

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Couverture vaccinale des enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire
majeur au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 novembre 2024 à 18h
à la salle des thèses n°3 du Pôle Formation
par Lauriane DUPRAT

JURY

Président :
Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :
Madame le Docteur Karine MENTION
Madame le Docteur Franelle COCATRIX

Directeur de thèse :
Madame le Docteur Mélissa BARBATI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation à la mise sur le marché
AVC	Accident vasculaire aigu
BCG	(Vaccin) bilié de Calmette et Guérin
Ca	(Vaccin contre) Coqueluche
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRDN	Centre Régional de Dépistage Néonatal
CV	Couverture vaccinale
CVO	Crise vaso-occlusive
DMP	Dossier médical partagé
DROM	Départements et régions d'Outre-mer
DTP	(Vaccin contre) Diphtérie – tétanos – poliomyélite
EFS	Etablissement Français du sang
EUA	Etats-Unis d'Amérique
HAS	Haute Autorité de Santé
HiB	(Vaccin contre) Haemophilus influenzae B
HLA	Human Leukocyte Antigen (antigène des leucocytes humains)
IDE	Infirmier(ère)s diplômé(e)s d'état
MCGRE	Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythropoïèse
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MenACWY ou ACYW	(Vaccin contre) Méningocoque types A, C, W et Y
MenB	(Vaccin contre) Méningocoque type B
MenC	(Vaccin contre) Méningocoque type C
OMS	Organisation mondiale de la santé
P23	(Vaccin contre) Pneumocoque polysidique à 23 valences
P7-10-13	(Vaccin contre) Pneumocoque conjugué à 7 ou 10 ou 13 valences

PAI	Projets d'Accueil Individualisé
PEV	Programme Elargi de Vaccination
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de concertation Pluridisciplinaire
ROR	(Vaccin contre) Rougeole – Oreillons – Rubéole
SDM	Syndrome drépanocytaire majeur
STA	Syndrome thoracique aigu
VHA	(Vaccin contre) Virus de l'hépatite A
VHB	(Vaccin contre) Virus de l'hépatite B
VRS	Virus respiratoire syncytial

Sommaire

Avertissement.....	1
Remerciements	2
Sigles.....	9
Sommaire	11
Introduction.....	15
1 Drépanocytose et syndrome drépanocytaire majeur	15
1.1 Généralités et définitions	15
1.1.1 A la base, les hématies et l'hémoglobine saine.....	15
1.1.2 La drépanocytose et le syndrome drépanocytaire majeur.....	16
1.2 Physiopathologie à l'échelle moléculaire et cellulaire.....	17
1.3 Manifestations cliniques	19
1.3.1 Anémie hémolytique.....	19
1.3.2 Phénomènes vaso-occlusifs et vasculaires.....	20
1.3.3 Susceptibilité aux infections bactériennes.....	22
1.3.4 Autres complications chroniques.....	23
1.4 Dépistage et confirmation diagnostique	23
1.5 Epidémiologie.....	25
1.5.1 Dans le monde	25
1.5.2 En France.....	26
1.5.3 En région Hauts-de-France	28
1.6 Traitements et prise en charge.....	28
1.6.1 Prises en charges spécifiques des événements aigus et des complications chroniques	28

1.6.2	Traitements chroniques et curatifs	29
1.6.3	Prise en charge sociale et psychologique	30
2	Organisation de la prévention en France.....	31
2.1	Antibioprophylaxie	31
2.2	Vaccinations	31
2.3	Conseils hygiéno-diététiques	32
2.4	Parcours de soin, intervenants et outils de suivi.....	33
2.5	Surveillance active et dépistage des complications.....	34
2.6	Information du patient et éducation thérapeutique	35
3	Enjeux de la prise en charge et objectif de thèse	35
	Matériel et méthodes	38
1	Design de l'étude.....	38
2	Population étudiée.....	38
2.1	Critères d'inclusion	38
2.2	Critères d'exclusion	38
3	Méthode de recueil de données	39
4	Variables recueillies.....	39
5	Traitement des données.....	40
5.1	Définition du statut vaccinal.....	40
5.1.1	Définition de retard vaccinal	41
5.1.2	Définition de rattrapage vaccinal	44
5.1.3	Prise en compte des modifications de recommandations vaccinales au cours de l'étude	45
5.2	Critères de jugement	46
5.2.1	Critère de jugement principal	46
5.2.2	Critères de jugement secondaires.....	47

5.3	Analyse statistique	48
6	Cadre réglementaire et éthique	49
7	Déclaration de conflit d'intérêt	49
	Résultats.....	50
1	Caractéristiques générales de la population.....	50
2	Analyse descriptive de la couverture vaccinale	50
2.1	Couverture vaccinale selon le type de calendrier vaccinal	50
2.2	Couverture vaccinale entre 0 et 3 ans.....	51
2.3	Couverture vaccinale contre chaque pathogène	52
3	Comparaison des couvertures vaccinales	54
3.1	Comparaison à la couverture vaccinale nationale	54
3.2	Comparaison aux objectifs de santé publique	58
	Discussion	60
1	Résultats principaux	60
2	Forces et limites de l'étude.....	61
3	Analyse et comparaison à la littérature.....	62
4	Pistes pour l'amélioration de la pratique vaccinale en France et au CHU de Lille	69
4.1	Lutte contre la vaccinosceptie	69
4.1.1	Un phénomène majoré en France.....	69
4.1.2	Adaptation des politiques de santé publique	70
4.1.3	Lutte contre la désinformation	71
4.1.4	Informers les patients.....	72
4.1.5	Formation des professionnels de santé	73
4.2	Réorganisation du réseau de soins autour des patients	74
4.2.1	Fluidifier la communication entre l'hôpital et la médecine de ville	75

4.2.2	Implication d'autres professionnels de santé.....	76
4.2.3	Faciliter l'accès aux soins pour les patients	76
4.2.4	Simplification du parcours de soins pour les patients.....	76
4.3	Pour compléter ce travail.....	77
Conclusion.....		78
Liste des tables.....		79
Liste des figures		80
Références		81
Annexes.....		90

Introduction

1 Drépanocytose et syndrome drépanocytaire majeur

1.1 Généralités et définitions

1.1.1 A la base, les hématies et l'hémoglobine saine

Les hématies, ou globules rouges, sont des cellules sanguines spécialisées dans le transport de l'oxygène du poumon vers les tissus et participent à l'élimination du dioxyde de carbone. Afin d'assurer cette fonction, ces cellules de forme biconcave contiennent des protéines d'hémoglobine et possèdent des propriétés de déformabilité et de viscosité leur permettant de passer jusque dans les plus petits capillaires sanguins (1).

Structurellement, l'hémoglobine est une molécule quaternaire composée de deux paires de chaînes de globine. Chaque chaîne est liée à une molécule d'hème et à un atome de fer, permettant à l'oxygène de se fixer de façon réversible.

Il existe principalement quatre types de chaînes de globine : alpha, bêta, gamma et delta. La synthèse des chaînes alpha est contrôlée par un gène situé sur le chromosome 16, tandis que les autres types de chaînes sont régulés par des gènes situés sur le chromosome 11.

Les différentes molécules d'hémoglobine se forment par l'association d'une paire de chaînes alpha avec une autre paire de chaînes de globine. Ainsi, les trois combinaisons majoritaires sont : l'hémoglobine A1 ($\alpha_2 \beta_2$), l'hémoglobine A2 ($\alpha_2 \delta_2$) et l'hémoglobine F ($\alpha_2 \gamma_2$) (2).

Les proportions de chaque hémoglobine dans le sang varient en fonction du stade de développement de l'individu. L'hémoglobine F est prédominante au stade fœtal. Puis, environ deux mois après la naissance, l'hémoglobine A1 devient progressivement majoritaire et à partir de l'âge d'un an, la répartition de l'hémoglobine est d'environ 95% pour l'hémoglobine A1, moins de 2,5% pour l'hémoglobine A2 et moins de 1,4% pour l'hémoglobine F (3).

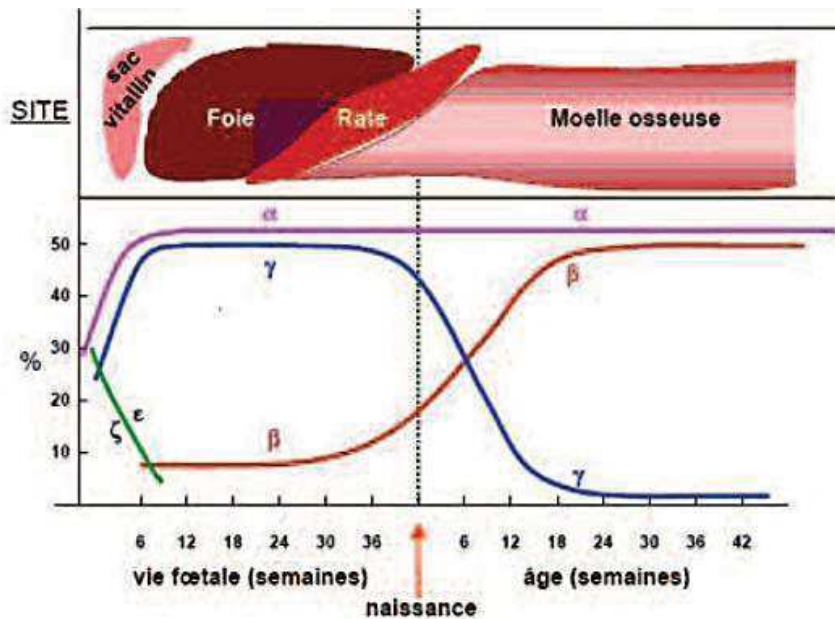


Figure 1. Expression de l'hémoglobine en fonction du stade de développement (1)

1.1.2 La drépanocytose et le syndrome drépanocytaire majeur

La drépanocytose est une maladie génétique qui touche l'hémoglobine. Elle est classée parmi les hémoglobinopathies qualitatives, c'est-à-dire qui affectent la qualité de l'hémoglobine et non la quantité (1,2).

Elle est causée par une mutation du sixième codon du gène de la globine bêta situé sur le chromosome 11 où une thymidine remplace une adénine, provoquant la substitution de l'acide glutamique par une valine (4). Les chaînes de globine bêta ainsi mutées se combinent avec les globines alpha pour former des molécules d'hémoglobine S ($\alpha_2 \beta_2^s$), dont la structure diffère de celle de l'hémoglobine A1 en situation d'hypoxie et est responsable des manifestations cliniques de la maladie qui seront détaillées plus bas.

La transmission de cette mutation est selon le modèle mendélien autosomique récessif (5). Les individus qui héritent de leurs parents de deux allèles mutés S sont homozygotes SS et présentent les symptômes de la maladie. Ceux qui héritent d'un allèle A et d'un allèle S sont hétérozygotes AS et sont porteurs sains d'un trait drépanocytaire sans présenter les symptômes de la maladie, mais ils peuvent transmettre la mutation à leur descendance.

Des combinaisons hétérozygotes avec d'autres hémoglobinopathies, tant qualitatives que quantitatives, existent également. Principalement : la combinaison hétérozygote d'un allèle S et un allèle C muté est connu sous le nom d'hétérozygote composite SC, et l'association d'un trait drépanocytaire avec une thalassémie est appelée hétérozygote drépano-thalassémique ($S\beta^0$ et $S\beta^+$ thalassémiques). D'autres sont plus rares : les combinaisons avec les hémoglobines E, O Arab, D Punjab, Lepore, S Antilles ou S Oman (6). Ces formes hybrides entraînent aussi une manifestation symptomatique de la maladie.

La dénomination « syndrome drépanocytaire majeur » (SDM) regroupe tous les génotypes qui mènent à l'expression de la maladie, incluant ainsi les homozygotes SS, les hétérozygotes composites SC, les hétérozygotes drépano-thalassémiques et autres formes plus rares.

1.2 Physiopathologie à l'échelle moléculaire et cellulaire

L'hémoglobine S possède des propriétés différentes de l'hémoglobine A saine. En condition d'hypoxie (diminution de la concentration d'oxygène dans le sang), les molécules d'hémoglobine S vont se polymériser et déformer le globule rouge qu'elles composent. Celui-ci, devenu drépanocyte, prend alors la forme caractéristique d'une faucille, plus fragile et moins compliant qu'un globule rouge sain (4,7).

De cette falciformation découlent les trois grandes entités de manifestations cliniques du syndrome drépanocytaire majeur avec une variabilité interindividuelle :

- Une anémie hémolytique chronique est présente à cause de la fragilité des drépanocytes et leur durée de vie moindre (7). Cette anémie peut s'aggraver lors d'épisodes aigus dont les causes sont multiples.
- Des phénomènes vaso-occlusifs ont lieu à cause du blocage de la microcirculation par les drépanocytes rigides et leur propriété d'adhérence à l'endothélium. Ces épisodes sont exacerbés par plusieurs mécanismes. D'une part, l'hémoglobine S libérée lors de l'hémolyse possède une forte affinité pour le monoxyde d'azote circulant dans le sang, réduisant sa biodisponibilité pour les vaisseaux sanguins et entraînant ainsi une diminution de leur capacité de vasodilatation (7). D'autre part, une hyperviscosité sanguine se développe, en raison de l'activation de molécules d'adhérence endothéliales telles que la P-

sélectine par l'hème libre issue de l'hémolyse (8), ou encore l'activation des autres cellules sanguines (neutrophiles, monocytes, plaquettes et réticulocytes) qui majorent l'adhérence avec l'endothélium (7). En plus de cette vaso-occlusion aiguë, c'est une véritable vasculopathie globale qui s'installe.

- Enfin, une sensibilité accrue aux infections bactériennes d'origine multifactorielle est observée. La drépanocytose est en effet la principale cause d'hyposplénisme ou d'asplénie fonctionnelle dans le monde, pouvant apparaître dès l'âge de 2-3 mois. Or, la rate joue un rôle crucial dans le recyclage des globules rouges sénescents et dans la réponse immunitaire, tant innée qu'adaptative, en particulier contre les germes encapsulés, grâce aux macrophages spécialisés et aux lymphocytes T et B qu'elle contient. En raison de l'hémolyse chronique des drépanocytes et des épisodes répétés de vaso-occlusion au niveau de la rate qui possède les capillaires les plus fins de l'organisme, on y observe une atrophie et une perte précoce de sa fonction notamment immunitaire (9). De plus, chez les patients drépanocytaires, on observe un défaut d'activation de la voie du complément et de l'opsonisation, ainsi qu'une altération de l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes T (10). Par ailleurs, certaines variations génétiques sur des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, notamment dans le système HLA, plus fréquentes dans la population drépanocytaire, ont également été identifiées comme des facteurs prédisposant aux infections (10,11). En outre, une carence en zinc pourrait jouer un rôle (10,12). Enfin, un état pro-inflammatoire chronique, conséquence des mécanismes susmentionnés, se manifeste avec une hyperleucocytose et une thrombocytose chroniques (13,14).

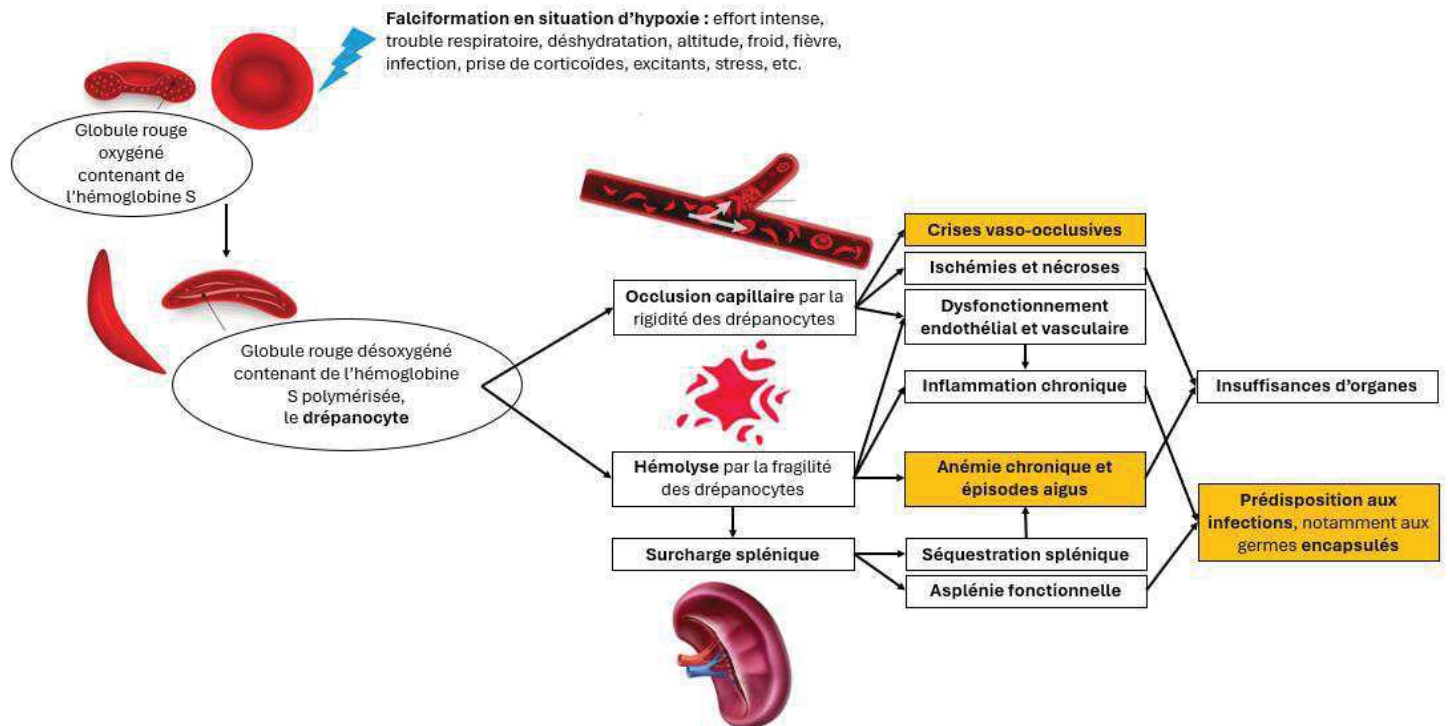


Figure 2 Physiopathologie simplifiée du syndrome drépanocytaire majeur (schéma réalisé à partir d'images libres de droits)

1.3 Manifestations cliniques

Les premières manifestations cliniques de la maladie ont lieu après quelques mois de vie, au moment où l'hémoglobine S devient majoritaire par rapport à l'hémoglobine F (4).

1.3.1 Anémie hémolytique

Les globules rouges composés d'hémoglobine S ont une durée de vie estimée à une vingtaine de jours (contre 120 jours pour un globule rouge sain). Les patients présentent donc une hémolyse chronique responsable d'une anémie (7). Celle-ci constitue la deuxième cause de mortalité durant l'enfance (15).

A l'état de base, le taux d'hémoglobine est d'environ $8,1 \pm 1,3$ g/dL chez les patients de génotype SS et $S\beta^0$ thalassémiques et de 11,5 g/dL chez les patients de génotype SC (7).

Cette anémie est globalement bien tolérée du fait de sa chronicité, excepté en cas d'acutisation où une pâleur, ictère, fatigue, tachycardie, urines foncées et altération de l'état général peuvent apparaître.

L'aggravation aiguë est caractérisée par la diminution d'au moins 2 g/dL du taux d'hémoglobine de base. Les causes peuvent être multiples : séquestration splénique ou hépatique, infection par l'érythro-parvovirus B19, hyperhémolyse sur syndrome inflammatoire (lors d'infections sévères sous-jacentes, par exemple), accès palustre, accident transfusionnel, carence en fer ou en vitamines B9 ou B12, crises douloureuses vaso-occlusives (CVO), effet secondaire de l'hydroxyurée, anémie hémolytique auto-immune, insuffisance rénale, déficits enzymatiques associés (comme la G6PD), nécrose médullaire ou encore hémorragie (16).

1.3.2 Phénomènes vaso-occlusifs et vasculaires

1.3.2.1 Crises vaso-occlusives

En situation aiguë, ces phénomènes se traduisent par des crises douloureuses vaso-occlusives (CVO). Elles représentent la manifestation la plus fréquente du SDM et sont responsables de plus de 90 % des admissions aux services d'urgence (13,16).

Les CVO peuvent être déclenchées par des variations de température, la déshydratation, l'hypoxémie, l'acidose, les efforts physiques, la fièvre, le stress et les émotions. Elles peuvent également avoir une origine iatrogène, notamment en lien avec une intervention chirurgicale ou la prise de corticostéroïdes (13,16).

En fonction de l'âge et de la localisation, plusieurs formes cliniques sont observées, bien qu'elles puissent affecter l'ensemble du corps. Chez le nourrisson ou le jeune enfant, les CVO peuvent se manifester sous la forme d'un syndrome pied-main ou dactylite, caractérisé par un œdème douloureux au niveau du dos des mains et des pieds, s'étendant jusqu'aux extrémités des doigts et orteils (13). Après l'âge de 2 ans, les CVO touchent principalement les os ou les articulations, mais elles peuvent également affecter le thorax, l'abdomen, ainsi que la face et le crâne (16). Bien qu'une inflammation localisée puisse parfois être observée, la douleur reste le symptôme prédominant.

Une CVO est considérée comme sévère lorsqu'elle implique plusieurs foyers douloureux, une douleur intense, ou encore lorsqu'il existe des complications.

Parmi celles-ci, le syndrome thoracique aigu (STA) est particulièrement grave. Il associe des signes cliniques respiratoires (polypnée, anomalies à l'auscultation, hypoxie), de la fièvre et une douleur thoracique ou thoraco-abdominale, avec un infiltrat pulmonaire visible à la radiographie. Le STA est la deuxième cause d'hospitalisation pour événement aigu et la première cause de mortalité chez les patients atteints de SDM, tous âges confondus (16). Il peut également être responsable de séquelles de type insuffisance respiratoire chronique (17).

Le priapisme constitue une autre complication, touchant 2 à 11% des enfants, et 20 à 42% des adultes (7). Il consiste en une érection douloureuse et permanente et sa prise en charge précoce permet d'éviter les séquelles fonctionnelles (16).

