾	
	dT-/dTp _a -/dT-IPV/DTP _a -IPV ²⁾	Anti-T-IgG ³⁾	dT-/dTp _a -/dT-IPV/DTP _a -IPV ²⁾	Anti-T-IgG ³⁾
<3 doses/inconnu	oui	non	oui	oui
≥3 doses	oui/non ⁴⁾	non	oui/non ⁵⁾	non

¹⁾ Sont considérées comme «autres plaies» des plaies profondes et/ou souillées (contaminées avec de la poussière, de la terre, de la salive, des selles), des blessures par écrasement et perte de des tissus ou par pénétration de corps étrangers comme par ex. les blessures par balle, par piqûre, des morsures, des déchirures. Les brûlures ou engelures graves, les avortements septiques et les nécroses tissulaires font également partie des plaies à risque de tétanos.

²⁾ Administration d'un vaccin combiné avec la diphtérie. Chez les enfants de moins de 8 ans, administration d'une combinaison avec un dosage antidiphtérique enfant (D), une composante coqueluche (P_a) et une composante polio (IPV). Chez les enfants de 8 à 15 ans et les adultes de 25 à 29 ans, l'administration d'une dose de dTp_a peut également être indiquée.

³⁾ Anti-T-IgG: immunoglobulines antitétaniques.

⁴⁾ Rappel avec dT(p_a) si la dernière dose de dT remonte à ≥10 ans (<25 ans et ≥65 ans) ou à ≥20 ans (de 25 à 64 ans).

⁵⁾ Rappel avec dT(p_a) si la dernière dose de dT remonte à ≥5 ans (<25 ans et ≥65 ans) ou à ≥10 ans (de 25 à 64 ans).

6. PRISE EN CHARGE

Le coût des rappels et de la primo-vaccination dT/dTp_a chez l'adulte est remboursé par l'assurance obligatoire des soins. Les vaccinations supplémentaires, indiquées lors de voyages à l'étranger, sont à la charge du voyageur, mais parfois prises en charge par les assurances complémentaires. ■

Office fédéral de la santé publique
Commission fédérale pour les vaccinations

Informations supplémentaires

Office fédéral de la santé publique
Division maladies transmissibles
Téléphone 031 323 87 06