Enfin, en cas de CVO, il est toujours possible qu'une infection secondaire survienne ou que l'anémie s'aggrave.

1.3.2.2 Phénomènes vasculaires

Au niveau cérébral, la vasculopathie cérébrale drépanocytaire est la manifestation vasculaire la plus significative (16). Cette condition se caractérise par une artériopathie sténosante progressive des artères cérébrales du système carotidien, pouvant parfois entraîner la formation d'un réseau de suppléance de type Moya Moya. Des anévrismes intracrâniens peuvent également exister. Sans dépistage ni prévention, elle entraîne un risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) de 11 % avant l'âge de 18 ans chez les individus de génotype SS. Durant la petite enfance, les AVC sont ischémiques dans les deux tiers des cas, avec un risque maximal entre 1 et 9 ans. Un second pic d'incidence est observé chez les jeunes adultes, où les AVC sont le plus souvent hémorragiques. Ces AVC se manifestent par des signes neurologiques tels qu'une hémiparésie, une aphasie, une dysphasie, des convulsions, un trouble de la vision, des vertiges, une surdité, des céphalées intenses, des troubles du comportement ou un coma, d'apparition brutale, ou encore par des céphalées intenses inhabituelles résistant aux antalgiques usuels (16). En dehors de cette atteinte des macro vaisseaux, il peut exister une vasculopathie cérébrale chronique par atteinte de la microcirculation qui peut provoquer des microlésions ischémiques cérébrales (dit AVC silencieux) répétés pouvant évoluer vers une atteinte cognitive ou sensorielle (17).

Sur le plan ophtalmique, une rétinopathie proliférante peut se développer. Sa prévalence à l'âge adulte est estimée à 64,2 % chez les patients de génotype SS, et à 78,9 % chez les patients SC (17). Elle est longtemps asymptomatique jusqu'à l'apparition de complications, d'où la nécessité de réalisation du fond d'œil annuel de dépistage afin de repérer le début de la rétinopathie pouvant évoluer vers un décollement de rétine ou une hémorragie intravitréenne entre autres, potentiellement cécitantes et irréversibles (17).

Sur le plan osseux, une ostéonécrose aseptique peut survenir. Cette complication affecte 15-40% des patients adultes, en particulier au niveau de la tête fémorale, de la tête humérale ou du condyle fémoral, entraînant des douleurs chroniques et des limitations fonctionnelles (17) menant parfois à l'indication d'une pose de prothèse totale articulaire.

1.3.3 Susceptibilité aux infections bactériennes

Du fait notamment de l'asplénie fonctionnelle précoce, les patients atteints de SDM ont un risque accru de développer des infections bactériennes invasives et graves (7,13,16).

Les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés sont les germes encapsulés avec le *Streptococcus pneumoniae* principalement, ainsi que l'*Haemophilus influenzae* et le *Neisseria meningitidis* (9,18,19). Ces infections se manifestent majoritairement par des bactériémies, pneumonies ou méningites. La *Salmonella* spp. non typhi, les entérobactéries (*Klebsiella* spp. et *Escherichia coli*) et le *Staphylococcus aureus* sont également fréquemment impliqués dans les ostéomyélites, qui sont souvent localisées sur des segments osseux ayant été affectés par des CVO (18). De plus, les infections respiratoires virales telles que la grippe et le Sars-cov-2, ou bactériennes comme le pneumocoque, le *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae*, ont plus de risque de mener à des complications, notamment le STA (20–22).

Malgré la prise en charge précoce par antibiothérapie probabiliste à large spectre, une antibioprophylaxie et des recommandations vaccinales spécifiques, les infections demeurent la première cause de mortalité chez les enfants atteints de SDM (15), avec un pic de mortalité avant l'âge de 5 ans (23).

1.3.4 Autres complications chroniques

A plus long terme, la répétition des CVO expose les patients à un risque de chronicisation de la douleur (13).

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints de SDM, les atteintes d'organes deviennent également plus fréquentes et sont souvent multifactorielles :

- Au niveau rénal, plusieurs types d'atteintes peuvent survenir : des lésions glomérulaires, une nécrose papillaire associée à une hématurie, une atteinte tubulaire et une néphropathie drépanocytaire (7).
- Au niveau hépatique et biliaire, on observe des séquelles de CVO hépatiques ainsi qu'une cholestase biliaire accompagnée de lithiase biliaire et de ses complications. Les patients peuvent également être touchés par des comorbidités comme une hémochromatose secondaire aux transfusions, une infection chronique au virus de l'hépatite C, une insuffisance cardiaque droite liée à une hypertension pulmonaire, des atteintes auto-immunes, ou encore des complications dues à l'alcoolisme ou à l'abus de paracétamol (17).
- Au niveau cardiaque et pulmonaire, l'hypertension pulmonaire pré- ou postcapillaire est la principale complication, avec un pronostic défavorable. Elle peut entraîner un remodelage cardiaque, une hypertrophie et des troubles du rythme (17).

Toutes ces atteintes peuvent évoluer vers des insuffisances d'organes, parfois en phase terminale.

Enfin, les patients atteints de SDM ont une susceptibilité à développer des ulcères cutanés, notamment au niveau des membres inférieurs. La prévalence des ulcères de jambe est inférieure à 10 % en France et essentiellement en population adulte (17).

1.4 Dépistage et confirmation diagnostique

Pour les enfants nés en France, il existe un programme national de dépistage néonatal pour la drépanocytose puisqu'elle fait partie des maladies infantiles rares mais fréquentes, asymptomatiques à la naissance, pouvant entraîner des conséquences graves évitables grâce à une prise en charge rapide et pour laquelle il existe un test de dépistage acceptable pour les patients et leurs parents.

D'abord proposé à tous les nouveau-nés dans les régions à forte prévalence uniquement (départements et régions d'outre-mer (DROM)) dès 1989, il a progressivement été étendu à une population ciblée en France métropolitaine (enfants dont les parents étaient originaires des régions à forte prévalence de la maladie) dès 1995. A partir de janvier 2023, sur décision de la Haute Autorité de Santé (HAS) ce dépistage est devenu recommandé chez tous les nouveau-nés (24,25) pour une application effective à partir du 1^{er} novembre 2024 (26).

La technique de dépistage repose sur la méthode buvard (anciennement appelé test de Guthrie) qui consiste, après avoir recueilli le consentement éclairé oral et écrit des parents, à récupérer quelques gouttes de sang séchées sur un papier buvard. Ce document est ensuite adressé au Centre Régional de Dépistage Néonatal (CRDN) qui est chargé de le transmettre aux laboratoires agréés. Une étude biochimique de l'hémoglobine y est réalisée par différentes méthodes reconnues : chromatographie liquide haute performance, iso-électrofocalisation ou spectrométrie de masse par système MALDI-TOF. Cette dernière méthode est celle utilisée en première intention au laboratoire de biologie médicale du CRDN de Lille depuis 2018. Elle est moins coûteuse, plus rapide, moins contraignante en termes de conservation d'échantillon mais elle ne permet cependant pas de distinguer d'autres hémoglobinopathies que l'hémoglobine S (27) et méconnaît donc les profils hétérozygotes AC par exemple. Si le test détecte un profil suspect d'hémoglobine S, le résultat doit être confirmé par un deuxième test différent du premier parmi les 3 cités précédemment.

Ensuite, si le dépistage s'avère confirmé en laboratoire, les parents et l'enfant sont convoqués via le CRDN par un pédiatre référent expert pour une consultation d'annonce. Durant cette consultation, idéalement organisée avant l'âge de 2 mois, les parents reçoivent des explications sur l'hémoglobinopathie, la physiopathologie et la prise en charge de la maladie. L'enfant est examiné et un nouveau prélèvement sanguin pour une étude biochimique de l'hémoglobine, entre autres, est réalisé afin de confirmer le diagnostic.

Une étude de l'hémoglobine chez les parents est également réalisée afin de différencier les types homozygotes SS des hétérozygotes S β^0 et de déterminer le risque en cas de projet parental futur. Une enquête familiale doit être réalisée et la fratrie, si elle n'en n'a pas encore bénéficié, doit également être dépistée (13). Un conseil génétique peut être proposé en cas de nouveau projet parental devant le risque

de récurrence de 25% pour chaque nouveau-né et de transmission de l'hétérozygotie de 50% (5). En France, un diagnostic prénatal de drépanocytose confirmé est éligible pour une demande d'interruption médicale de grossesse (28).

En outre, pour les enfants n'étant pas nés dans un pays où le dépistage néonatal est systématique, le diagnostic peut être réalisé à l'occasion d'une complication aiguë ou chronique.

Enfin, en cas de dépistage d'hétérozygotie AS à la naissance, il est recommandé par le haut conseil national d'éthique que cette information soit délivrée aux parents du nouveau-né. Les modalités de délivrance de cette information sont en cours d'harmonisation par la Filière Maladies constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse (MCGRE) et les CRDN.

1.5 Epidémiologie

1.5.1 Dans le monde

A l'échelle mondiale, la drépanocytose est une maladie génétique fréquente. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2003, elle concernait environ 300 000 naissances par an dans le monde (29,30). Cette incidence est en constante augmentation avec un nombre estimé à environ 500 000 naissances par an en 2021, avec une prévalence mondiale estimée à 7,74 millions d'individus atteints (31).

La drépanocytose étant apparue en Afrique et en Inde, elle touche aujourd'hui principalement les personnes originaires d'Afrique subsaharienne, d'Inde, d'Arabie Saoudite et des pays méditerranéens (13). Cette répartition est corrélée aux zones à forte transmission du paludisme, puisque le trait drépanocytaire AS confère un avantage en termes de survie face à ce parasite (32) et a donc été préservé au fil des générations. Avec les mouvements de populations, l'Amérique du Nord (Etats-Unis), les Antilles, l'Amérique du Sud (Brésil), ainsi que l'Europe de l'Ouest présentent également une prévalence importante (13).

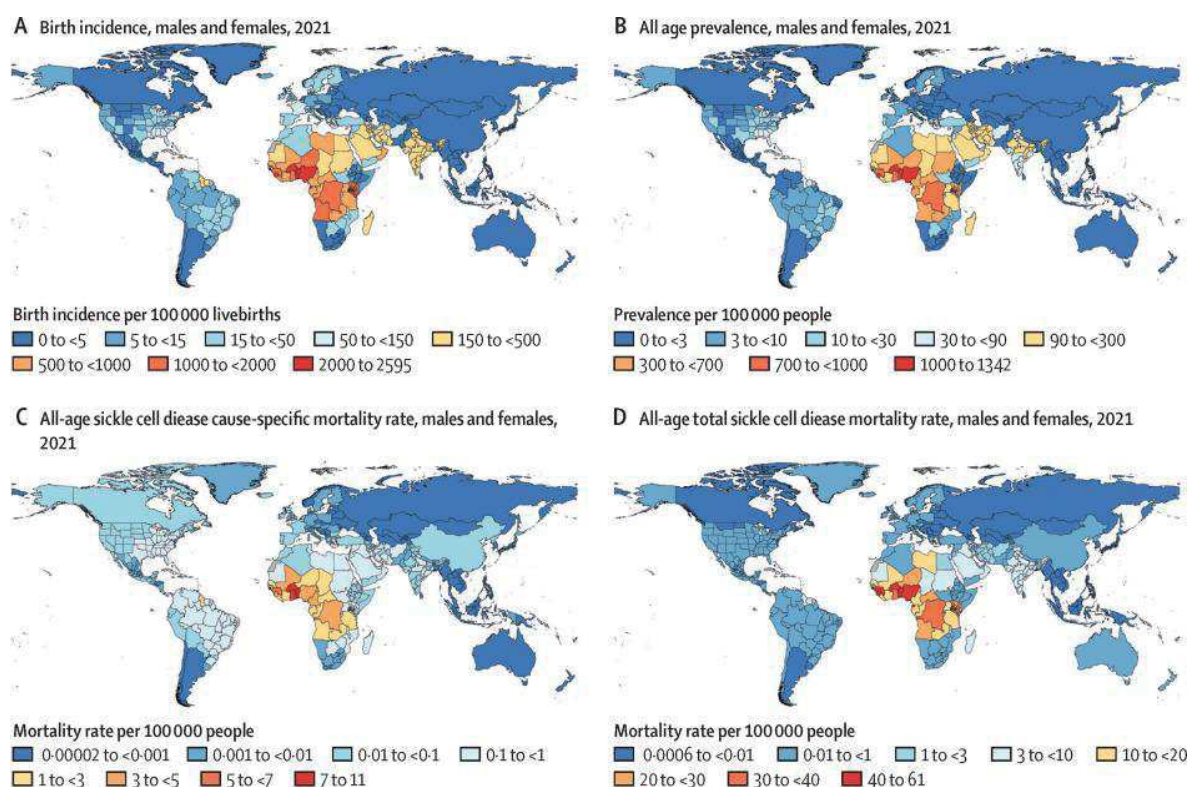


Figure 3 Répartition mondiale de l'incidence, la prévalence et la mortalité de la drépanocytose en 2021 (31).

En 2021, pour les enfants de moins de 5 ans, la mortalité toutes causes était estimée à 2,2 % chez les enfants drépanocytaires et la drépanocytose était responsable de 0,6% des décès, plaçant cette maladie comme 12^{ème} cause de mortalité avant 5 ans dans le monde. Chez les individus de 15 à 49 ans, la mortalité toutes causes était estimée à 4,9 % chez les individus drépanocytaires (31). Ces chiffres sont plus élevés sur le continent africain, où la prise en charge et la prévention y est plus difficile, pouvant aller jusqu'à 36% de mortalité avant 5 ans dans certains pays d'Afrique de l'Ouest (33).

1.5.2 En France

En France, le programme national de dépistage néonatal pour la drépanocytose permet d'estimer une incidence de la maladie sur le territoire. Ainsi, en 2021, 588 enfants atteints d'un syndrome drépanocytaire majeur ont été diagnostiqués à la naissance (chez les 342 078 nouveau-nés ciblés pour le dépistage sur 7 054 711 naissances), soit une naissance sur 1 271. Ce chiffre est en légère augmentation au fur et à mesure des années avec, sur la période 2001-2021, une augmentation de plus de 45% (13,34,35).

Le génotype majoritaire dépisté est l'homozygotie SS que ce soit en France métropolitaine (330 patients en 2021) ou dans les DROM (63 patients en 2021). Puis, le génotype hétérozygote composite SC (135 patients en 2021) vient en deuxième position.

Concernant la prévalence, il n'existe pas de registre national pour la drépanocytose, néanmoins, en prenant en compte les naissances, les décès et les mouvements migratoires, en 2023, le nombre de patients atteints de SDM était estimé entre 25 000 et 30 000. Le SDM représente ainsi la maladie rare la plus fréquente en France (35).

Concernant la répartition des patients sur le territoire français, plus de la moitié des patients vivent en Île-de-France (47 % des naissances avec SDM en 2021). Le reste des patients se concentre dans les DROM (16 % des naissances avec SDM en 2021) et dans les autres grandes métropoles françaises (34,35).

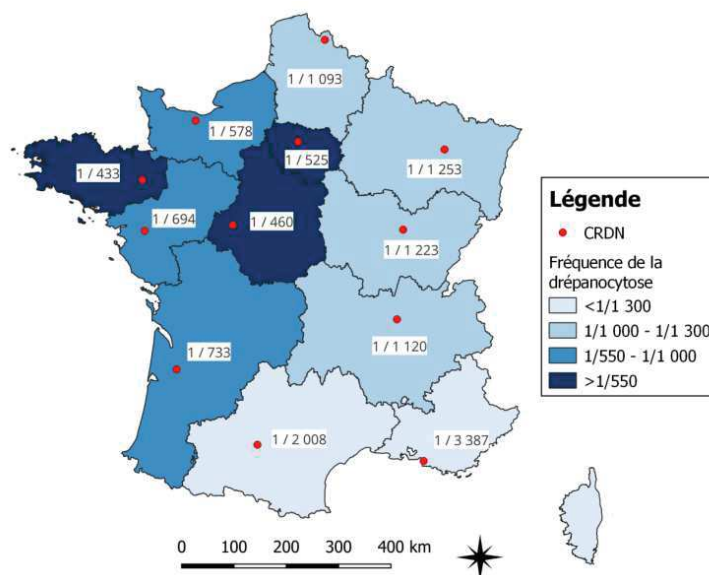


Figure 4 Incidence de la drépanocytose par région de France Métropolitaine sur l'ensemble des nouveaux dépistés pour la drépanocytose depuis la mise en place du dépistage (34).

Grâce au dépistage néonatal et à l'amélioration de la prise en charge et de la prévention, les personnes atteintes de SDM ont une meilleure espérance de vie en France. La mortalité des enfants de moins de 5 ans a diminué au fil des années en passant de 1,68/1 000 000 entre 1979 et 1994 à 0,89/1 000 000 entre 1995 et 2010. L'âge médian de décès a également augmenté puisqu'il était de 21,5 ans sur la période 1979-1994 puis 35,1 ans sur la période 1995-2010 en France métropolitaine (15).

1.5.3 En région Hauts-de-France

Dans les Hauts-de-France, 16 498 nouveau-nés ont bénéficié du dépistage ciblé en 2022, ce qui a permis de détecter 25 enfants atteints de syndrome drépanocytaire majeur, soit 1 enfant sur 2 501 (36).

Actuellement, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille compte environ 180 patients suivis pour SDM dans sa file active, mais certains patients sont suivis dans les centres hospitaliers de proximité (CH de Roubaix, CH de Tourcoing, CH de Dunkerque, CH de Douai, CH d'Arras).

1.6 Traitements et prise en charge

Les recommandations françaises concernant la prise en charge des enfants et adolescents atteints de syndrome drépanocytaire majeur ont été mis à jour en 2024 avec l'actualisation du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) (13).

1.6.1 Prises en charges spécifiques des événements aigus et des complications chroniques

Concernant les CVO, la prise en charge repose sur une gestion précoce et optimale de la douleur, en ayant recours aux paliers antalgiques de palier 3 (morphiniques) dès que nécessaire. Des mesures physiques, telles que l'application de chaud sur les zones douloureuses et le repos, sont recommandées, ainsi qu'une hydratation adéquate.

Le STA doit être prévenu à l'aide d'une spirométrie incitative. En cas de survenue, une hospitalisation s'avère nécessaire avec l'administration d'une oxygénothérapie et d'une antibiothérapie à large spectre active sur le pneumocoque (céfotaxime ou ceftriaxone) et les germes intracellulaires (macrolides), en plus du traitement antalgique et de l'hydratation adaptés.

En cas de STA ou CVO sévère rebelles, une transfusion de culots globulaires ou bien un échange transfusionnel peuvent être indiqués.

Concernant les anémies aiguës, la cause doit être identifiée et traitée de manière spécifique. En cas d'anémie profonde mal tolérée et en fonction de la cause

(séquestrations splénique, infection à érythro-parvovirus B19, hyperhémolyse, carence), une transfusion de culot globulaire peut être envisagée.

Concernant la fièvre, les parents et l'enfant sont invités à consulter un médecin en urgence afin d'initier un traitement antibiotique probabiliste précoce (contre le pneumocoque, l'*Haemophilus influenzae* B et la salmonelle, avec un passage méningé) après prélèvements à visée bactériologique. En fonction de la localisation de la gravité et du terrain, la prise en charge se fera en milieu ambulatoire ou hospitalier. En cas d'infection avérée, le traitement doit ensuite être adapté en fonction de la localisation et du pathogène.

Concernant les autres complications aiguës et les insuffisances d'organes avec éventuelles décompensations aiguës, les traitements dépendent d'une prise en charge spécialisée coordonnée par le pédiatre hématologue référent (neurologie pour les AVC, orthopédie pour les ostéonécroses ou infections ostéoarticulaires, hépatogastro-entérologie en cas de cholestase, lithiase, infections hépatiques ou des voies biliaires, hépatites auto-immunes ou hémochromatose secondaire, ophtalmologie pour l'atteinte rétinienne, néphrologie pour les complications rénales, dermatologie pour les atteintes cutanées, cardiologie pour les atteintes cardiovasculaires).

1.6.2 Traitements chroniques et curatifs

L'arsenal thérapeutique curatif contre le syndrome drépanocytaire majeur reste limité en raison de la complexité des options disponibles, leurs effets secondaires parfois sévères et les indications restreintes qui en découlent.

L'hydroxyurée ou l'hydroxycarbamine sont des molécules ayant prouvé leur efficacité pour réduire la fréquence et la sévérité des CVO, ainsi que la récurrence des STA chez l'enfant et l'adulte (37). Son action réside en la réactivation de la synthèse d'hémoglobine fœtale, et une diminution de la fraction d'hémoglobine S concomitante. La spécialité SIKLOS® est la plus utilisée car elle est la seule à avoir l'Autorisation à la mise sur le marché (AMM) en France pour la drépanocytose. Elle est proposée chez les enfants porteurs de SDM dans des cas spécifiques : CVO avec recours médical, STA, taux d'hémoglobine de base inférieur à 8 g/dL, échodoppler transcrânien de suivi dans les limites de la normale (13).

Des programmes transfusionnels et d'échanges transfusionnels peuvent être proposés en prévention de la récurrence d'une séquestration splénique, en prévention primaire ou secondaire d'AVC, suite à une CVO très sévère ou d'un accident infectieux sévère, ou encore en seconde ligne, en cas de récurrence de STA ou de CVO fréquentes et sévères malgré un traitement par hydroxyurée ou hydroxycarbamine bien conduit (13,37). Ces programmes permettent la diminution du taux d'hémoglobine S et l'augmentation du taux d'hémoglobine saine. Les principaux effets secondaires limitent son utilisation : en aigu, jusqu'à 1 mois après la transfusion, une hémolyse post-transfusionnelle par allo-immunisation anti-érythrocytaire peut survenir (16) et, sur le plan chronique, avec la répétition des transfusions, une hémochromatose secondaire peut apparaître (17).

Enfin, l'allogreffe familiale de cellules souches hématopoïétiques est actuellement le seul traitement curatif de la drépanocytose avec une survie sans événement à plus de 95% des patients pour les greffes dites géno-identique (fratrie HLA-compatible) (13), bien que les séquelles dues aux complications antérieures persistent. Son indication nécessite une discussion précoce en Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationales en raison des risques associés, notamment au conditionnement myéloablatif : complications aiguës sévères (infectieuses, digestives, neurologiques, hépatiques, cardio-pulmonaires) maladie du greffon contre l'hôte, immunosuppression transitoire et impact sur la fertilité (38). Bon nombre de patients n'ont malheureusement pas de donneurs compatibles dans leur fratrie.

Les autres traitements, à savoir le Voxelotor (39) et le Crizanlizumab (40) indiqués en France dans la prise en charge de la drépanocytose en seconde ligne en cas d'impossibilité de greffe, viennent d'être retirés du marché pour les deux derniers réduisant l'arsenal thérapeutique restant à la L-glutamine seule (41).

La recherche continue d'explorer de nouvelles thérapeutiques curatives, notamment la thérapie génique qui permettrait une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées capables de produire de l'hémoglobine saine (42,43), mais elle n'est pour le moment pas accessible en soin courant.

1.6.3 Prise en charge sociale et psychologique

En dehors des traitements médicaux, le retentissement sur la dynamique familiale est à prendre en compte.

Sur le plan social, le syndrome drépanocytaire majeur est pris en charge par l'assurance maladie à 100% au titre de l'Affection Longue Durée (ALD) « Hémoglobinopathies, hémolyses, chroniques constitutionnelles et acquises sévères ».

Parfois, les patients sont éligibles à une reconnaissance auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). Les familles d'enfants atteints de SDM, souvent issues de minorités ethniques associée ou non à un mouvement migratoire, sont régulièrement confrontées à des difficultés sociales : problématique de droits, logement, revenus, isolement (44–46).

Dès la première consultation, une équipe sociale peut être mobilisée pour organiser cette prise en charge en lien avec la ville.

Dans l'idéal, une équipe d'accompagnement psychologique est également à proposer tant l'impact d'une telle maladie sur la santé mentale peut être important (annonce maladie grave, douleurs répétées, perte de confiance en l'avenir) (13,47).

Il est enfin nécessaire d'impliquer les équipes pédagogiques scolaires et d'effectuer des Projets d'Accueil Individualisés (PAI) étant donné le risque d'absentéisme et les précautions en lien avec la maladie à respecter.

2 Organisation de la prévention en France

Face aux complications graves et aux traitements curatifs limités, la prévention joue un rôle central dans la prise en charge de la drépanocytose.

2.1 Antibioprophylaxie

Devant le risque infectieux accru chez les patients porteurs de SDM, une antibioprophylaxie antipneumococcique par pénicilline V (Oracilline) doit être mise en place dès l'âge de 2 mois jusqu'à minimum 5 ans, fréquemment prolongée jusqu'à l'âge de 10-15 ans (13,48) en France.

2.2 Vaccinations

Malgré cette antibioprophylaxie, face à la vulnérabilité infectieuse, la vaccination reste indispensable contre le pneumocoque mais aussi contre les autres pathogènes, notamment encapsulés.

En France, depuis le décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire (49), le nombre de vaccinations obligatoires est passé de trois à onze, comportant : la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'*Haemophilus influenzae* type B, la coqueluche, le virus de l'hépatite B, le pneumocoque, le méningocoque de type C, la rougeole, les oreillons et la rubéole.

Il existe également des vaccinations recommandées en population générale, qui le sont d'autant plus pour la population de patients porteurs de SDM : tuberculose, méningocoque de type B, rotavirus, papillomavirus humain, varicelle (dès 12 ans et non immunisés) (50).

A cause de l'asplénie fonctionnelle et les risques de complications infectieuses chez les patients porteurs de SDM, le schéma vaccinal est renforcé concernant (13) :

- Le pneumocoque : une dose supplémentaire chez le nourrisson de 3 mois est recommandée.
- Le méningocoque : un élargissement aux types A, W, Y et B est préconisée avec le vaccin à 4 valences ACWY et monovalent B, et un entretien de l'immunité avec des doses de rappel tous les 5 ans est conseillé pour les types A, B, C, W et Y.
- La grippe : le vaccin saisonnier tétravalent est recommandé à partir de 6 mois.
- Le Sars-cov-2 : l'administration du vaccin est possible dès l'âge de 6 mois, avec un rappel annuel recommandé après la primovaccination.
- La varicelle : le vaccin peut être administré dès l'âge d'un an.
- L'hépatite A : le vaccin peut être administré dès l'âge d'un an également.
- Pour les enfants voyageant en zone endémique : le vaccin antiamaril peut être administré dès 1 an et le vaccin antityphique à partir de 2 ans.

En janvier 2024, un calendrier vaccinal élaboré par le groupe de travail « Vaccins » de la Filière MCGRE est également paru et figure au sein du PNDS de 2024 (cf. Annexes Annexe 1). Il est notamment utilisé à l'hôpital Trousseau et par les centres de PMI de Paris, et plus récemment par le CHU de Lille.

2.3 Conseils hygiéno-diététiques

Une hygiène de vie adaptée doit être promue auprès du patient.

Une supplémentation systématique en acide folique (vitamine B9) est recommandée dès le diagnostic afin de suppléer aux besoins dus à l'hémolyse chronique (13,51). Une supplémentation en 25-OH-vitamine D est recommandée au même titre que la population générale pédiatrique dite « à risque ». Des supplémentations en fer en cas de carence avérée ou en zinc en période pré-pubertaire peuvent également être proposées si besoin (12,13).

Une hydratation abondante sous forme d'eau, avec surveillance des urines sont préconisées (13).

Une adaptation du mode de vie est nécessaire concernant : la mise en collectivité avec un PAI, un soutien scolaire ou un aménagement de cours et d'examens si besoin, le choix des activités sportives et loisirs (éviter la fatigue et la déshydratation, éviter la baignade en eaux < 25°C, contre-indication des sports de haut niveau ou en apnée ou en eaux profondes), les choix professionnels (éviter les efforts physiques excessifs, position debout prolongée, rythme et horaires contraignants, exposition au froid), l'encadrement médical des voyages à l'étranger (13).

2.4 Parcours de soin, intervenants et outils de suivi

Afin de mener à bien l'entièreté de la prise en charge et de la prévention, les patients atteints de SDM et leur famille nécessitent un parcours de soins coordonné. Pour cela, le pédiatre spécialisé en hématologie dans la drépanocytose organise un suivi régulier (tous les 3 mois initialement, puis tous les 6 mois en l'absence de complication) et crée un réseau de soin faisant intervenir une multitude de professionnels de santé (13) :

- Un pédiatre ou médecin traitant identifié et déclaré pour la prise en charge courante de l'enfant, la surveillance de la croissance et du développement de l'enfant, la réalisation des vaccins, etc.
- Le circuit d'urgence avec désignation du centre de proximité qualifié doit être défini avec les parents.
- Les autres médecins spécialistes peuvent être amenés à être impliqués dans la prise en charge lors du suivi ou en cas de complication : néonatalogue, neurologue, orthopédiste, hépato-gastro-entérologue, ophtalmologue, ortho-rhino-laryngologue, néphrologue, urologue, dermatologue, cardiologue,

chirurgien, anesthésiste, biologistes, médecins de l'établissement français du sang (EFS) etc.

- Les autres professions médicales et les équipes paramédicales des services et institutions accueillant les patients atteints de SDM doivent être formées à leur prise en charge spécifique : médecins de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), de crèche ou scolaires, sage-femmes et maïeuticiens, puéricultrices, équipes infirmières et auxiliaires de soins, kinésithérapeutes, dentistes, psychologues, travailleurs sociaux, etc.
- Les personnes intervenant dans le quotidien du patient doivent également être impliquées et informées : professionnels de la collectivité, professionnels de l'éducation, milieu du travail, etc.
- Les associations de patients peuvent aider à orienter, former et accompagner au mieux les patients et leurs familles.

Des outils tels que le carnet de santé, la carte de soins et d'urgence ou le dossier médical partagé permettent la continuité des soins et la communication entre chaque intervenant.

Des supports d'information (papier ou dématérialisés), des plateformes informatiques, des réseaux sociaux ou des applications numériques se développent de plus en plus pour simplifier la prise en charge et l'information donnée aux patients et leurs soignants.

2.5 Surveillance active et dépistage des complications

Une fois par an, les patients bénéficient d'un bilan complet contenant (13) :

- Un examen clinique général recherchant des signes de complication et évaluant le développement psychomoteur et staturo-pondéral,
- Une évaluation du retentissement de la maladie drépanocytaire sur la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille,
- Un bilan sanguin et urinaire,
- Et des examens d'imagerie : échographie cardiaque et électrocardiogramme dès 5 ans, épreuves fonctionnelles respiratoires dès 5 ans, Doppler transcrânien et extracrânien dès 18 mois voire Imagerie par Résonance Magnétique / Angiographie par Résonance Magnétique cérébrales et

cervicales, échographie abdominale (splénique, hépatique, biliaire et rénale) dès 5 ans, fond d'œil dilaté dès 5 à 10 ans, radiographie de bassin dès 6 ans.

2.6 Information du patient et éducation thérapeutique

Dès la consultation d'annonce, les parents et l'enfant sont impliqués activement dans leur suivi. L'acquisition de connaissances de la maladie et d'une bonne adhésion aux mesures préventives sont essentielles.

Des documents d'information sur la drépanocytose sont remis à l'annonce du diagnostic (exemple en Annexe 2) ainsi que les contacts d'associations de parents d'enfants atteints de drépanocytose (Association pour l'Information et la Prévention de la Drépanocytose (APIPD), SOS Globi, Drépavie, Association Française des Drépanocytaires, Drépadom, Ensemble contre la drépanocytose, etc.).

Les patients et leurs familles doivent être formés à éviter les facteurs favorisant les CVO (hypoxie, froid, fièvre, déshydratation, prise de corticoïdes par voie systémique, stress, prise d'excitant ou alcool), connaître leur prise en charge ambulatoire et reconnaître les signes cliniques qui doivent les amener à consulter en urgence (douleur résistante aux antalgiques usuels, douleur thoracique, fièvre de plus de 38,5°C, vomissements répétés, signes d'anémie aiguë, augmentation du volume de rate brutal, priapisme, anomalie neurologique ou comportementale, détresse respiratoire) (13).

Dans ce but, des actions d'éducation thérapeutique (parfois au sein de programmes) peuvent être mis en place, dédiés à l'enfant ou à sa famille, seuls ou en groupe (52).

3 Enjeux de la prise en charge et objectif de thèse

Cette thèse, dans le cadre du doctorat en Médecine, s'inscrit dans la volonté d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SDM, particulièrement à l'échelle loco-régionale.

En effet, la drépanocytose a été reconnue comme une des priorités de la loi de santé publique de 2004, avec des objectifs de réduction de la mortalité et d'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients (53). De plus, en France, avec la croissance démographique de la population atteinte de SDM et la généralisation du

dépistage à partir de novembre 2024 (26), la gestion des cas dépistés devient un véritable défi, rendant la prévention essentielle pour maintenir une qualité de vie optimale.

Dans cette mission de prévention, l'intérêt de cette étude s'est porté sur les vaccinations des enfants suivis pour SDM. En effet, les études montrent que la réalisation de vaccinations de manière adaptée en population drépanocytaire a permis une diminution de l'incidence d'infection invasive et de la mortalité infantile, chez les patients de moins de 5 ans notamment (54–56). En particulier, l'introduction du vaccin conjugué 13-valences contre le pneumocoque a significativement réduit les infections invasives de 90,8 % chez les enfants de moins de 2 ans et de 93,4 % chez les moins de 5 ans (57).

En France, la couverture vaccinale en population générale est surveillée par des études nationales conduites par Santé Publique France à travers le recueil des statuts vaccinaux lors des examens de santé obligatoires (certificats de santé des 9ème et 24ème mois) et les enquêtes en milieu scolaire (visites médicales obligatoires à 6 et 11 ans) (58). Cependant, il n'existe pas de recueil spécifique concernant la couverture vaccinale des populations à risque et aucune étude nationale ne répertorie la couverture vaccinale des patients drépanocytaires.

Localement, une étude menée en 2019 au CHU de Lille sur la couverture vaccinale des patients atteints de maladies chroniques (neurologique, musculaires et respiratoires majoritairement) a montré une couverture globale de seulement 47 % pour les vaccins recommandés et de 11 % pour les recommandations spécifiques à chaque maladie (59).

Face à ces chiffres préoccupants et au manque d'études disponibles, il est crucial de réaliser un état des lieux sur la couverture vaccinale dans la population pédiatrique atteinte de SDM.

Ainsi, l'objectif de cette étude était de réaliser une enquête de pratiques professionnelles afin d'évaluer le taux de couverture vaccinale chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour SDM.

L'objectif secondaire était de comparer cette couverture vaccinale patient à celle de la population générale française et aux objectifs de couverture vaccinale selon Santé Publique France. Cette analyse descriptive permettrait de réaliser un état des lieux

concernant la prévention vaccinale des enfants atteints de SDM suivis au CHU de Lille et, par la suite, de déterminer si nécessaire d'éventuelles pistes d'amélioration à l'échelle loco-régionale.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Il s'agissait d'une enquête de pratique professionnelle épidémiologique, observationnelle et monocentrique menée sur un recueil prospectif des données courantes médicales des enfants suivis en hématologie pédiatrique du CHU de Lille pour un syndrome drépanocytaire majeur entre l'année 2023 et 2024.

2 Population étudiée

2.1 Critères d'inclusion

Dans cette étude, les patients inclus devaient avoir eu un diagnostic biologique de syndrome drépanocytaire majeur confirmé biologiquement, avoir consulté dans un service hospitalier du CHU de Lille (Urgences pédiatriques, Hématologie pédiatrique, Hôpital de Jour Pédiatrique, Néphrologie – Endocrinologie – Métabolisme – Hématologie pédiatriques, Pneumologie pédiatrique, Gastroentérologie pédiatrique, Réanimation pédiatrique) ou bien en consultation spécialisée de suivi hématopédiatrique, entre juin 2023 et juillet 2024, avoir entre 0 et 18 ans, s'être présentés avec leur calendrier vaccinal CERFA numéro 12594*02 figurant dans le carnet de santé (Annexe 3Annexe 3) ou un équivalent issu du pays d'origine ou un document de rattrapage en cas d'immigration ou de perte du document original. Les parents ne devaient pas avoir exprimé d'opposition au recueil et à l'analyse de leurs données.

2.2 Critères d'exclusion

Les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse ont été exclus de l'étude puisqu'ils sont considérés comme guéris de leur syndrome drépanocytaire majeur et doivent effectuer un rattrapage vaccinal spécifique. Les patients dont les parents avaient exprimé leur opposition à l'utilisation des données de leur enfant étaient également exclus.

3 Méthode de recueil de données

Il est dans les pratiques courantes médicalement recommandées de recueillir le statut vaccinal d'un enfant atteint de SDM en consultation de suivi ou lors d'une hospitalisation pour complication afin de vérifier sa couverture vaccinale et le cas échéant de proposer un rattrapage (directement en hospitalisation parfois ou prescrit sur ordonnance à faire en externe). Lors du passage des patients suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur au sein de l'établissement du CHU de Lille, l'équipe médicale soignante était chargée de recueillir le certificat vaccinal CERFA numéro 12594*02 figurant dans le carnet de santé ou un équivalent issu du pays d'origine ou un document de rattrapage en cas d'immigration. Ce formulaire était photocopié, daté puis rattaché au dossier patient. Pour l'étude, il était demandé en plus de transmettre une copie de ce document vaccinal au médecin responsable de l'étude soit dans une bannette en version papier soit de façon numérique scanné et envoyé par mail sécurisé (MSSanté), si les parents n'y étaient pas opposés. Une lettre de non-opposition leur était remise à ce moment-là (cf. Annexe 5).

Les données consignées sur ce document étaient ensuite retranscrites informatiquement dans un fichier tableur Excel protégé par mot de passe et conservé sur un ordinateur / réseau du CHU de Lille, où elles étaient anonymisées avant d'être exploitées.

En cas de besoin, le dossier informatisé du patient situé sur le réseau du CHU de Lille (SILLAGE) pouvait également être consulté.

4 Variables recueillies

Afin de pouvoir analyser la couverture vaccinale de chaque patient inclus, les variables recueillies ont été les suivantes :

- La date de naissance,
- La date du recueil (soit date de consultation ou d'hospitalisation)
- Le nom et les dates de réalisation de chaque dose de vaccin figurant sur le certificat vaccinal CERFA numéro 12594*02 ou un équivalent.

Ainsi, l'âge du patient à la date de recueil ainsi que l'âge de réalisation de chaque dose pouvaient être déduits.

5 Traitement des données

5.1 Définition du statut vaccinal

Les variables recueillies ont permis d'établir le statut vaccinal de chaque patient inclus contre un pathogène donné. Le patient était considéré comme « protégé » contre le pathogène lorsqu'il présentait un schéma vaccinal convenable selon les recommandations en vigueur. Au contraire, il était considéré comme « non protégé » en cas de manquement.

Les référentiels utilisés pour l'analyse des données étaient le calendrier vaccinal national édité en 2023 par la Commission Technique des Vaccinations de la Haute Autorité de Santé (60), ainsi que les recommandations particulières présentes dans le PNDP sur la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent édité en 2005, avec l'ajout des modifications présentes dans celui de 2024 (13,61).

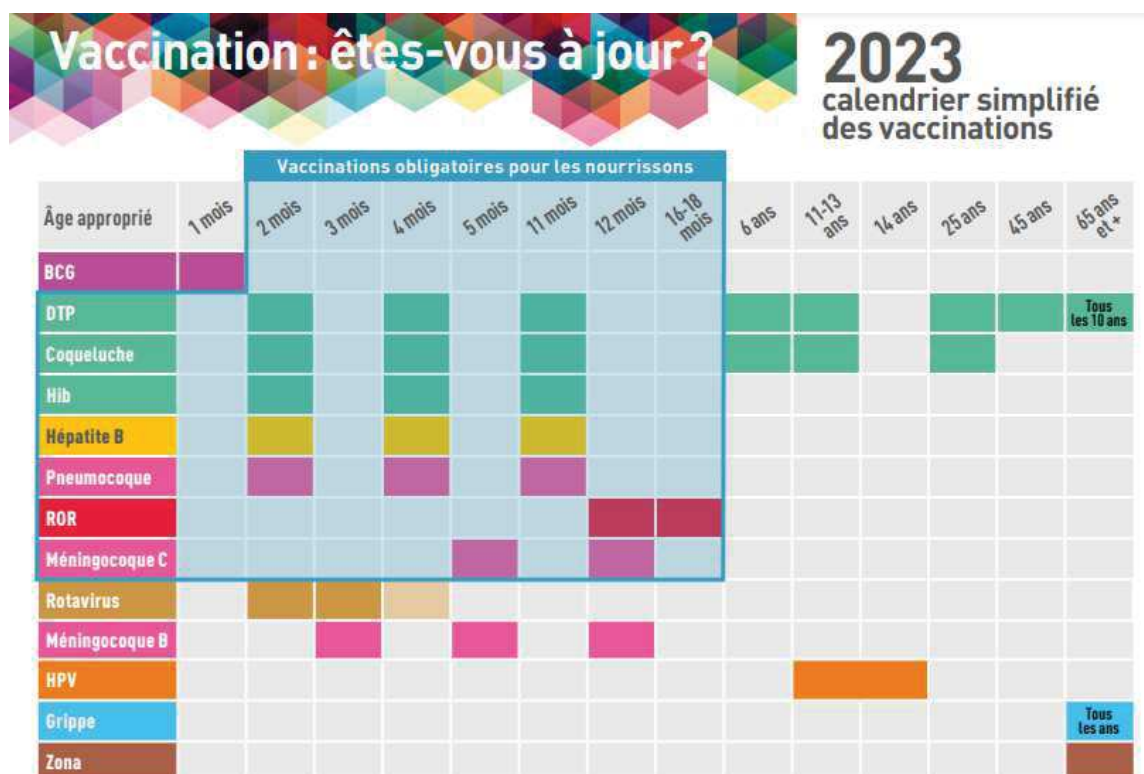


Figure 5 Calendrier simplifié des vaccinations en vigueur en 2023 recommandé en population générale (62)

5.1.1 Définition de retard vaccinal

Le retard vaccinal correspond au délai entre l'âge du patient et l'âge recommandé de réalisation des vaccinations. Les délais de retard vaccinal potentiellement préjudiciables varient en fonction des études. Il existe cependant une étude de type Delphi, ayant été menée en 2013 auprès de 38 experts français en vaccination et infectiologie pédiatrique. Celle-ci a permis de déterminer chez l'enfant de moins de 2 ans et, pour chaque dose vaccinale des onze vaccins obligatoires, la notion de retard vaccinal potentiellement préjudiciable (63), en fonction notamment des pics d'incidence des maladies concernées.