Bibliographie

1. Organisation mondiale de la santé publique (OMS). Vaccin antitétanique. Notes de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antitétaniques. REH 2006; 20: 198-208.
2. Organisation mondiale de la santé publique (OMS). Vaccin antidiphthérique. Note d'information de l'OMS. REH 2006; 3: 24-32.
3. New Zealand Ministry of Health. Immunisation Handbook 2011; <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmhm/immunisation-handbook-2011?Open>.
4. Department of Health (UK). Immunisation against infectious diseases The Green Book 2006; http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917.
5. Department of Health and Aging (Au). The Australian Immunisation Handbook 9th Edition 2008.
6. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Le tétanos en Suisse de 1974 à 2007. Bull OFSP 2009; 41: 761-5.
7. Bracebridge S, Crowcroft N, White J. Tetanus immunisation policy in England and Wales – an overview of the literature. Commun Dis Public Health 2004; 7: 283-6.
8. Olander RM, Auranen K, Harkanen T, Leino T. High tetanus and diphtheria antitoxin concentrations in Finnish adults-Time for new booster recommendations? Vaccine 2009; 27: 5295-8.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus surveillance – United States, 2001-2008. MMWR 2011; 60: 365-9.
10. Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C 1986; 94: 77-82.
11. Simonsen O, Bentzon MW, Kjeldsen K, Venborg HA, Heron I. Evaluation of vaccination requirements to secure continuous antitoxin immunity to tetanus. Vaccine 1987; 5: 115-22.
12. Goncalves G, Santos MA, Frade JG, Cunha JS. 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.
13. Gentili G, D'Amelio R, Wirz M, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in Italians born after the introduction of mandatory vaccination of children with tetanus toxoid in 1968. Infection 1993; 21: 80-2.
14. Wirz M, Gentili G, Rosmini F, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in a national sample of 18-26 year old immune subjects in Italy. Vaccine 1987; 5: 211-4.
15. Peebles TC, Levine L, Eldred MC, Edsall G. Tetanus-toxoid emergency boosters: a reappraisal. N Engl J Med 1969; 280: 575-81.
16. Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. JAMA 1967; 202: 111-3.
17. Wassilak S, Roper MR, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5 ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2008: p. 805-40.
18. Jackson LA, Yu O, Belongia EA, et al. Frequency of medically attended adverse events following tetanus and diphtheria toxoid vaccine in adolescents and young adults: a Vaccine Safety Datalink study. BMC Infect Dis 2009; 9: 165.
19. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. Epidemiol Infect 2000; 125: 113-25.
20. World Health Organization. Data, statistics and graphics by subject 2011; http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/tsincidencette.htm.
21. Dittmann S, Wharton M, Vitek C, et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the Former Union of Soviet Socialist Republics: lessons learned. J Infect Dis 2000; 181 Suppl 1: S10-S22.
22. Hardy IR, Dittmann S, Sutter RW. Current situation and control strategies for resurgence of diphtheria in newly independent states of the former Soviet Union. Lancet 1996; 347: 1739-44.
23. Vitek C, Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease. Emerging infectious diseases 1999; 4: 1-15.
24. Bulletins européen sur les maladies transmissibles. La diphtérie dans les années 1990 – possédons-nous toutes les réponses? Eurosurveillance 1997; 2: 59-68.
25. Simonsen O, Klaerke M, Klaerke A, et al. Revaccination of adults against diphtheria. II: Combined diphtheria and tetanus revaccination with different doses of diphtheria toxoid 20 years after primary vaccination. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand C 1986; 94: 219-25.
26. Simonsen O, Kristiansen M, Aggerbeck H, Hau C, Heron I. Fall-off in immunity following diphtheria revaccination – an 8 year follow-up study. APMIS 1996; 104: 921-5.
27. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. Pediatrics 1997; 100: E10.
28. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? Pediatrics 2003; 112: 1274-8.
29. SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. Arch Dis Child 2007; 92: 970-5.
30. Rapport annuel SPSU 2011.
31. Heininger U. Update on pertussis in children. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8: 163-73.
32. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 293-9.
33. Wymann MN, Richard JL, Vidondo B, Heininger U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland, 1991-2006. Vaccine 2011; 29: 2058-65.
34. Office fédéral de la santé publique (OFSP). La coqueluche – Déclaration Sentinelles juin 1991-août 2011. Bull OFSP 2011; in press.
35. von König CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis 2002; 2: 744-50.
36. Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults – Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. Expert Opin Biol Ther 2006; 6: 685-97.
37. Blatter M, Friedland LR, Weston WM, Li P, Howe B. Immunogenicity and safety of a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and three-component acellular pertussis vaccine in adults 19-64 years of age. Vaccine 2008; 27: 765-72.
38. Theeten H, Rumke H, Hoppener FJ, et al. Primary vaccination of adults with reduced antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis or dTpa-inactivated poliovirus vaccines compared to diphtheria-tetanus-toxoid vaccines. Curr Med Res Opin 2011; 23: 2729-39.
39. Booy R, Van der Meeren O, Ng SP, Celzo F, Ramakrishnan G, Jacquet JM. A decennial booster dose of reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine (Boostrix) is

- immunogenic and well tolerated in adults. *Vaccine* 2010; 29: 45-50.
40. Grimpel E, von Sonnenburg F, Sanger R, Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM. Combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* 2005; 23: 3657-67.
41. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (DTpa and pa) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. *Vaccine* 2000; 19: 628-36.
42. Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine* 2004; 22: 305-8.
43. VanderWielen M, VanDamme P, Joossens E, Francois G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus- acellular pertussis (DTpa) vaccine in adults. *Vaccine* 2000; 18: 2075-82.
44. David ST, Hemsley MC, Pasquali PE, Larke B, Buxton JA, Lior LY. Enhanced surveillance for adverse events following immunization: Two years of dTap catch-up among high school students in Yukon, Canada (2004, 2005). *Can J Public Health* 2006; 97: 465-9.
45. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 195-200.
46. Knuf M, Vetter V, Celzo F, Ramakrishnan G, Van der Meeren O, Jacquet JM. Repeated administration of a reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and poliomyelitis vaccine (dTpa-IPV; Boostrix IPV). *Hum Vaccin* 2010; 6: 554-61.
47. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène de France. Selection maladies transmissibles. Relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche (séance du 24 mars 2006). http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_24_mars_2006_relatif_a_la_reduction_du_delai_entre_deux_vaccinations_diphtherie_tetanos_poliomyelite_lors_de_la_survenue_d_un_ou_plusieurs_cas_de_coqueluche-2.pdf.
48. Beytout J, Launay O, Guiso N, et al. Safety of Tdap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. *Hum Vaccin* 2009; 5: 315-21.
49. McIntyre PB, Turnbull FM, Egan AM, Burgess MA, Wolter JM, Schuerman LM. High levels of antibody in adults three years after vaccination with a reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2004; 23: 380-5.
50. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-63.
51. McIntyre PB, Burgess MA, Egan A, Schuerman L, Hoet B. Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, Tetanus and pertussis vaccine: immunogenicity 5 years post-vaccination. *Vaccine* 2009; 27: 1062-6.