En se basant sur cette étude, les délais considérés comme potentiellement préjudiciables ont été définis selon les tableaux suivants :

Tableau 1 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les onze vaccins obligatoires en population générale en France depuis le décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 (49)

Pathogènes	Recommandation	Délai préjudiciable selon la méthode Delphi		Délai préjudiciable dans cette étude
Diphtérie – Tétanos – Poliomyélite, Coqueluche, Haemophilus influenzae B	1 ^{ère} dose à 2 mois	Primo-vaccination	> 15 jours	Dose non réalisée avant 2 mois et 15 jours
	2 ^{ème} dose à 4 mois			Dose non réalisée avant 4 mois et 15 jours
	3 ^{ème} dose à 11 mois	1 ^{er} rappel	> 2 mois	Dose non réalisée avant 13 mois
	Rappel à 6 ans			Dose non réalisée avant 7 ans
	Rappel entre 11 et 13 ans			Dose non réalisée avant 14 ans
Pneumocoque vaccin conjugué 13 valences	1 ^{ère} dose à 2 mois	Primo-vaccination	> 15 jours	Dose non réalisée avant 2 mois et 15 jours
	2 ^{ème} dose à 4 mois	Primo-vaccination	> 15 jours	Dose non réalisée avant 4 mois et 15 jours
	3 ^{ème} dose à 11 mois	1 ^{er} rappel	> 2 mois	Dose non réalisée avant 13 mois
Rougeole-Oreillon – Rubéole	1 ^{ère} dose à 12 mois	1 ^{ère} dose	> 1 mois	Dose non réalisée avant 13 mois
	2 ^{ème} dose à entre 16 et 18 mois	2 ^{ème} dose	> 6 mois	Dose non réalisée avant 24 mois
Méningocoque type C	1 ^{ère} dose à 5 mois			Dose non réalisée avant 5 mois et 15 jours
	2 ^{ème} dose à 12 mois	Basée sur l'ancien calendrier vaccinal : 1 seule dose	> 1 mois	Dose non réalisée avant 13 mois

Virus de l'hépatite B	1 ^{ère} dose à 2 mois		> 11 ans	Dose non réalisée avant 2 mois et 15 jours
	2 ^{ème} dose à 4 mois			Dose non réalisée avant 4 mois et 15 jours
	3 ^{ème} dose à 11 mois			Dose non réalisée avant 13 mois
	Cas particulier : nouveau-nés de mère ayant une hépatite B chronique : 1 ^{ère} dose à la naissance associée à l'administration d'immunoglobulines spécifiques, puis 2 ^{ème} dose à 1 mois et 3 ^{ème} dose à 6 mois			Non réalisation du schéma complet avec aucun délai accepté pour la 1 ^{ère} dose, délais de 15 jours pour les 2 ^{ème} et 3 ^{ème} doses

Tableau 2 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les vaccinations recommandées en population générale en France

Pathogènes	Recommandation	Délai considéré comme préjudiciable dans cette étude
Méningocoque type B	1 ^{ère} dose à 3 mois	Dose non réalisée avant 3 mois et 15 jours
	2 ^{ème} dose à 5 mois	Dose non réalisée avant 5 mois et 15 jours
	3 ^{ème} dose entre 12 et 15 mois	Dose non réalisée avant 24 mois
	Puis une dose tous les 5 ans	Dose non réalisée avant 12 mois après le délai de 5 ans
Rotavirus (Chez les nourrissons de moins de 6 ou 8 mois selon le vaccin)	1 ^{ère} dose entre 1 et 2 mois	Dose non réalisée avant 2 mois et 15 jours
	2 ^{ème} dose à 3 mois	Dose non réalisée avant 3 mois et 15 jours
	Si utilisation de ROTATEQ [®] : 3 ^{ème} dose à 4 mois	Dose non réalisée avant 4 mois et 15 jours
Papillomavirus	1 ^{ère} dose entre 11 et 14 ans	Schéma non réalisé avant 15 ans
	2 ^{ème} dose à 6 mois de la 1 ^{ère} dose	
Vaccin bilingue de Calmette et Guérin contre la Tuberculose	Dès la naissance, recommandation en fonction du lieu de naissance et du risque de contact avec le pathogène (recommandé pour les porteurs d'un SDM)	Dose non réalisée après 2 mois de vie
Varicelle (chez les patients de plus de 12 ans non immunisés)	2 doses espacées de 4 à 8 semaines	<i>Non évalué dans cette étude par défaut de consignation du statut d'immunisation dans le carnet de santé</i>

Tableau 3 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les vaccinations recommandées pour les personnes splénectomisées ou aspléniques

Pathogènes	Recommandation	Délai considéré comme préjudiciable dans cette étude
Pneumocoque : vaccin conjugué 13 valences	Ajout d'une dose à 3 mois	Dose non réalisée avant 3 mois et 15 jours
Pneumocoque : vaccin polysidique 23 valences	1 ^{ère} dose à 24 mois	Dose non réalisée avant 26 mois
	Puis rappel tous les 3 à 5 ans	Dose non réalisée avant 2 mois après le délai de 5 ans
Méningocoque type B	Après un schéma de 3 doses : une dose tous les 5 ans	Dose non réalisée avant 2 mois après le délai de 5 ans
Méningocoque type ACWY	A partir de 2022, 1 ^{ère} dose à 3 mois	Dose non réalisée avant 3 mois et 15 jours
	Avant 2022, 1 ^{ère} dose à 5 mois	Dose non réalisée avant 5 mois et 15 jours
	Après 2022, 2 ^{ème} dose à 5 mois	
	Avant 2022, 2 ^{ème} dose à 12 mois	Dose non réalisée avant 13 mois
	Après 2022, 3 ^{ème} dose à 12 mois	
	Avant 2022, 3 ^{ème} dose à 18 mois	Dose non réalisée avant 19 mois
	Puis rappel tous les 5 ans	Dose non réalisée avant 2 mois après le délai de 5 ans
Virus de l'hépatite A	1 ^{ère} dose à 18 mois	Dose non réalisée avant 24 mois
	2 ^{ème} dose à 24 mois	Dose non réalisée avant 30 mois
Grippe saisonnière : vaccin tétravalent (à partir de 6 mois)	1 dose par an en période automno-hivernale	Dose non réalisée sur la période octobre 2022 à février 2023
Covid-19 (à partir de 6 mois)	3 doses à 2 semaines d'intervalle puis 4 semaines d'intervalle chez les 6 mois-4 ans jamais vaccinés ni infectés par le Covid-19, 1 dose annuelle à partir de 5 ans	<i>Non évalué dans cette étude car consigné dans un autre document que le carnet de santé</i>

Tableau 4 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les recommandations de vaccins pour les personnes atteintes de SDM voyageant en zone endémique

Pathogènes	Recommandation	Délai considéré comme préjudiciable dans cette étude
Fièvre Typhoïde (dès 2 ans)	1 ^{ère} dose puis rappel tous les 3 ans	<i>Non évaluable dans cette étude devant l'absence de recueil du statut de voyageur des patients étudiés</i>
Fièvre jaune (dès 1 an)	Dose unique	

Les patients ayant réalisé un schéma vaccinal avant le délai considéré comme potentiellement préjudiciable étaient classés comme « protégés ».

5.1.2 Définition de rattrapage vaccinal

Parmi les patients présentant un délai considéré comme potentiellement préjudiciable dans cette étude, soit un retard vaccinal, le statut final du patient « protégé » ou « non protégé » dépendait de la réalisation ou non d'un rattrapage vaccinal, c'est-à-dire un schéma vaccinal *a posteriori* des recommandations, permettant tout de même une protection optimale contre le pathogène.

En se basant sur les recommandations de rattrapage vaccinal nationales (64,65), les schémas vaccinaux permettant à un patient considéré comme « ayant un délai préjudiciable », d'être tout de même classé comme « protégé », a pu être déterminé selon les tableaux suivants :

Tableau 5 : Tableau des schémas de rattrapage concernant les onze vaccins obligatoires en population générale en France

Pathogènes	Recommandation
Diphtérie – Tétanos – Poliomyélite, Coqueluche	Réalisation du nombre de doses habituelles pour l'âge (3 doses pour un enfant de 11 mois à 6 ans, 4 doses pour un enfant de 6-11 ans, 5 doses pour un enfant de 11-18 ans)
Haemophilus influenzae B	Pour les enfants de moins de 24 mois : réalisation du nombre de doses habituelles pour l'âge Pour les enfants de plus de 24 mois : réalisation d'une dose
Pneumocoque vaccin conjugué 13 valences	Pour les enfants de moins de 22 mois : réalisation du nombre de doses habituelles pour l'âge Pour les enfants de plus de 22 mois : pas de rattrapage excepté pour les patients à risque
Rougeole- Oreillon – Rubéole	Réalisation du nombre de doses habituelles pour l'âge (sans limite d'âge pour la réalisation du rattrapage)
Méningocoque type C	Pour les enfants entre 5 - 13 mois : réalisation de 2 doses Pour les enfants de plus de 13 mois : 1 dose
Virus de l'hépatite B	Réalisation du nombre de doses habituelles pour l'âge ou mention de sérodiagnostic négatif dans le carnet de santé avec réalisation d'un nouveau schéma vaccinal de 1 dose (en cas de réalisation de schéma antérieur) à 3 doses (en cas de statut inconnu ou non réalisation de schéma antérieur)

Tableau 6: Tableau des schémas de rattrapage concernant les vaccinations recommandées en population générale en France

Pathogènes	Recommandation
Méningocoque type B	Pour les enfants entre 3 et 15 mois : réalisation du nombre de doses pour l'âge Pour les enfants de plus de 15 mois : réalisation de 2 doses
Rotavirus	Réalisation avant 8 mois du nombre de doses pour l'âge Pas de rattrapage chez les enfants de plus de 8 mois

Papillomavirus	Entre 15 et 19 ans (voire 26 ans selon l'orientation sexuelle) : réalisation de 3 doses <i>La couverture vaccinale était donc ininterprétable dans cette étude du fait de l'inclusion de patients entre 0 et 18 ans. Le fait d'avoir débuté le schéma a tout de même été recueilli.</i>
Vaccin bilié de Calmette et Guérin contre le Tuberculose	Réalisation d'une dose

Tableau 7: Tableau des schémas de rattrapage concernant les vaccinations recommandées pour les personnes splénectomisées ou aspléniques

Pathogènes	Recommandation
Pneumocoque : vaccin conjugué 13 valences	Pour les enfants de plus de 22 mois, si statut inconnu ou schéma antérieur incomplet ou non réalisé : réalisation d'une dose suivie d'une dose de vaccin conjugué 13 valences à un intervalle de 8 semaines
Pneumocoque : vaccin polysidique 23 valences	
Méningocoque type B	Pour les enfants entre 3 et 24 mois : réalisation du nombre de doses pour l'âge Pour les patients de plus de 24 mois : réalisation de 2 doses et dernière dose datant de moins de 5 ans et 2 mois
Méningocoque type ACWY	Pour les enfants de moins de 19 mois : réalisation du nombre de doses habituelles pour l'âge Pour les enfants de plus de 19 mois : réalisation de 2 doses et dernière dose datant de moins de 5 ans et 2 mois
Virus de l'hépatite A	Réalisation d'une dose datant de moins de 36 mois (VAQTA [®]) ou 5 ans (HAVRIX [®] ou AVAXIM [®]) Ou bien réalisation de 2 doses avec un intervalle de moins de 36 mois ou 5 ans selon le vaccin réalisé
Grippe saisonnière : vaccin tétravalent (à partir de 6 mois)	Pas de rattrapage possible une fois la période automno-hivernale écoulée

Les patients ayant un schéma vaccinal qui ne correspondait ni aux délais potentiellement préjudiciables de cette étude ni à un rattrapage correct étaient classés comme « non protégés ».

5.1.3 Prise en compte des modifications de recommandations vaccinales au cours de l'étude

Le calendrier vaccinal national est mis à jour annuellement par la Commission Technique des Vaccinations de la Haute Autorité de Santé. Ainsi, en 2024, les modifications ont été les suivantes (50) :

- Le vaccin tétravalent contre les méningocoques A-C-W-Y est devenu recommandé pour tous les adolescents de 11 à 14 ans à raison d'une dose. Un rattrapage chez les sujets de 15 à 24 ans révolu est également recommandé.
- Dès qu'il sera pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre du droit commun, le vaccin tétravalent contre les méningocoques A-C-W-Y pourra être réalisé chez tous les nourrissons à raison de 2 doses à 6 mois et 12 mois.
- La vaccination obligatoire contre les pneumocoques peut être réalisée soit avec le vaccin conjugué de 13 valences, soit avec un vaccin conjugué de 15 valences.
- La vaccination recommandée contre les pneumocoques pour les enfants à risque, dès 18 ans, doit préférentiellement être réalisée avec le vaccin conjugué de 20 valences.

Également, de nouvelles recommandations ont été publiées dans l'actualisation du PNDS dédié à la prise en charge des enfants et adolescents atteints de SDM en 2024 (13), avec notamment le calendrier vaccinal élaboré par le groupe de travail Vaccins de la filière MCGRE (Annexe 1). Ainsi, il est mentionné que les enfants porteurs de SDM doivent bénéficier des vaccinations obligatoires et recommandées en population générale auxquelles s'ajoutent :

- Une forte recommandation pour les vaccinations antipneumococcique, anti-méningococcique A-C-W-Y, anti-méningococcique B et antigrippale,
- Et une recommandation standard pour les vaccinations anti-covid-19, anti-varicelle dès 1 an (non remboursée), anti-hépatite A dès 1 an (non remboursée), anti-amaril à partir d'un an pour les patients voyageurs en zone endémique (non remboursée), anti-typhique à partir de 2 ans pour les patients voyageurs en zone endémique (non remboursée).

Ces modifications ont été prises en compte dans le choix de critères de jugement secondaires et l'interprétation des résultats.

5.2 Critères de jugement

5.2.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux de couverture vaccinale (CV) des patients atteints de SDM, c'est-à-dire la proportion des patients correctement vaccinés

parmi les patients qui devraient l'être du fait de leur âge. Plus précisément, il s'agissait de la CV de différents regroupements de vaccins au moment du recueil de données :

- CV des vaccins inclus dans le calendrier vaccinal obligatoire en population générale,
- CV des vaccins de l'ensemble des germes encapsulés recommandés pour les patients porteurs de SDM, à savoir : l'*Haemophilus influenzae* type B, le pneumocoque (vaccins de 13 et 23 valences) et les différents méningocoques ACWY et B (schéma selon les recommandations particulières),
- CV des vaccins inclus dans le calendrier vaccinal obligatoire en population générale combinée à la CV de l'ensemble des germes encapsulés recommandés,
- CV des vaccins inclus dans les recommandations du nouveau PNDS édité en 2024, à savoir : le calendrier vaccinal obligatoire, celui recommandé en population générale et celui recommandé pour les personnes aspléniques.

5.2.2 Critères de jugement secondaires

5.2.2.1 Description de la couverture vaccinale chez les enfants de 0 à 3 ans

Compte tenu de la gravité accrue des infections à germes encapsulés, notamment à pneumocoque, sur la catégorie d'âge de 0 à 3 ans chez les patients porteurs de SDM (14), l'étude a également porté sur la couverture vaccinale des patients contre le pneumocoque d'une part, et contre l'ensemble des germes encapsulés (pneumocoque, méningocoque et *Haemophilus influenzae* B) d'autre part, entre 0 et 3 ans. Lorsque le patient avait plus de 3 ans, le statut vaccinal précédant l'âge de 3 ans était pris en compte pour l'analyse.

5.2.2.2 Description de la couverture vaccinale de chaque vaccin

La CV était aussi étudiée individuellement au moment du recueil pour les vaccins suivants :

- Vaccin combiné contre diphtérie – tétanos – poliomyélite (DTP), à partir de 2 mois,
- Vaccin acellulaire contre la coqueluche (Ca), souvent combiné avec DTP, à partir de 2 mois,

- Vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type B (HiB), souvent combiné avec DTP, à partir de 2 mois
- Vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB), à partir de la naissance,
- Vaccin antipneumococcique conjugué de 13 valences (P13), à partir de 2 mois,
- Vaccin combiné contre Rougeole – Oreillons – Rubéole (ROR), à partir d'1 an,
- Vaccin antiméningococcique type C (MenC) selon les recommandations obligatoires en population générale, à partir de 5 mois,
- Vaccin antipneumococcique polysidique de 23 valences (P23), à partir de 2 ans,
- Vaccin antiméningococcique type B (MenB), à partir de 3 mois,
- Vaccin antiméningococcique type ACYW (MenACYW), à partir de 3 mois,
- Vaccin bilié de Calmette et Guérin contre la tuberculose (BCG), à partir d'un mois,
- Vaccin contre le virus de l'hépatite A (VHA), à partir de 18 mois,
- Vaccin antigrippal saisonnier sur la saison 2022-2023, à partir de 6 mois,
- Vaccin contre le rotavirus, chez les patients de 3 à 8 mois.

5.2.2.3 *Etude comparative*

Enfin, cette étude comporte une comparaison des taux de couverture vaccinale obtenus au sein de l'échantillon de patients inclus à ceux retrouvés dans la littérature en population générale française, ainsi qu'une comparaison à ceux attendus selon les objectifs de santé publique française.

5.3 **Analyse statistique**

Les taux de couverture vaccinale étaient obtenus par un rapport entre le nombre de patients considérés comme « protégés » contre le pathogène (ou bien l'ensemble de pathogènes) et le nombre de patients éligibles à la ou aux vaccination(s) en question en fonction de leur âge.

Concernant la comparaison des taux de couverture vaccinale obtenus sur l'échantillon de patients inclus, des catégories d'âge ont été créées afin de correspondre aux taux retrouvés dans la littérature, et ces taux ont pu être comparés à l'aide d'un test statistique binomial directement avec le logiciel Excel. Pour l'interprétation des p-valeurs, un seuil de significativité avec un risque de première espèce était fixé à 5%.

6 Cadre réglementaire et éthique

Ce recueil monocentrique, de données observationnelles de santé courante rétrospectives, a fait l'objet d'une déclaration, via le site intranet du CHU de Lille, auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) : numéro d'autorisation DEC23-099 (cf. Annexe 4).

Pour chaque patient inclus, le consentement oral des parents et, s'il pouvait l'exprimer, de l'enfant, étaient recueillis après une information orale claire, loyale et éclairée. Une lettre d'information était remise en main propre aux parents. Celle-ci leur fournissait des informations sur l'étude, leur permettait de contacter les responsables de l'étude en cas de besoin, et leur donnait la possibilité de s'opposer à l'inclusion de leur enfant dans l'étude (Annexe 5).

7 Déclaration de conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est à déclarer concernant cette étude.

Résultats

1 Caractéristiques générales de la population

Sur la période du 1^{er} juin 2023 au 31 juillet 2024, les certificats vaccinaux CERFA numéro 12594*02 ont été obtenus chez 104 patients. Il n'y a eu ni refus rapporté de la part des parents, ni patient exclu de l'étude.

Les 104 patients inclus étaient âgés de 5 mois à 18 ans (moyenne de 8 ans et 10 mois).

Sur la période du recueil de données, un patient inclus est décédé. Il s'agissait d'un nourrisson de 9 mois issu de l'immigration, n'ayant pas bénéficié d'un dépistage systématique ni de suivi spécialisé. Le diagnostic de syndrome drépanocytaire majeur avait donc été posé lors d'une complication grave de la maladie, une infection invasive à pneumocoque, ayant entraîné un séjour dans le service de réanimation pédiatrique du CHU de Lille, puis le décès. Il a été décidé de conserver l'analyse de ses données au sein de cette étude. Aucun autre évènement majeur n'a été rapporté.

Les données vaccinales du reste de la file active des patients pédiatriques suivis pour SDM au CHU de Lille, estimée à environ 180 patients, n'ont pas été recueillies pour les raisons suivantes : soit certains patients ne se sont pas présentés en consultation (non venue ou report de RDV) ou en hospitalisation (pas de complication dans l'année), ou le recueil ne leur a pas été proposé lors de leur passage par oubli de proposition de participation à l'étude, ou la photocopie du carnet de santé vaccinal CERFA numéro 12594*02 n'était pas lisible. Il existe donc des données manquantes pour environ 75 patients (42%).

2 Analyse descriptive de la couverture vaccinale

2.1 Couverture vaccinale selon le type de calendrier vaccinal

La couverture vaccinale (CV) déterminée pour le calendrier vaccinal obligatoire, pour la combinaison des germes encapsulés, pour le calendrier obligatoire couplé aux

germes encapsulés, ainsi que pour l'ensemble des vaccins recommandés par le PNDS 2024 est présentée dans la Figure 6. Les chiffres varient de plus de 80% de CV pour le calendrier obligatoire, à moins de 10% pour la CV de tous les vaccins recommandés par le PNDS de 2024, avec un peu moins de la moitié pour les autres variables.

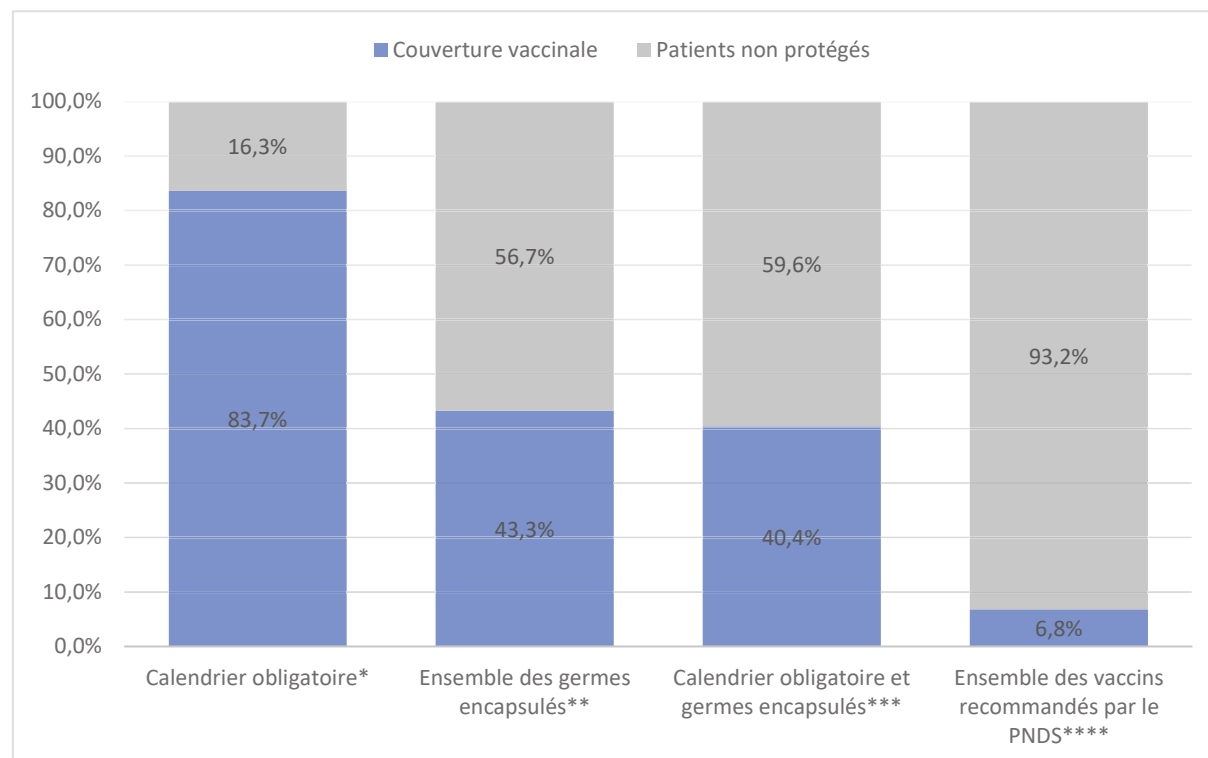


Figure 6 : Couverture vaccinale selon différents types de calendriers vaccinaux chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour syndrome drépanocytaire majeur en 2023-2024.

*Couverture vaccinale combinée pour les onze vaccins obligatoires en France depuis le décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018, étendue à tous les patients inclus malgré leur âge.

**Couverture vaccinale pour l'ensemble des germes encapsulés : pneumocoque avec vaccins conjugué à 13 valences et polysidique à 23 valences, méningocoque ACWY et B, *Haemophilus influenzae* type B.

***Couverture vaccinale pour le calendrier obligatoire combiné à celle contre les germes encapsulés.

****Couverture vaccinale combinée pour les vaccins obligatoires, les vaccins contre les germes encapsulés et les autres vaccins recommandés par le PNDS 2024 : vaccin bilié de Calmette et Guérin, virus de l'hépatite A, grippe saisonnière 2022-2023 et rotavirus. Vaccins exclus de l'étude par manque de données : covid-19, varicelle, fièvre typhoïde, fièvre jaune, papillomavirus.

2.2 Couverture vaccinale entre 0 et 3 ans

La CV déterminée pour le pneumocoque, ainsi que pour l'ensemble des germes encapsulés, au sein de la classe d'âge de 0 à 3 ans, est présentée dans la Figure 7.

Près de 80% des patients étudiés étaient couverts pour le pneumocoque mais moins d'un tiers était correctement protégé contre l'ensemble des encapsulés.

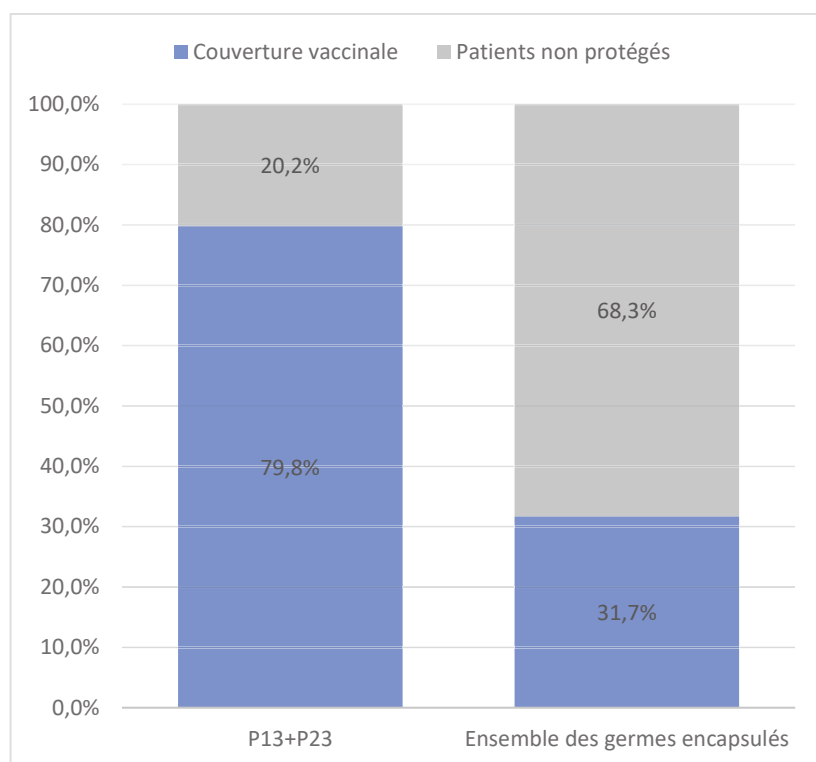


Figure 7 : Couverture vaccinale contre les pneumocoques et contre l'ensemble des germes encapsulés (pneumocoques, méningocoques, *Haemophilus influenzae* type B) entre 0 et 3 ans* chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour syndrome drépanocytaire majeur.

P13+P23 : couverture vaccinale combinée pour les vaccins antipneumococciques conjugué 13 valences et polysidique 23 valences.

*Ensemble des germes encapsulés : couverture vaccinale combinée pour les vaccins antipneumococciques, antiméningococciques (ACWY et B) et contre l'*Haemophilus influenzae* type B.*

** pour obtenir ces taux, la couverture vaccinale au moment du recueil des patients entre 0 et 3 ans et la couverture vaccinale à l'âge de 3 ans des patients entre 4 et 18 ans ont été combinées.*

2.3 Couverture vaccinale contre chaque pathogène

La CV déterminée pour chaque vaccin étudié et recommandé chez les patients porteurs de SDM est présentée dans la Figure 8.

Concernant le vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences (P13), seul le nourrisson cité plus haut, victime d'une infection invasive à pneumocoque, n'était pas couvert. De plus, la CV combinée des vaccins à P13 et P23 était de 86,5%.

Concernant les vaccinations contre les différents types de méningocoques, parmi les patients non vaccinés contre les valences A-C-W-Y recommandée pour les patients porteurs de SDM, 92,2% (soit 47 patients sur 53) étaient tout de même couverts contre la valence C (+/- la valence A combinée pour certains) avec un schéma correspondant aux recommandations obligatoires en population générale.

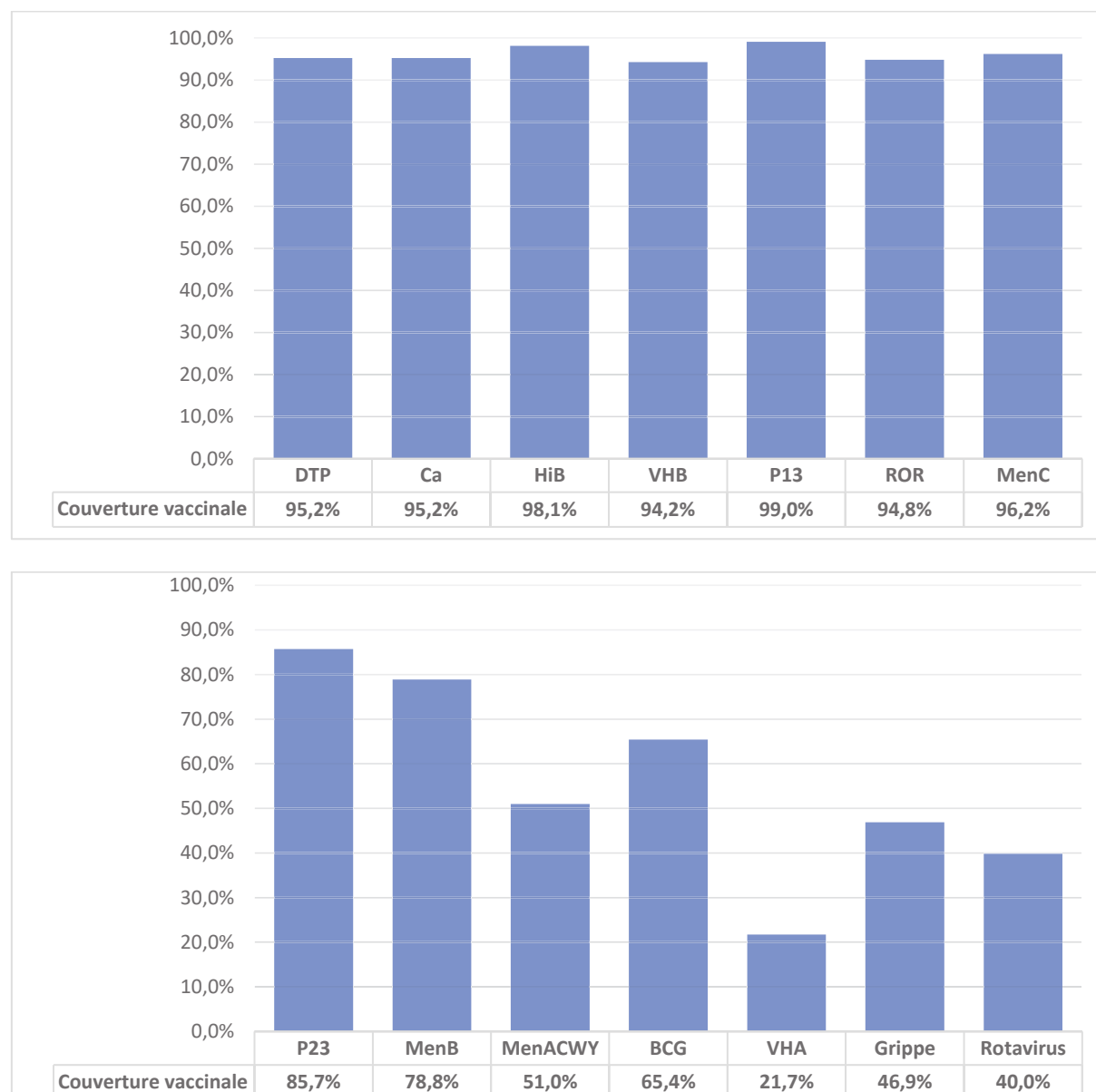


Figure 8 : Couverture vaccinale par vaccin chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour syndrome drépanocytaire majeur en 2023-2024.

DTP : vaccin combiné contre diphtérie – tétanos – poliomyélite , Ca : vaccin acellulaire contre la coqueluche, HiB : vaccin contre l'Haemophilus influenzae de type B, VHB : vaccin contre le virus de l'hépatite B, P13 : vaccin antipneumococcique conjugué de 13 valences , ROR : vaccin combiné contre Rougeole – Oreillons – Rubéole, MenC : vaccin antiméningococcique type C selon les recommandations obligatoires en population générale, P23 : vaccin antipneumococcique polysidique de 23 valences, MenB : vaccin antiméningococcique type B, MenACYW :

vaccin antiméningococcique type A-C-Y-W, BCG : vaccin bilité de Calmette et Guérin contre la tuberculose, VHA : vaccin contre le virus de l'hépatite A, grippe : vaccin antigrippal saison 2022-2023, rotavirus : vaccin contre le rotavirus.

Certains patients comptabilisés comme étant correctement vaccinés contre le méningocoque C l'étaient également pour le méningocoque A grâce à un vaccin combiné.

Concernant le vaccin BCG : 13,4% (14/104) des patients étaient nés avant 2007 lorsque ce vaccin était obligatoire.

Par ailleurs, au moment du recueil, la vaccination contre le papillomavirus avait été débutée chez 17 des 42 adolescents suivis pour SDM, soit 40% des adolescents concernés.

3 Comparaison des couvertures vaccinales

3.1 Comparaison à la couverture vaccinale nationale

La comparaison des couvertures vaccinales chez les patients porteurs de SDM au CHU de Lille avec les chiffres les plus récents de couvertures vaccinales recensés par Santé Publique France, obtenus sur la base des examens de santé obligatoires (certificats de santé des 9ème et 24ème mois) et des enquêtes en milieu scolaire, est présentée dans le Tableau 8.

Concernant le vaccin Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite, il existait une différence pour la classe d'âge de 11 à 18 ans, avec une CV plus élevée chez les enfants suivis pour SDM que dans la population générale, avec respectivement une CV à 95,2% et à 84% (p-value 0,0206). Pour les autres classes d'âge, la CV était similaire.

Concernant la vaccination antioquelucheuse, sur la classe d'âge 11-18 ans, la CV était significativement plus importante chez les patients suivis pour SDM comparé à la population générale avec respectivement 95,2% et 70,0% (p-value < 0,0001). La comparaison sur les autres classes d'âges ne montrait pas de différence.

Concernant la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type B, il existait une différence significative entre la CV des patients suivis pour SDM et de la population générale sur la classe d'âge 2-11 ans avec respectivement 98% et 79,4% (p-value à 0,0002).

Concernant la vaccination contre le virus de l'hépatite B, la CV était significativement plus élevée chez les patients suivis pour SDM comparée à celle de la population

générale à partir de l'âge de 2 ans (96,8% vs 50,9% pour la classe 2-6 ans, p-value < 0,0001, 100% vs 45,9% pour la classe 6-11 ans, p-value < 0,0001, 90,5% vs 43,1% pour la classe 11-18 ans, p-value < 0,0001). De 0 à 2 ans, les CV étaient similaires à la population générale.

Concernant le vaccin conjugué contre 13 valences de pneumocoques, les patients suivis pour SDM avaient une meilleure CV pour la classe d'âge 2-6 ans par rapport à la population générale, avec respectivement une CV à 100% et à 83,3% (p-value à 0,0035). Les patients entre 0 à 2 ans avaient des CV superposables.

Concernant le vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole, la CV des patients suivis pour SDM dans les classes d'âge de 2 à 6 ans et de 11 à 18 ans était plus élevée par rapport à la population générale (96,8% vs 83,2% pour les 2-6 ans, p-value à 0,0209 et 95,2% vs 83,9% pour les 11-18 ans, p-value à 0,0199). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux populations dans les autres classes d'âge.

Concernant le vaccin contre le méningocoque de type C, on notait une différence significative pour les classes d'âge à partir de 5 ans, dans lesquelles les patients suivis pour un SDM avaient une CV plus élevée qu'en population générale (100% vs 79,5% pour la classe 5-9 ans, p-value à 0,0081, 96,4% vs 71,9% pour la classe 10-14 ans, p-value à 0,0011, 100% vs 48% pour la classe 15-19 ans, p-value < 0,0001). De 0 à 5 ans, la CV était similaire dans les deux groupes.

Concernant le vaccin contre le méningocoque de type B, la CV des patients suivis pour SDM est plus élevée qu'en population générale dans la classe d'âge de 8 à 21 mois, avec une CV respectivement à 87,5% et 35,1% (p-value à 0,0034). La CV de 0 à 21 mois était identique statistiquement dans les deux populations.

Concernant le vaccin contre la tuberculose (bilié de Calmette et Guérin), la CV des patients suivis pour SDM était significativement plus importante qu'en population générale, et ce pour l'ensemble de la population pédiatrique de 0-18 ans, avec une CV respectivement à 64,4% et 32% (p-value < 0,0001).

Concernant le vaccin contre la grippe pour la saison 2022-2023, la CV des patients suivis pour SDM était significativement plus élevée que dans la population générale pédiatrique et adulte, avec une CV à 64,4% chez les patients suivis pour SDM et une CV à 36,7% chez les patients âgés de moins de 65 ans dans les Hauts-de-France bénéficiant d'une recommandation particulière (p-value à 0,0102).

Concernant le vaccin contre le rotavirus, aucune différence de CV n'a été démontrée entre les patients suivis pour SDM au CHU de Lille et la population générale.

Concernant le vaccin polysidique contre 23 valences de pneumocoques, le vaccin combiné contre les méningocoques ACWY et le vaccin contre le virus de l'hépatite A, s'agissant de recommandations particulières, il n'existait pas de chiffres disponibles concernant la population générale pédiatrique.

Tableau 8 : Comparaison de la couverture vaccinale retrouvée chez les patients suivis pour syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille entre 2023 et 2024, à la couverture vaccinale retrouvée en population générale selon les études les plus récentes de Santé Publique France, par classe d'âge.

Vaccins	Classes d'âges	Patients « protégés » / patients éligibles	Couverture vaccinale des patients suivis pour SDM	Couverture vaccinale en population générale ¹	p-value ²
DTP	0-9 mois	5/6	83,3%	97,4% ³	0,1367
	9-24 mois	7/7	100,0%	96,3% ⁴	0,7680
	2-6 ans	30/31	96,8%	95,8% ⁵	0,3594
	6-11 ans	17/18	94,4%	90,3% ⁶	0,3081
	11-18 ans	40/42	95,2%	84,0% ⁷	0,0206
	0-18 ans	99/104	95,2%	NC	NC
Ca	0-9 mois	5/6	83,3%	98,3% ³	0,0936
	9-24 mois	7/7	100,0%	96,3% ⁴	0,7680
	2-6 ans	30/31	96,8%	95,1% ⁵	0,3365
	6-11 ans	17/18	94,4%	83,2% ⁶	0,1326
	11-18 ans	40/42	95,2%	70% ⁷	< 0,0001
	0-18 ans	99/104	95,2%	NC	NC
HiB	0-9 mois	5/6	83,3%	96,6% ³	0,1716
	9-24 mois	7/7	100,0%	96,3% ⁴	0,7680
	2-11 ans	48/49	98,0%	79,4% ⁶	0,0002
	11-18 ans	42/42	100,0%	NC	NC
	0-18 ans	102/104	98,1%	NC	NC
VHB	0-9 mois	5/6	83,3%	90,7% ³	0,3425
	9-24 mois	7/7	100,0%	95,9% ⁴	0,7460
	2-6 ans	30/31	96,8%	50,9% ⁵	< 0,0001
	6-11 ans	18/18	100,0%	45,9% ⁶	< 0,0001
	11-18 ans	38/42	90,5%	43,1% ⁷	< 0,0001
	0-18 ans	98/104	92,2%	NC	NC
P13	0-9 mois	5/6	83,3%	92,4% ³	0,3071
	9-24 mois	7/7	100,0%	95,7% ⁴	0,7352
	2-6 ans	31/31	100,0%	83,3% ⁵	0,0035
	6-18 ans	60/60	100,0%	NC	NC
	0-18 ans	103/104	99,0%	NC	NC
ROR	1-2 ans	4/5	80,0%	92,8% ⁴	0,2670
	2-6 ans	30/31	96,8%	83,2% ⁵	0,0209

	6-11 ans	17/18	94,4%	93,2% ⁶	0,3697
	11-18 ans	40/42	95,2%	83,9% ⁷	0,0199
	1-18 ans	91/96	94,8%	NC	NC
MenC	0-5 mois	0/0	NC	89,1%	NC
	5-24 mois	10/13	76,9%	92,7% ⁴	0,0521
	2-4 ans	22/22	100,0%	90,6%	0,1140
	5-9 ans	21/21	100,0%	79,5%	0,0081
	10-14 ans	27/28	96,4%	71,9%	0,0011
	15-19 ans	20/20	100,0%	48,0%	< 0,0001
	0-18 ans	100/104	96,2%	NC	NC
P23	2-18 ans	78/91	85,7%	NC	NC
MenB	0-8 mois	5/5	100,0%	74,7%	0,2326
	8-21 mois	7/8	87,5%	35,1%	0,0034
	2-18 ans	70/91	76,9%	NC	NC
	0-18 ans	82/104	78,8%	NC	NC
MenACWY	0-18 ans	53/104	51,0%	NC	NC
BCG	0-18 ans	67/104	64,4%	32,0% ⁸	< 0,0001
VHA	0-18 ans	20/92	21,7%	NC	NC
Grippe	0-65 ans	45/96	46,9%	36,7% ⁹	0,0102
Rotavirus	0-8 mois	2/5	40,0%	30,9%	0,3150

SDM : syndrome drépanocytaire majeur, DTP : vaccin combiné contre diphtérie – tétanos – poliomyélite , Ca : vaccin acellulaire contre la coqueluche, HiB : vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* de type B, VHB : vaccin contre le virus de l'hépatite B, P13 : vaccin antipneumococcique conjugué de 13 valences , ROR : vaccin combiné contre Rougeole – Oreillons – Rubéole, MenC : vaccin antiméningococcique type C selon les recommandations obligatoires en population générale, P23 : vaccin antipneumococcique polysidique de 23 valences, MenB : vaccin antiméningococcique type B, MenACYW : vaccin antiméningococcique type A-C-Y-W, BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin contre la tuberculose, VHA : vaccin contre le virus de l'hépatite A, grippe : vaccin antigrippal saison 2022-2023, rotavirus : vaccin contre le rotavirus.

NC : donnée non calculée par Santé Publique France ou bien non calculable sur la population de patients inclus.

¹ Données obtenues sur le site de Santé Publique France : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/donnees/#tabs> (58).

² p-value obtenue par loi binomiale avec un seuil alpha de 0,005.

³ Couverture vaccinale étudiée à l'âge de 9 mois en population générale (certificat obligatoire).

⁴ Couverture vaccinale étudiée à l'âge de 2 ans en population générale (Certificat obligatoire).

⁵ Couverture vaccinale étudiée à l'âge de 6 ans en population générale (visite médicale en milieu scolaire).

⁶ Couverture vaccinale étudiée à l'âge de 11 ans en population générale (visite médicale en milieu scolaire).

⁷ Couverture vaccinale étudiée à l'âge de 15 ans en population générale (visite médicale en milieu scolaire).

⁸ Couverture vaccinale retrouvée pour la population pédiatrique française possédant une recommandation particulière, hors Ile-de-France.

⁹ Couverture vaccinale retrouvée pour la population générale pédiatrique et adulte de moins de 65 ans dans le Hauts-de-France possédant une recommandation particulière.

3.2 Comparaison aux objectifs de santé publique

A propos de la couverture vaccinale préconisée par la politique de santé publique en France, la loi du 9 août 2004 fixait un objectif de couverture vaccinale de plus de 95% pour tous les vaccins ayant une recommandation en population générale, excepté pour le vaccin contre la grippe, pour lequel le taux était fixé à 75%. Ces objectifs ont bénéficié d'une évaluation et de propositions d'amélioration en avril 2010 dans un document édité par le Haut Conseil de Santé Publique (66).

La comparaison des couvertures vaccinales chez les patients porteurs de SDM au CHU de Lille avec les objectifs de santé publique française fixés en 2010 est présentée dans le Tableau 9.

Les CV des patients suivis pour SDM étaient significativement équivalentes aux objectifs de politique de santé publique pour les vaccins contre la combinaison Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite, la Coqueluche, l'*Haemophilus influenzae* de type B et la combinaison Rougeole-Oreillons-Rubéole.

Les CV des patients suivis pour SDM étaient significativement plus élevées par rapport aux objectifs de santé publique pour les vaccins antipneumococcique conjugué à 13 valences, contre le virus de l'hépatite B et contre le méningocoque de type C.

Pour ces vaccins, la CV chez les patients suivis pour SDM était donc conforme aux objectifs de santé publique.

Les CV des patients suivis pour SDM étaient significativement inférieures aux objectifs de santé publique pour les vaccins contre la tuberculose (avec le vaccin bilié de Calmette et Guérin) et contre la grippe saisonnière.

Compte tenu de l'apparition récente de la recommandation vaccinale contre le méningocoque B et le rotavirus en population générale, et la recommandation particulière de vaccination avec les vaccins antipneumococcique polysidique à 23 valences, contre le méningocoque de type B, le méningocoque ACWY et le virus de l'hépatite A, il n'existait pas d'objectif officiel de santé publique pour ces vaccins permettant une comparaison.

Tableau 9 : Comparaison de la couverture vaccinale retrouvée chez les patients suivis pour syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille entre 2023 et 2024, aux objectifs de couverture vaccinale fixée par la politique de santé publique en France.

Vaccins	Classes d'âges	Patients « protégés » / patients éligibles	Couverture vaccinale des patients suivis pour SDM	Objectifs de couverture vaccinale selon la loi du 9 Aout 2004, réévalués en 2010 ¹	p-value ²
DTP	0-18 ans	99/104	95,2%	95%	0,1791
Ca	0-18 ans	99/104	95,2%	95%	0,1791
HiB	0-18 ans	102/104	98,1%	95%	0,0715
VHB	0-18 ans	98/104	94,2%	80%	< 0,0001
P13	0-18 ans	103/104	99,0%	95%	0,0264
ROR	1-18 ans	91/96	94,8%	95%	0,1432
MenC	0-18 ans	100/104	96,2%	90%	0,0122
P23	2-18 ans	78/91	85,7%	NC	NC
MenB	0-18 ans	82/104	78,8%	NC	NC
MenACWY	0-18 ans	53/104	51,0%	NC	NC
BCG	0-18 ans	68/104	65,4%	90%	< 0,0001
VHA	0-18 ans	20/92	21,7%	NC	NC
Grippe	0-18 ans	45/96	46,9%	80%	< 0,0001
Rotavirus	0-6 mois	2/5	33,3%	NC	NC

SDM : syndrome drépanocytaire majeur, DTP : vaccin combiné contre diphtérie – tétanos – poliomyélite , Ca : vaccin acellulaire contre la coqueluche, HiB : vaccin contre l'Haemophilus influenzae de type B, VHB : vaccin contre le virus de l'hépatite B, P13 : vaccin antipneumococcique conjugué de 13 valences , ROR : vaccin combiné contre Rougeole – Oreillons – Rubéole, MenC : vaccin antiméningococcique type C selon les recommandations obligatoires en population générale, P23 : vaccin antipneumococcique polysidique de 23 valences, MenB : vaccin antiméningococcique type B, MenACYW : vaccin antiméningococcique type A-C-Y-W, BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin contre la tuberculose, VHA : vaccin contre le virus de l'hépatite A, grippe : vaccin antigrippal saison 2022-2023, rotavirus : vaccin contre le rotavirus.

NC : donnée non élaborée par le Haut Conseil de Santé Publique.

¹ Données obtenues sur le rapport du Haut Conseil de Santé Publique d'avril 2010 sur les objectifs de santé publique.

² p-value obtenue par loi binomiale avec un seuil alpha de 0,005.

Discussion

1 Résultats principaux

Parmi les 104 patients atteints de SDM suivis en pédiatrie au CHU de Lille inclus dans cette étude, 83,7 % ont reçu l'ensemble des 11 vaccins obligatoires du calendrier vaccinal français, témoignant d'une couverture vaccinale comparable, voire supérieure, à celle observée dans la population pédiatrique générale en France et en adéquation avec les objectifs de santé publique.

Cette étude met en évidence une couverture vaccinale spécifique aux germes encapsulés de 43,3 % chez les enfants atteints de SDM, qui passe à 40,4 % lorsqu'elle est combinée aux vaccins obligatoires. Malgré une couverture antipneumococcique satisfaisante, atteignant 99 % pour le vaccin conjugué 13 valences et 85,7 % pour le polysidique 23 valences, la diminution globale s'explique principalement par une couverture inférieure contre les méningocoques avec 78,8 % pour le type B et seulement 51 % pour le tétravalent A-C-W-Y. En effet, celui-ci a rencontré des difficultés de réalisation à cause de recommandations ambiguës jusqu'à l'établissement des récentes directives dans le PNDS de 2024 et le calendrier vaccinal du comité MCGRE (manque de consensus sur le schéma d'administration et sur l'utilisation du NIMENRIX® chez les nourrissons).

L'analyse de la couverture vaccinale chez les enfants de 0 à 3 ans a révélé une bonne protection contre le pneumocoque, avec près de 80 % des patients correctement vaccinés. Toutefois, la protection globale contre l'ensemble des germes encapsulés (pneumocoques, *Haemophilus influenzae* type B et méningocoques) reste faible, avec une couverture vaccinale de seulement 31,7 %.

De plus, seulement 6,8 % des patients sont correctement vaccinés contre l'ensemble des vaccins recommandés pour cette population (hors varicelle, papillomavirus humain et Sars-CoV-2). Les couvertures les plus faibles concernent, outre le vaccin tétravalent ACWY antiméningococcique, le BCG (65,4 %), l'hépatite A (21,7 %), la grippe (46 %) et le rotavirus (40 %). Ces résultats soulignent la nécessité de renforcer

la vaccination contre ces pathogènes dans cette population particulièrement vulnérable.

En ce qui concerne l'aspect comparatif de cette étude, les patients suivis pour drépanocytose au CHU de Lille présentent une couverture vaccinale équivalente ou supérieure à celle de la population générale concernant les vaccins recommandés. Toutefois, aucune donnée n'était disponible pour les vaccins antipneumococcique polysidique 23 valences, antiméningococcique tétravalent ACWY et contre le virus de l'hépatite A (car non recommandés en population générale).

Enfin, cette étude montre une couverture vaccinale en accord avec les objectifs de santé publique en France parmi les patients atteints de SDM pour la plupart des vaccins recommandés, à l'exception des vaccins contre la tuberculose (BCG) et la grippe saisonnière.

2 Forces et limites de l'étude

A notre connaissance il s'agit de la seule étude française portant spécifiquement sur les CV chez les enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur. L'utilisation des carnets de santé avec le formulaire CERFA numéro 12594*02 renforce la fiabilité de ce recueil de données prospectif, réduisant ainsi le biais de mesure et évitant un biais de mémorisation souvent rencontré lors des études basées sur des déclarations rétrospectives. Ce mode de recueil est également utilisé dans de nombreuses études de CV, ce qui permet une bonne comparabilité des résultats avec la littérature existante et améliore la validité externe de l'étude.

Néanmoins, certaines limites doivent être soulignées. Tout d'abord, sur l'ensemble des enfants suivis pour SDM, seules les données de 104 patients ont pu être analysées, ce qui correspond à une perte de données d'environ 42 % des patients de la file active lilloise. De plus, le nombre réduit d'enfants âgés de 0 à 8 mois (seulement 5) affecte la robustesse des résultats concernant la CV pour le vaccin contre le rotavirus, rendant cette estimation peu significative. Enfin, un biais de recueil lié au statut vaccinal antigrippal peut exister, ces vaccinations n'étant pas toujours consignées dans le carnet de santé, entraînant ainsi une possible sous-estimation de la CV réelle.

3 Analyse et comparaison à la littérature

Bien que les études sur la CV au sein de la population drépanocytaire en France soient limitées, plusieurs travaux étrangers ou réalisés en France sur des populations à risque comparables permettent de situer notre étude au sein de la littérature et offrent des perspectives intéressantes.

Par exemple, l'étude monocentrique citée en introduction menée en 2014 au CHU de Lille et publiée en 2020 a analysé la couverture vaccinale chez des enfants atteints de maladies chroniques (59). Pour les vaccins inclus dans le calendrier vaccinal « standard » recommandé en population générale (DTP, Ca, HiB, pneumocoque à 7 valences P7 ou P13, ROR, MenC, VHB), cette étude rapportait un taux global de vaccination de 47,2 %, inférieur à celui de notre étude. Parmi les enfants ayant des recommandations particulières, comme ceux porteurs de SDM, seulement 11% étaient correctement vaccinés. En considérant les vaccins de manière individuelle, la CV était meilleure pour les vaccins obligatoires (DTP uniquement) et ceux recommandés depuis une plus longue période en France (HiB, ROR, Ca, P7 ou P13). Nos résultats, globalement plus élevés, peuvent s'expliquer par l'extension des obligations vaccinales en France depuis 2018 (67). De même, une tendance similaire à une meilleure CV chez les plus jeunes pour la primovaccination a été constatée dans les deux études, illustrant une diminution de l'adhésion vaccinale avec l'âge. Pour les vaccins à recommandations spécifiques, nos résultats concordaient : les CV des vaccins MenACWY, antigrippal et contre le VHA étaient faibles, avec des taux respectivement à 0 %, 14,7 %, et 12,5 % de patients correctement vaccinés. En plus de l'analyse descriptive des CV et retards vaccinaux, cette étude rapportait aussi les cas d'infections par pathogènes pouvant être prévenues par la vaccination. Notamment, un patient atteint de SDM avait présenté une infection respiratoire à grippe B compliquée d'un STA alors que son calendrier vaccinal pour la grippe saisonnière n'était pas à jour. L'étude lilloise analysait également l'association entre une CV faible et des facteurs sociodémographiques ou de prise en charge au sein des enfants avec recommandations vaccinales particulières : ainsi, l'analyse multivariée montrait qu'un niveau d'études maternel inférieur au baccalauréat était associé à une couverture vaccinale plus faible, et un suivi médical assuré par au moins quatre médecins était à la limite de la significativité. Or, la population drépanocytaire en

France est majoritairement issue de l'immigration (35), avec un statut socio-économique souvent faible (46) et un niveau d'éducation parental bas (45), ce qui augmente leur risque de présenter une couverture vaccinale insuffisante. En revanche, au CHU de Lille, la prise en charge est organisée autour d'un seul médecin référent et du médecin traitant de ville et/ou pédiatre de PMI, ce qui limite le nombre d'intervenants et réduit ainsi l'impact négatif d'un suivi dispersé sur la vaccination.

D'autres études corroborent ces résultats. Un travail de thèse médicale mené entre 2014 et 2016 dans deux centres hospitaliers de Nouvelle-Aquitaine (l'Hôpital pédiatrique du CHU de Bordeaux et le CH d'Agen) portait sur la couverture vaccinale chez les enfants pris en charge dans le cadre du régime d'ALD et évaluait l'efficacité d'une informatisation du carnet vaccinal (68). Parmi les 22 patients atteints de SDM inclus, les résultats montraient qu'aucun patient suivi pour drépanocytose n'avait reçu l'intégralité des vaccins recommandés. Bien que la CV pour les vaccins obligatoires ou recommandés en population générale était satisfaisante, celle pour les vaccins spécifiques restait faible : 40,9% pour le P23, 27,3% pour l'antigrippal et 0% pour le MenB et pour le MenACWY. Ces résultats, plus bas que ceux de notre étude, soulignent une nouvelle fois l'effet positif de l'élargissement de l'obligation vaccinale en France depuis 2018 (67).

Sur un plan plus global en France, le Groupement d'Expertise et d'Information sur la Grippe a étudié les données épidémiologiques concernant la grippe et la vaccination antigrippale. Deux études menées en Île-de-France en population pédiatrique sont particulièrement pertinentes. La première étude réalisée en 2003-2004 montrait une CV contre la grippe saisonnière à 55,5% chez les enfants atteints d'hémoglobinopathie et à 43,7% chez la totalité des patients en ALD (69). La deuxième étude menée après la pandémie de grippe H1N1 en 2009-2010, montrait une CV à 20,9% pour la grippe saisonnière et à 31,8% pour le vaccin pandémique H1N1 chez les patients en ALD. Ces chiffres étaient significativement plus élevés qu'en population n'étant pas à risque, ce qui soulignait, selon les auteurs, une attention accrue de la part des soignants et des parents chez ces patients plus vulnérables (70). Dans notre étude, la CV atteignait 46,9%, un taux proche de la première étude de 2003-2004, et était également significativement supérieure à celui de la population à risque de moins de 65 ans dans les Hauts-de-France (36,7%, p-value à 0,0102).

En Italie, une étude réalisée en 2012 sur la couverture vaccinale des enfants suivis pour maladie chronique (diabète de type 1, mucoviscidose, trisomie 21, infection à VIH et maladie neurologique chronique) a permis également de montrer une CV élevée pour les vaccins obligatoires (DTP et VHB), entre 84 et 88%, mais des taux bien plus bas pour les autres vaccinations étudiées (71). Parmi les raisons du défaut de vaccination étudiées figuraient des décompensations de la maladie chronique ou pathologie intercurrente empêchant la vaccination, un manque d'information sur l'utilité des vaccins, ou, plus rarement, des craintes liées à la vaccination et des problèmes logistiques.

Aux États-Unis d'Amérique (EUA), une série d'études menées au Michigan sur les patients atteints de SDM, grâce à la création d'un registre des nouveau-nés depuis 1997 a permis d'analyser la CV à différents âges. Notamment, une étude de 2019 montrait qu'à l'âge de 19 mois, 58,5% des enfants atteints de SDM étaient correctement vaccinés pour les primovaccinations usuelles (DTP, Ca, ROR, HiB, VHB, varicelle et P7 ou P13), ce qui était significativement plus élevé que les patients non drépanocytaires, et à 35 mois, ce chiffre atteignait 74,7 %, à nouveau significativement plus élevé que ceux non drépanocytaires (72). Malgré la grande susceptibilité aux infections invasives, la CV antipneumococcique restait la plus basse avec environ 63% et 78% à respectivement 19 et 35 mois. Une autre étude, réalisée entre 1995 et 2014, montrait une CV antipneumococcique à l'âge de 36 mois de 68.76% pour le P7 ou P13 et de 42.99% en combinant P7/P13 et P23. Cette CV restait supérieure à celle de la population sans SDM (45,17% pour P7/P13) (73). Les facteurs de risque associés à une mauvaise CV indiquaient également un niveau d'étude maternel bas comme défavorable. En revanche, un suivi avec un médecin de ville ou autre suivi libéral équivalent était bénéfique en comparaison à un suivi uniquement en hôpital public. Une étude similaire réalisée entre 2012–2014 rapportait quant à elle une CV antipneumococcique de 79% à 3 mois, 60,5% à 5 mois, 44% à 7 mois et 55% à 16 mois pour le P7/P13, et à l'âge de 5 ans, la CV pour le P7/P13 combiné au P23 était de 64,3% (74). Ces CV étaient à nouveau significativement supérieures à celles retrouvées chez les enfants avec un trait drépanocytaire (hétérozygotes sains) et les enfants sans SDM ni trait drépanocytaire. Concernant la grippe saisonnière, une étude réalisée entre 2014 et 2019 a permis de montrer une CV de 46,9% chez les enfants

suivis pour SDM, ce qui était 2,8 fois plus qu'en population sans SDM (après ajustement d'odds ratio) (75).

Au Brésil, une étude menée en 2022 chez 117 patients porteurs de SDM suivis dans plusieurs centres d'hématologie pédiatrique publics possédant un centre dédié à la vaccination rapportait une CV supérieure à 95% pour l'ensemble des primovaccinations des vaccins du calendrier standard national (DT-Ca, Poliomyélite seul, BCG, ROR, VHB, fièvre jaune, rotavirus et HPV) (76). En revanche, comme dans notre étude, les CV étaient faibles et il y avait davantage de retard vaccinal concernant les vaccinations spécifiques pour les patients drépanocytaires : notamment pour la dose supplémentaire de P10 (CV à 13,46% pour les 0-5 ans et 79,4% pour les > 5 ans dont 1/3 de rattrapages) et le P23 (CV à 50% chez les 0-5 ans, 70,59% pour la 1^{ère} dose et 23,81% pour la 2^{ème} dose chez les plus de 5 ans), les rappels spécifiques pour le HiB (CV à 4,35% chez les 0-5 ans, 0% chez les plus de 5 ans), le MenC (58,82% et 5,56% chez les > 5 ans) et le VHA (28% chez les 0-5 ans et 38,24% chez les > 5 ans). Concernant la grippe saisonnière, le taux était tout de même plus élevé que dans notre étude avec une CV à 71,4% chez les 0-5 ans et à 65,6% chez les > 5 ans.

Une étude réalisée à Douala, au Cameroun, en 2015-2016 chez 98 enfants porteurs de SDM avec carnet vaccinal disponible (77) montrait une CV de 99% pour les vaccins gratuits du Programme Élargi de Vaccination (PEV) mis en place par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (comprenant les premières doses de BCG, les vaccins contre la poliomyélite, DT, Ca, VHB, HiB, P13, rotavirus, rougeole et fièvre jaune), en revanche les vaccins non gratuits ou recommandés pour la population drépanocytaire hors PEV souffraient d'une CV basse, comme le vaccin antipneumococcique avec une CV à 58,2% pour le P13 et 43,8% pour le P23 et celui antiméningococcique A et C avec une CV de 39,6%. La CV globale de l'ensemble des vaccins recommandés pour les enfants atteints de SDM était de 6,5%. Une autre étude réalisée en Ouganda en 2016 chez les enfants atteints de SDM de moins de 6 ans retrouvait des chiffres similaires (78). Cependant, ces chiffres globalement inférieurs à ceux retrouvés en France sont difficilement comparables compte tenu de la situation sociale et économique différente entre le Cameroun, l'Ouganda et la France, ce dernier pays seul prenant la totalité des vaccins en charge dans le cadre de l'ALD. D'ailleurs, l'étude réalisée à Douala analysait les facteurs de risque liés à une moins bonne CV et, en

plus d'une faible sensibilisation des parents sur l'importance vaccinale, un manque de moyens financiers pour l'achat des vaccins étaient les principales raisons évoquées.

Certaines études ont non seulement évalué les CV mais aussi cherché des moyens d'améliorer la pratique vaccinale.

En Angleterre, une étude réalisée au Newham University Hospital avait étudié la CV chez des adultes atteints par le SDM en 2012-2013 puis en 2014 après quelques mesures correctrices : la mention systématique du statut vaccinal des patients et le rappel des schémas vaccinaux recommandés dans la lettre de liaison à l'attention du médecin généraliste en ville à la sortie d'hospitalisation ou de consultation et la réalisation d'un groupe de travail sur les vaccinations avec les soignants référents d'hématologie et les médecins généralistes de ville (79). Bien que ces interventions aient entraîné une légère augmentation des CV, elles restaient relativement basses en 2014 : 44% pour le pneumocoque, 31% pour le MenC, 28% pour le HiB, 28% pour le VHB et 50% pour la grippe. Etant réalisée chez l'adulte, ces chiffres sont difficilement comparables à nos résultats. En revanche, les auteurs entamaient une réflexion sur les causes et les pistes d'amélioration, notamment : renforcer l'éducation thérapeutique des patients par la distribution de supports d'information, améliorer la collecte du statut vaccinal des patients et en faciliter l'accès à l'ensemble des professionnels de santé, élargir l'accès et le financement des vaccins au sein des centres hospitaliers pour permettre de vacciner les patients non protégés lors de leur consultation, ou encore, travailler avec les centres de vaccination en ville.

Dans la même lignée, une étude menée en Turquie entre 2004 et 2012 a examiné l'impact de l'introduction d'un dossier médical électronique contenant des informations sur le statut drépanocytaire et vaccinal des patients sur les CV (80). Ainsi, la CV antipneumococcique est passée de 20,3% à 50,8% et CV antigrippale de 23,7% à 49,2%, démontrant une amélioration significative après l'instauration de ce dispositif.

Aux Etats-Unis, une étude réalisée à Boston entre 2012 et 2014 a évalué la CV antigrippale chez les enfants atteints de SDM avant et après avoir mis en place les mesures correctives telles que : l'éducation thérapeutique des familles et soignants (via des ateliers, distribution de documentation papier, envoi de mails ou lettres d'information, campagnes d'information sur un réseau social), l'utilisation d'un dossier informatisé, la création d'un registre de patients atteints de SDM et la création d'un poste de coordinateur de soins pour notamment appeler par téléphone les patients

non vaccinés, les informer de l'importance de la vaccination et organiser leur parcours de soin (81). La CV antigrippale avait ainsi pu passer de 80% (132/164 patients) à 90% (151/167 patients). Dans ces deux dernières études, les auteurs, en s'appuyant sur d'autres études, évoquaient également des pistes pouvant encore améliorer la CV : la création d'alertes sur les vaccinations dans les dossiers informatisés des patients à risque, un recueil du statut vaccinal des patients plus fiable et une meilleure communication entre les soignants, l'éducation thérapeutique des patients, la coordination de soin par des professionnels spécialisés.

Enfin, une autre étude réalisée à Boston (EUA) également durant la saison 2019-2020 a montré une CV antigrippale de 90,32% chez les patients suivis pour SDM, et ce taux élevé perdurait depuis plusieurs années (82). L'étude évoquait des ajustements organisationnels de la pratique vaccinale pour améliorer la CV dans les autres centres comme la création d'un registre des patients atteints de SDM dans chaque hôpital avec recueil des statuts vaccinaux pour chaque patient et propositions de mise à jour en cas de besoin, la mobilisation de la médecine de ville dans son rôle de prévention, d'information et de la réalisation des vaccinations, l'éducation thérapeutique auprès des patients, la création de postes de « coordinateurs de parcours de soin » afin de mieux orienter et conseiller les patients sur leur santé, l'utilisation de messages automatiques (sms, e-mails ou appels téléphoniques) pour rappeler l'indication à la vaccination aux patients, ou encore la création de dossier médicaux en ligne accessibles aux patients avec notifications et rappels pour effectuer les vaccinations.

Les CV retrouvées dans les études citées ci-dessus sont résumées dans la Figure 9Figure 10.

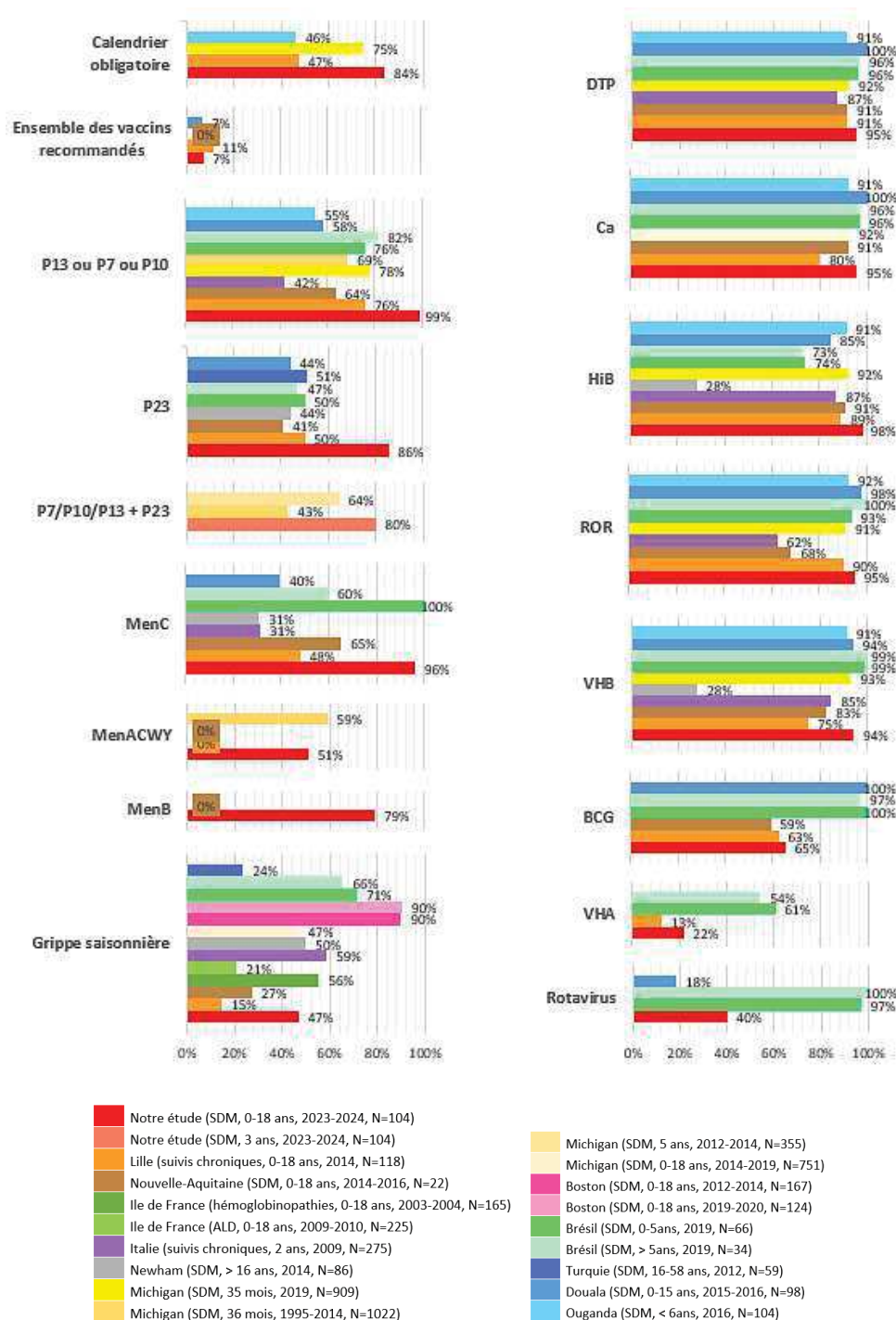


Figure 9 : Ensemble des couvertures vaccinales de notre étude et celles retrouvées dans la littérature.

DTP : vaccin combiné contre diphtérie – tétanos – poliomyélite (DT seul pour les études Douala et Ouganda), Ca : vaccin acellulaire contre la coqueluche, HiB : vaccin contre l'Haemophilus influenzae de type B, VHB : vaccin contre le virus de l'hépatite B, P13/P7/P10 : vaccin antipneumococcique conjugué de 13, 7 ou 10 valences, P23 : vaccin antipneumococcique polysidique de 23 valences, ROR : vaccin combiné contre Rougeole – Oreillons – Rubéole, MenC : vaccin antiméningococcique type C selon les recommandations obligatoires en population générale, MenB : vaccin antiméningococcique type B, MenACWY : vaccin antiméningococcique type A-C-W-Y, BCG : vaccin bilié de Calmette et Guérin contre la tuberculose, VHA : vaccin contre le virus de l'hépatite A, grippe : vaccin antigrippal saison 2022-2023, rotavirus : vaccin contre le rotavirus, SDM : syndrome drépanocytaire majeur, ALD : patients ayant une affection longue durée, N : nombre de patients étudiés.

* Chiffres obtenus par approximation et moyenne de couvertures vaccinales selon les classes d'âges.

4 Pistes pour l'amélioration de la pratique vaccinale en France et au CHU de Lille

4.1 Lutte contre la vaccinosceptie

4.1.1 Un phénomène majoré en France

La vaccinosceptie ou l'hésitation vaccinale a été définie par l'OMS comme la réticence ou le refus de se faire vacciner malgré la disponibilité des vaccins (83). En France, l'adhésion vaccinale a largement chuté à la suite de la pandémie de grippe A H1N1 de 2009 passant de 89,8% en 2005 à 61,2% en 2010, et peine encore à rattraper les taux antérieurs (84).

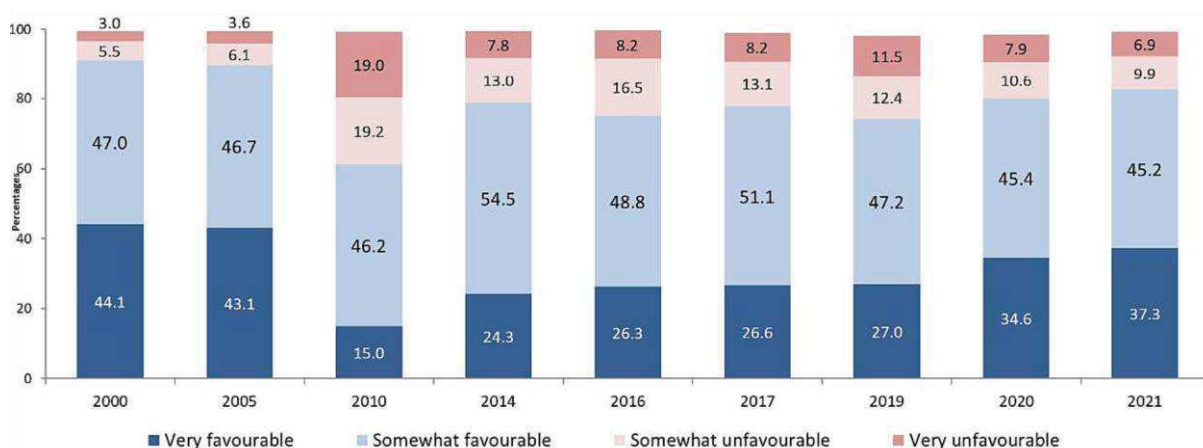


Figure 10 : évolution des taux d'acceptation vaccinale par la population française (18-75 ans) (%) de 2000 à 2021 (84).

Plusieurs causes peuvent être identifiées pour expliquer la méfiance envers la vaccination.

Tout d'abord, certaines polémiques ont contribué à alimenter ce scepticisme : un lien supposé entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques dans les années 1990 désormais réfuté par les études scientifiques, le management de la campagne de vaccination de masse contre la grippe A H1N1 en 2009, des informations erronées sur un lien entre le vaccin contre la rougeole et l'autisme, une suspicion de lien entre le vaccin contre le papillomavirus humain et des maladies auto-immunes, ainsi que des inquiétudes sur l'utilisation d'adjuvants à base d'aluminium, associés à des myofasciites à macrophages (84,85). Ensuite, la pandémie de Covid-19 a exacerbé ce

mouvement de méfiance. Les tensions liées à l'approvisionnement en vaccins, couplées à la rapidité de leur développement, ont généré une perte de confiance envers le système de santé, les institutions publiques, et les firmes pharmaceutiques, renforçant ainsi les courants anti-vaccination (86–89). Enfin, la disparition de la mémoire collective concernant certaines maladies infectieuses, désormais presque éradiquées grâce aux programmes de vaccination (variole, poliomyélite par exemple), a contribué à diminuer la perception de la nécessité de se faire vacciner.

4.1.2 Adaptation des politiques de santé publique

A l'échelle nationale, l'ajout en 2018 de huit vaccinations obligatoires (HiB, Ca, ROR, MenC, P13, VHB) aux trois déjà en place (DTP) (67) a eu un impact positif sur les taux de CV, en particulier pour les vaccins jusque-là moins utilisés comme celui contre le méningocoque C (90). Ces vaccins obligatoires sont en général mieux connus du public et des professionnels de santé, mieux acceptés et il existe une surveillance lors de la mise en collectivité.

Les modifications de recommandations vaccinales annuelles permettent également un élargissement de la CV en population générale, qui ne peut être que bénéfique pour les populations à risque, notamment avec :

- La recommandation du vaccin contre le méningocoque B depuis 2022 chez les enfants de 2 mois à 2 ans (91),
- La recommandation du vaccin contre le rotavirus chez tous les nourrissons entre 1 et 8 mois depuis 2023 (92),
- Le remboursement à 65% du vaccin contre la grippe saisonnière chez les enfants de 2 à 17 ans révolus sans facteur de risque depuis 2023 (92),
- La généralisation de l'indication du vaccin contre le papillomavirus humain aux garçons depuis 2021 (93) puis sa proposition à tous les collégiens de niveau cinquième dès la rentrée 2023 (92),
- L'utilisation du vaccin antiméningococcique tétravalent ACWY à la place du monovalent C depuis 2024 (50), actuellement pris en charge par la sécurité sociale pour une dose de rattrapage chez les adolescents et dont la mise en place est en projet pour les nourrissons,

- La possibilité d'utilisation du vaccin antipneumococcique à 15 valences à la place du vaccin à 13 valences pour les enfants de moins de 2 ans depuis 2024 (50).

L'application de ces recommandations vaccinales repose également sur leur communication de manière efficace. Pour cela, chaque année, le gouvernement publie des supports sous forme d'affiches, de cartes postales ou de dépliants (94). En suivant cette approche, la filière des maladies rares MCGRE a créé un ensemble de documents concernant le calendrier vaccinal de l'enfant atteint de SDM (pense-bête à la destination du professionnel de santé, un carnet vaccinal spécifique en format A5, une affiche, cf. Annexe 6). A l'échelle du CHU de Lille, les affiches pourraient être distribuées dans les services hospitaliers concernés par la prise en charge des enfants atteints de SDM, afin d'informer le plus grand nombre.

4.1.3 Lutte contre la désinformation

Dans plusieurs études, les causes de l'hésitation ou du refus vaccinal sont souvent attribuées à un manque d'information sur les vaccins, leurs schémas d'administration ou leur utilité, en particulier concernant les recommandations particulières chez les personnes à risque. Bien que les soignants demeurent la principale source d'information et de prévention, il est également nécessaire de tenir compte de l'impact croissant des multiples supports médiatiques. En effet, Internet joue maintenant un rôle central dans la production et la diffusion d'informations sur la vaccination, qui peuvent être tantôt en faveur, tantôt opposées, favorisant le mouvement anti-vaccination. Par exemple, en 2014, les recherches relatives à la vaccination représentaient environ 450 000 recherches par mois sur Google.fr et parmi les premières suggestions de recherche figuraient des affirmations telles que : « *les vaccins sont des poisons* », « *les vaccins sont inefficaces et dangereux* » ou encore l'association « *vaccins et autisme* » (95). De plus, sur la plateforme YouTube™ France, 72,2% des vidéos référencées sous le mot-clé « vaccin » étaient anti-vaccination et cumulaient presque deux fois plus de vues (5 129 215) que les vidéos en faveur de la vaccination (88). Les réseaux sociaux (Facebook, X (anciennement Twitter), Instagram, etc.) influencent également l'opinion publique à propos de la vaccination et relayent fréquemment et rapidement des messages négatifs à l'encontre de la vaccination parfois infondés scientifiquement (89). Par ailleurs, les sites web

d'opposants à la vaccination adoptent souvent des noms de domaine similaires à ceux des sites en conformité. Par exemple, la Ligue Nationale pour la Liberté des Vaccins utilise le nom de domaine infovaccin.fr, qui est très proche de celui du site infovac.fr, source fiable d'informations vaccinales.

Pour contrer cette désinformation, l'OMS a créé un Réseau pour la Sécurité Vaccinale qui répertorie les sites évalués selon des critères de bonnes pratiques en matière d'information (crédibilité et qualité du contenu) (96).

Il est essentiel pour les soignants de continuer à fournir des informations précises et adaptées lors des consultations, tout en aidant les patients à naviguer dans cette multiplicité de sources d'information. Il serait également opportun de tirer parti de ces supports médiatiques pour diffuser des informations scientifiquement fondées, de manière rapide et à grande échelle. Pour la population drépanocytaire plus particulièrement, des associations de patients ont déjà créé des sites internet accessibles à tous, vulgarisant les notions de la maladie et permettant de partager les témoignages de patients. Des applications ont également pu être développées, telles que DrépaCare, afin de permettre aux patients de mieux comprendre leur maladie, améliorer leur prise en charge et leur suivi global.

4.1.4 Informer les patients

L'information sur la vaccination peut être transmise à plusieurs étapes clés de la vie de l'enfant. Dès la période anténatale ou périnatale, les soignants jouent un rôle crucial en fournissant des conseils de prévention pour l'enfant à naître ou le nouveau-né. Par exemple, la stratégie de cocooning est actuellement proposée pour certains vaccins, comme ceux contre la grippe saisonnière, le Covid-19, la coqueluche, et plus récemment le virus respiratoire syncytial (VRS), responsable de la bronchiolite sévère chez les nourrissons. En maternité, des entretiens motivationnels auprès des parents ont prouvé leur efficacité, réduisant l'hésitation vaccinale et augmentant l'intention de vaccination chez l'enfant (97). Ces démarches sont d'autant plus pertinentes lorsqu'il y a déjà un enfant atteint de SDM dans la famille.

Après le diagnostic de SDM suite au dépistage, il est essentiel de mettre en place une éducation thérapeutique adaptée à la famille et à l'enfant (13). La communication en consultation doit être optimisée en tenant compte du niveau de compréhension des parents et de l'enfant, ainsi que de leur origine, avec l'aide de médiateurs de soin ou

d'interprètes en cas de barrière linguistique. Des ateliers d'éducation thérapeutique en famille ou en groupes de familles, animés par du personnel paramédical formé aux hémoglobinopathies, pourraient aborder et valoriser la vaccination, rappeler leur caractère de nécessité y compris pour les vaccins recommandés et non pas seulement pour les vaccins obligatoires. À ce jour, des initiatives comparables existent déjà au CHU de Lille dans des spécialités telles que la pneumologie pédiatrique pour l'asthme et les allergies sévères, ou encore en endocrinologie pour le diabète de type 1.

En ce qui concerne les campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière et le Covid-19, des rappels sont actuellement envoyés par courrier via l'assurance maladie. Cependant, ce mode de communication montre ses limites en termes d'efficacité. À l'ère du numérique, des rappels via SMS ou e-mail, dont l'efficacité a été démontrée (79–82), pourraient être envisagés. Un registre intra-hospitalier des patients à risque, incluant leurs coordonnées électroniques, permettrait d'envoyer un rappel annuel avec des informations claires sur les avantages et les risques des vaccins, ainsi que des conseils pratiques pour faciliter leur administration.

4.1.5 Formation des professionnels de santé

L'hésitation vaccinale concerne également les professionnels de santé. Une étude réalisée en 2016 en France a révélé que 86% des médecins généralistes adhéraient à la vaccination, mais que 11% émettaient des doutes modérés et 3% évoquaient une hésitation vaccinale importante (98). En 2021, une autre étude rapportait une hésitation vaccinale modérée chez 42,2% des praticiens hospitaliers, bien que ce taux soit plus faible chez les infectiologues et les pédiatres (99). Du côté des personnels paramédicaux, 44% des infirmier(ère)s diplômé(e)s d'état (IDE) présentaient une hésitation vaccinale (100). Malgré les nombreuses études démontrant les bienfaits de la vaccination, en particulier chez les enfants suivis pour SDM pour lutter contre les infections pneumococciques (57,101–103) ou grippales par exemple (55,82) et leurs complications (diminution de STA (21)), plusieurs obstacles subsistent. Parmi les principales raisons évoquées, on retrouvait : une méfiance envers les autorités sanitaires et leurs relations avec les laboratoires ou l'industrie pharmaceutique, une perception exagérée des risques de la vaccination chez les patients fragiles ou immunodéprimés, une méconnaissance ou un manque de consensus sur les schémas vaccinaux spécifiques, une influence des sources non

officielles et témoignages sur les réseaux sociaux ou encore un manque d'arguments face aux doutes des patients (98–100,104,105). Par ailleurs, Il a été constaté que les professionnels ayant reçu peu de formation sur la vaccination ou ayant une expérience limitée dans ce domaine étaient plus enclins à l'hésitation vaccinale et éprouvaient plus de difficulté à convaincre leurs patients.

Compte tenu de ces éléments, une meilleure formation initiale et continue des équipes soignantes, notamment sur les recommandations spécifiques aux enfants atteints de SDM, est donc nécessaire (106). En 2024, la mise à jour du PNDS (13) a permis de clarifier les recommandations vaccinales grâce à l'élaboration d'un calendrier spécifique par la filière MCGRE (cf. Annexe 1). Comme évoqué antérieurement, ce support, disponible en ligne, pourrait être intégré au carnet de santé des enfants atteints de SDM et cité dans les lettres de liaisons adressées au médecin traitant.

En complément, des ateliers de formation destinés aux soignants pourraient être organisés, notamment pour les praticiens de ville, comme le suggérait l'étude réalisée à Newham University Hospital (79). Ces formations viseraient à actualiser les connaissances sur le SDM, les recommandations vaccinales particulières, orienteraient les soignants vers des plateformes d'information fiables (HAS, Infovac France, Vaccination-info-service géré par Santé Publique France, MesVaccins.net, etc.), fourniraient des outils pour mieux informer les patients et rappelleraient les règles de bonnes pratiques pour l'administration des vaccins, en réduisant la douleur lors des injections par exemple (107), améliorant ainsi l'acceptation des vaccins par les patients.

4.2 Réorganisation du réseau de soin autour des patients

Au CHU de Lille, la prise en charge des enfants atteints de SDM est coordonnée par un pédiatre hématologue référent, en collaboration étroite avec le médecin généraliste ou pédiatre traitant et/ou les médecins de PMI, pour assurer l'ensemble des soins, y compris la vaccination. Le nombre de médecins référents est limité par rapport à d'autres maladies chroniques, évitant ainsi la dispersion des responsabilités des tâches.

4.2.1 Fluidifier la communication entre l'hôpital et la médecine de ville

Le rôle des médecins de ville est crucial dans la réalisation des calendriers vaccinaux, car le pédiatre référent ne voit les enfants que tous les 6 mois. En plus de leur formation, la communication entre l'hôpital et les professionnels de ville doit être renforcée avec un accès à un historique vaccinal fiable.

L'outil clé pour cette communication reste le carnet de santé, remis à la naissance, qui contient l'ensemble des informations médicales de l'enfant et constitue un moyen de partage entre les professionnels de santé. Chez les enfants atteints de SDM, dès que le diagnostic est confirmé, il doit être noté dans le carnet, accompagné d'une note d'information pour guider la prise en charge. Cependant, le formulaire CERFA numéro 12594*02 de suivi vaccinal du carnet de santé n'est pas adapté aux schémas spécifiques des enfants suivis pour maladies chroniques (de trop petite taille, ne comportant pas les recommandations spécifiques). Grâce au travail de création de documents concernant la vaccination par la filière MCGRE cité précédemment (Annexe 6), il serait pertinent de joindre les carnets vaccinaux spécifiques élaborés pour consigner les vaccinations au fur et à mesure de leur réalisation et les « pense-bêtes » destinés aux médecins traitants lors de la consultation d'annonce.

Le carnet de santé peut toutefois être oublié lors des consultations, ce qui rend difficile la vérification du statut vaccinal. Ce problème pourrait être résolu par l'utilisation de dossier médical informatisé et d'y intégrer une fonction permettant de consigner le statut vaccinal à chaque passage de l'enfant, par exemple, au CHU de Lille, au sein du logiciel Sillage. La mise en place d'alertes, similaires à celles utilisées pour les allergies, pourrait notifier un retard vaccinal ou signaler des recommandations particulières. Dans la même idée, il pourrait également être utile d'aligner ces données avec des plateformes nationales comme le "Dossier Médical Partagé" (DMP), pour renforcer l'universalité de l'accès à ces informations et une continuité des soins à l'échelle nationale. Ces outils, comme l'ont montré des études précédentes (79,80), se sont avérés efficaces pour améliorer la couverture vaccinale et pourraient contribuer au suivi de l'efficacité et de la sécurité des vaccins en assurant une traçabilité des doses administrées.

Les lettres de liaison envoyées par les pédiatres spécialistes sont également essentielles pour faciliter la communication entre les professionnels de santé. Au CHU

de Lille, elles contiennent déjà un encadré résumant le diagnostic, les spécificités de la pathologie de l'enfant, les comorbidités et les consignes en cas de complication (fièvre, crise douloureuse). Il serait pertinent d'ajouter un encadré consacré aux vaccinations, en particulier en cas de retard vaccinal.

4.2.2 Implication d'autres professionnels de santé

En outre, en raison de la pénurie de médecins sur le territoire français (108), l'accès à la vaccination en ville peut être compromis. Les récentes évolutions législatives permettent à d'autres professionnels de santé de jouer un rôle accru dans la vaccination, comblant ainsi le manque de médecins traitants, de pédiatres ou de médecins de PMI. Par exemple, les sage-femmes sont désormais habilitées à prescrire les vaccins inscrits dans le calendrier vaccinal (à l'exception des vaccins vivants atténués ou chez les personnes immunodéprimées) ainsi que le vaccin antigrippal, et à les administrer. De même, les IDE et les pharmaciens, après une formation spécifique, peuvent prescrire et administrer ces vaccins aux patients de 11 ans et plus (109). Cependant, ces professionnels de santé sont encore peu sollicités. Une incitation à la formation de ces acteurs pourrait être envisagée, accompagnée de la création d'une liste de partenaires formés, remise aux médecins référents et aux parents.

4.2.3 Faciliter l'accès aux soins pour les patients

Enfin, l'accès aux soins et aux vaccinations est limité par la précarité. La population drépanocytaire étant en partie issue d'un flux migratoire en Europe, les patients cumulent parfois les facteurs de risque identifiés pour la mauvaise réalisation des vaccins : niveau socio-économique bas, niveau d'étude en dessous du baccalauréat, familles nombreuses, origine étrangère et migration récente (35,45,46,110). Au niveau local, il est recommandé d'orienter les patients vers des services sociaux afin de leur ouvrir des droits à des aides sociales et financières essentielles mises en place par des mesures gouvernementales : déclaration en ALD, orientation vers les PMI où les vaccins y sont gratuits, Aide Médicale d'Etat, reconnaissance MDPH, aide concernant les logements et revenus.

4.2.4 Simplification du parcours de soins pour les patients

L'organisation du parcours de soin des patients est également un enjeu majeur.

Elle pourrait être facilitée par le regroupement de soins, comme cela se fait déjà pour les bilans annuels où tous les examens sont réalisés en une journée à l'Hôpital de Jour Pédiatrique. Pour les vaccinations, malgré des consultations et hospitalisations très fréquentes, les opportunités vaccinales sont souvent manquées. Lors des hospitalisations, la réalisation de vaccins si elle est possible, ou bien la remise d'ordonnances et d'une proposition de schéma de rattrapage à l'adresse du médecin traitant en fin de séjour, devraient être encouragées. Pour les consultations ponctuelles, la création d'un point de stockage de vaccins (réfrigérateur dédié) au sein de Jeanne de Flandre du CHU de Lille, accessible aux pédiatres pendant la consultation, pourrait être un atout afin de rattraper instantanément les CV en cas de défaut de vaccination. Pour exemple, l'hôpital Trousseau de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris bénéficie déjà de cet aménagement en consultation pédiatrique de drépanocytose.

Enfin, comme évoqué dans les études précédentes (81,82), la création d'un poste de coordinateur de soin dédié aux patients atteints de SDM pourrait être bénéfique. Ce coordinateur aurait pour mission d'accompagner les patients dans leur parcours de soins et le personnaliser en fonction de leurs spécificités (notamment pour les familles précaires ou migrantes), de leur rappeler les rendez-vous importants et les recommandations vaccinales, de jouer un rôle dans le partage des informations entre l'hôpital, la ville et les patients, ainsi que de lutter contre les ruptures de suivi.

4.3 Pour compléter ce travail

Bien que nous évoquions les freins à la vaccination dans cette étude, ceux-ci n'ont pas été évalués au sein de la population d'enfants atteints d'un SDM au CHU de Lille. Une étude à l'échelle locale pourrait être envisagée afin de cibler les mesures d'amélioration en fonction des facteurs de risque retrouvés.

Enfin, une nouvelle étude de la CV après la mise en place de mesures correctrices pourrait être pertinente pour analyser leur efficacité.

Conclusion

Peu d'études évaluent la CV chez les enfants suivis pour SDM. Notre étude permet d'estimer une CV à près de 85% en ce qui concerne le calendrier vaccinal obligatoire en France et montre que la CV chez les enfants atteints de SDM est équivalente, voire supérieure à celle de la population générale pour les vaccins à recommandation générale. Cependant, elle met en lumière des lacunes dans la mise en œuvre des recommandations spécifiques aux enfants atteints de SDM. Malgré leur vulnérabilité accrue aux infections, les CV pour ces recommandations particulières sont plus basses, parfois en dessous des objectifs de santé publique. Ces résultats soulignent la nécessité d'une approche globale alliant la sensibilisation, la formation, la communication et la simplification des procédures vaccinales pour mieux répondre aux besoins spécifiques des enfants atteints de SDM. Les mesures proposées visent à optimiser la CV et à réduire les risques infectieux, tout en tenant compte des réalités sociales et économiques des familles concernées. Une évaluation locale approfondie pourrait permettre de mieux cibler les interventions nécessaires, avec pour objectif final une mise en place d'actions correctrices afin d'améliorer la CV et donc limiter le risque infectieux de ces jeunes patients.

Liste des tables

Tableau 1 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les onze vaccins obligatoires en population générale en France depuis le décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 (49)	41
Tableau 2 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les vaccinations recommandées en population générale en France	42
Tableau 3 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les vaccinations recommandées pour les personnes splénectomisées ou aspléniques	43
Tableau 4 : Tableau des délais considérés comme potentiellement préjudiciables concernant les recommandations de vaccins pour les personnes atteintes de SDM voyageant en zone endémique	43
Tableau 5 : Tableau des schémas de rattrapage concernant les onze vaccins obligatoires en population générale en France	44
Tableau 6: Tableau des schémas de rattrapage concernant les vaccinations recommandées en population générale en France.....	44
Tableau 7: Tableau des schémas de rattrapage concernant les vaccinations recommandées pour les personnes splénectomisées ou aspléniques	45
Tableau 8 : Comparaison de la couverture vaccinale retrouvée chez les patients suivis pour syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille entre 2023 et 2024, à la couverture vaccinale retrouvée en population générale selon les études les plus récentes de Santé Publique France, par classe d'âge.....	56
Tableau 9 : Comparaison de la couverture vaccinale retrouvée chez les patients suivis pour syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille entre 2023 et 2024, aux objectifs de couverture vaccinale fixée par la politique de santé publique en France.....	59

Liste des figures

Figure 1. Expression de l'hémoglobine en fonction du stade de développement (1)	16
Figure 2 Physiopathologie simplifiée du syndrome drépanocytaire majeur (schéma réalisé à partir d'images libres de droits)	19
Figure 3 Répartition mondiale de l'incidence, la prévalence et la mortalité de la drépanocytose en 2021 (31).	26
Figure 4 Incidence de la drépanocytose par région de France Métropolitaine sur l'ensemble des nouveau-nés dépistés pour la drépanocytose depuis la mise en place du dépistage (34).	27
Figure 5 Calendrier simplifié des vaccinations en vigueur en 2023 recommandé en population générale (62).....	40
Figure 6 : Couverture vaccinale selon différents types de calendriers vaccinaux chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour syndrome drépanocytaire majeur en 2023-2024.....	51
Figure 7 : Couverture vaccinale contre les pneumocoques et contre l'ensemble des germes encapsulés (pneumocoques, méningocoques, Haemophilus influenzae type B) entre 0 et 3 ans* chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour syndrome drépanocytaire majeur.	52
Figure 8 : Couverture vaccinale par vaccin chez les patients pédiatriques suivis au CHU de Lille pour syndrome drépanocytaire majeur en 2023-2024.	53
Figure 9 : Ensemble des couvertures vaccinales de notre étude et celles retrouvées dans la littérature.	68
Figure 10 : évolution des taux d'acceptation vaccinale par la population française (18–75 ans) (%) de 2000 à 2021 (84).	69

Références

1. N. Couque MDM. Diagnostic d'une hémoglobinopathie. Feuill Biol. 2013 Mar;LIV(311):5–18.
2. Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC - Hématologie. 2005 Dec 1;2(4):220–39.
3. Gloria F. Gerber. Manuel MSD. 2024 [cited 2024 Aug 14]. Drépanocytose - Hématologie et oncologie. Available from: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/anémies-hémolytiques/drépanocytose>
4. Galactéros F. Physiopathologie de la drépanocytose, de la théorie aux aspects pratiques. Rev Prat. 2004;(54):1534–42.
5. Bernaudin F. Clinique et Génétique de la Drépanocytose. 2016;
6. Mario N, Sala N. Diagnostic biologique des hémoglobinopathies. Rev Francoph Lab. 2016 Apr 1;2016(481):35–47.
7. de Montalembert M, Brousse V, Marchetti MT, Allali S. La drépanocytose de l'enfant et l'adolescent | Livre | 9782294760495 [Internet]. Elsevier Masson; 2020 [cited 2024 Sep 4]. 248 p. (Collection Pedia). Available from: <https://www.elsevier-masson.fr/la-drepanocytose-de-lenfant-et-ladolescent-9782294760495.html>
8. Belcher JD, Chen C, Nguyen J, Milbauer L, Abdulla F, Alayash AI, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease. Blood. 2014 Jan 16;123(3):377–90.
9. Tennenbaum J, Volle G, Buffet P, Ranque B, Pouchot J, Arlet JB. Dysfonction splénique au cours de la drépanocytose : mise au point. Rev Médecine Interne. 2023 Jul 1;44(7):335–43.
10. Onwubalili JK. Sickle cell disease and infection. J Infect. 1983 Jul 1;7(1):2–20.
11. Tamouza R, Neonato MG, Busson M, Marzais F, Girot R, Labie D, et al. Infectious complications in sickle cell disease are influenced by HLA class II alleles. Hum Immunol. 2002 Mar 1;63(3):194–9.
12. Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1399S–406S.
13. Filière de santé maladies rares MCGRE Maladies constitutionnelles rares du globule rouge et de l'érythroïde. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent 2024. Haute Aut Santé. 2024 Mar;

14. Battersby AJ, Knox-Macaulay HHM, Carrol ED. Susceptibility to invasive bacterial infections in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):401–6.
15. Gomes E, Castetbon K, Goulet V. Mortalité liée à la drépanocytose en France : âge de décès et causes associées (1979-2010). *Bull Epidemiol Hebd*. 2015;(8):142–50.
16. Guitton C, Cougoul P. Prise en charge des complications aiguës de la drépanocytose multiples et à considérer toujours en urgence. *Rev Prat*. 2023;73:516–21.
17. Bartolucci P, Lionnet F. Complications chroniques de la drépanocytose. *Rev Prat*. 2014;64:1120–6.
18. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: a review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2010 Jan;14(1):e2–12.
19. Yee ME, Lai KW, Bakshi N, Grossman JK, Jaggi P, Mallis A, et al. Bloodstream Infections in Children With Sickle Cell Disease: 2010-2019. *Pediatrics*. 2022 Jan 1;149(1):e2021051892.
20. Bundy DG, Strouse JJ, Casella JF, Miller MR. Burden of influenza-related hospitalizations among children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2):234–43.
21. Assad Z, Michel M, Valtuille Z, Lazzati A, Boizeau P, Madhi F, et al. Incidence of Acute Chest Syndrome in Children With Sickle Cell Disease Following Implementation of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in France. *JAMA Netw Open*. 2022 Aug 1;5(8):e2225141.
22. Chang TP, Kriengsoontorkij W, Chan LS, Wang VJ. Clinical factors and incidence of acute chest syndrome or pneumonia among children with sickle cell disease presenting with a fever: a 17-year review. *Pediatr Emerg Care*. 2013 Jul;29(7):781–6.
23. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sickle Cell Disease – Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med*. 1994 Jun 9;330(23):1639–44.
24. Brousse V, Allaf B, Benkerrou M. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. *médecine/sciences*. 2021 May 1;37(5):482–90.
25. Gernez E, Roland E, Dhaenens CM, Renom G, Mention K. Le dépistage néonatal en France : actualités et perspectives. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2024 Jan 1;82(1):24–31.
26. Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre). Service-Public.fr. 2024 [cited 2024 Sep 9]. Le dépistage de la drépanocytose est désormais systématique pour les nouveau-nés. Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A17573>

27. Daniel Y, Turner C. Newborn Sick Cell Disease Screening Using Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Int J Neonatal Screen*. 2018 Dec;4(4):35.
28. Niakaté A, Odièvre MH. Place du dépistage et du conseil génétique dans la drépanocytose. *Rev Prat*. 2023;73(5):531–4.
29. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480–7.
30. Assemblée mondiale de la Santé 59. Drépanocytose : rapport du secrétariat. 2006 [cited 2024 Nov 4]; Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/21941>
31. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Tella VV, et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol*. 2023 Aug 1;10(8):e585–99.
32. Luzzatto L. Sickle cell anaemia and malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012;4(1):e2012065.
33. Ranque B, Kitenge R, Ndiaye DD, Ba MD, Adjoumani L, Traore H, et al. Estimating the risk of child mortality attributable to sickle cell anaemia in sub-Saharan Africa: a retrospective, multicentre, case-control study. *Lancet Haematol*. 2022 Mar;9(3):e208–16.
34. Rapport d'Activite du CNCDN 2021 - Programme National de Dépistage Néonatal.pdf [Internet]. [cited 2024 Aug 7]. Available from: <https://depistage-neonatal.fr/wp-content/uploads/2023/01/Rapport-Activite-2021.pdf>
35. Arlet JB. Une maladie qui ne devrait plus être classée comme rare ! *Rev Prat*. 2023;73:500–15.
36. Rapport Annuel D'Activité CRDN Hauts-de-France 2022.pdf.
37. Pondarré C, Lionnet F. Hydroxycarbamide et programmes transfusionnels atténuent la maladie. *Rev Prat*. 2023;73:522–34.
38. Joseph L, Arlet JB, Bernaudin F, Dhédin N. Perspectives thérapeutiques dans la drépanocytose. *Rev Prat*. 2023;73(5):535–9.
39. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, Ware RE, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):509–19.
40. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017 Feb 2;376(5):429–39.
41. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):226–35.

42. Drysdale CM, Nassehi T, Gamer J, Yapundich M, Tisdale JF, Uchida N. Hematopoietic-Stem-Cell-Targeted Gene-Addition and Gene-Editing Strategies for β -hemoglobinopathies. *Cell Stem Cell*. 2021 Feb 4;28(2):191–208.
43. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 20;384(3):252–60.
44. Fernandes TAA de M, Medeiros TMD de, Alves JJP, Bezerra CM, Fernandes JV, Serafim ÉSS, et al. Socioeconomic and demographic characteristics of sickle cell disease patients from a low-income region of northeastern Brazil. *Rev Bras Hematol E Hemoter*. 2015 May 1;37(3):172–7.
45. Jesus AC da S de, Konstantyner T, Lôbo IKV, Braga JAP. SOCIOECONOMIC AND NUTRITIONAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. 2018;36(4):491–9.
46. Khan SA, AlSiny F, Makki A, Ali A, AlAnsari I, Khan S. Socioeconomic status dependent medical complexities in children with sickle cell disease in Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Jul;27(7):1781–7.
47. Lehougre MP, Koehl B. Prise en charge psychologique des patients drépanocytaires. *Rev Prat*. 2023;73(5):529–30.
48. Cober MP, Phelps SJ. Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2010;15(3):152–9.
49. Philippe E, Buzyn A, Blanquer JM, Girargin A. Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire [Internet]. 2018-42. Sect. 25/101, SSAP1732098D Jan 25, 2018. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/1/25/2018-42/jo/texte>
50. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 - avril 2024 - Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités.pdf [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_avr2024.pdf
51. Arrey Agbor DB, Panday P, Ejaz S, Gurugubelli S, Prathi SK, Palou Martinez Y, et al. Folic Acid in the Treatment of Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Apr;16(4):e57962.
52. Corbasson A, Blasco P, Montalembert M de. Éducation thérapeutique des patients atteints de drépanocytose. *Rev Prat*. 2023;73(5):527–9.
53. Chirac J, Raffarin JP, Fillon F, Sarkozy N, Borloo JL, De Villepin D, et al. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. 2004-806. Sect. 4/94, SANX0300055L Aug 9, 2004. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2004/8/9/2004-806/jo/texte>

54. Oligbu G, Fallaha M, Pay L, Ladhani S. Risk of invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the era of conjugate vaccines: a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2019 May;185(4):743–51.
55. Kao CM, Lai K, McAteer JM, Elmontser M, Quincer EM, Yee MEM, et al. Influenza vaccine effectiveness and disease burden in children and adolescents with sickle cell disease: 2012-2017. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28358.
56. Allali S, Chalumeau M, Launay O, Ballas SK, de Montalembert M. Conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 20;8(8):CD011199.
57. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jun 1;44(11):1428–33.
58. Vaccination : données - Santé Publique France [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 3]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination>
59. Diallo D, Santal C, Lagrée M, Martinot A, Dubos F. Vaccination coverage of children with chronic diseases is inadequate especially for specifically recommended vaccines. *Acta Paediatr*. 2020;109(12):2677–84.
60. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023 - juin 2023 - Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 22]. Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mai-juin23.pdf
61. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent - 2005. Haute Aut Santé [Internet]. 2005 Sep [cited 2023 Nov 29];Service des recommandations professionnelles. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S098779830500215X>
62. Carte postale - Recommandations simplifiées des vaccinations 2023 - Santé Publique France.pdf [Internet]. [cited 2024 Aug 26]. Available from: https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/DT07-016-23PC_Carte_postale_vaccination_150x105_def_web.pdf
63. Gras P, Bailly AC, Lagrée M, Dervaux B, Martinot A, Dubos F. What timing of vaccination is potentially dangerous for children younger than 2 years? *Hum Vaccines Immunother*. 2016 Aug 2;12(8):2046–52.
64. Vie Le Sage F, Dufour V, Romain O, Dommergues MA, Grimpel E, Cohen R. Rattrapage des vaccinations chez l'enfant et l'adulte. *J Pédiatrie Puériculture*. 2019 Aug;32(4):199–205.
65. Société française de pathologie infectieuse de langue française. Rattrapage vaccinal en situation de statut vaccinal incomplet, inconnu, ou incomplètement

connu - En population générale et chez les migrants primo-arrivants. Haute Aut Santé. (n° ISBN : 978-2-11-155614-0).

66. Objectifs de santé publique : Évaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004, Propositions - Haut Conseil de la Santé Publique - avril 2010.pdf [Internet]. [cited 2024 Sep 3]. Available from: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Haut_conseil_de_la_sante_publique_-_Objectifs_de_sante_publique.pdf
67. Ministère du travail de la santé et des solidarités. 11 vaccins obligatoires depuis 2018 [Internet]. Code de Santé Publique Dec 30, 2017. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGISCTA000006171171>
68. Audy C. Vaccination des enfants en affection longue durée. Recommandations et couverture vaccinale, apport potentiel du Carnet de Vaccination Électronique. Médecine Hum Pathol. 2016;dumas-01381280.
69. Weil-Olivier C, Angoulvant F, Chevallier B, De Montalembert M, Gaudelus J, Quinet B, et al. Couverture vaccinale vis-à-vis de la grippe chez les enfants de la région parisienne atteints d'une affection de longue durée. Arch Pédiatrie. 2006 Oct 1;13(10):1287–93.
70. Weil-Olivier C, Lina B. Vaccination coverage with seasonal and pandemic influenza vaccines in children in France, 2009–2010 season. Vaccine. 2011 Sep 16;29(40):7075–9.
71. Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, Ciofi degli Atti ML, Gesualdo F, Romano M, et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. Vaccine. 2012 Jul 20;30(34):5172–8.
72. Peng HK, Dombkowski KJ, Freed GL, Creary SE, Smith D, Reeves SL. Primary Immunization Series Coverage of Children With Sickle Cell Disease. Am J Prev Med. 2021 Jul;61(1):124–7.
73. Wagner AL, Shrivastwa N, Potter RC, Lyon-Callo SK, Boulton ML. Pneumococcal and Meningococcal Vaccination among Michigan Children with Sickle Cell Disease. J Pediatr. 2018 May;196:223–9.
74. Reeves SL, Jary HK, Gondhi JP, Kleyn M, Wagner AL, Dombkowski KJ. Pneumococcal vaccination coverage among children with sickle cell anemia, sickle cell trait, and normal hemoglobin. Pediatr Blood Cancer. 2018 Oct;65(10):e27282.
75. Peng HK, Dombkowski KJ, Freed GL, Creary SE, Smith D, Reeves SL. Influenza immunization coverage of children with sickle cell disease. Vaccine. 2021 Sep 15;39(39):5538–40.
76. Jarovsky D, Bastos PR, de Matos SF, Almeida FJ, Sáfadi MAP, Hegg ICO, et al. Vaccination in Pediatric Patients with Sickle-Cell Disease: Uptake Report and Mini-Review. J Trop Pediatr. 2022 Apr 5;68(3):fmac034.

77. Koum DK, Penda CI, Yema RM, Eposse C, Mangamba LME, Ndombo PK. Statut Vaccinal des Enfants Drépanocytaires Homozygotes À l'Hôpital Laquintinie de Douala, Cameroun. *Health Sci Dis*. 2018;19(4).
78. Chen CJ, Bakeera-Kitaka S, Mupere E, Kasirye P, Munube D, Idro R, et al. Paediatric immunisation and chemoprophylaxis in a Ugandan sickle cell disease clinic. *J Paediatr Child Health*. 2019 Jul;55(7):795–801.
79. Gorham MW, Smith CR, Smith SK, Wong L, Kreze O. Vaccinations in sickle cell disease: An audit of vaccination uptake in sickle cell patients attending Newham University Hospital. *Vaccine*. 2015 Sep 11;33(38):5005–11.
80. Korur A, Asma S, Gereklioglu C, Solmaz S, Boga C, Ozsahin AK, et al. Significance of electronic health records: A comparative study of vaccination rates in patients with sickle cell disease. *Pak J Med Sci*. 2017;33(3):549–53.
81. Sobota AE, Kavanagh PL, Adams WG, McClure E, Farrell D, Sprinz PG. Improvement in Influenza Vaccination Rates in a Pediatric Sickle Cell Disease Clinic. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Apr;62(4):654–7.
82. Lo ZC, Sobota AE. Maintenance of a High Influenza Vaccination Rate and Improvement in Health Outcomes in a Pediatric Sickle Cell Disease Clinic. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022 Jan 1;44(1):e46–50.
83. MacDonald NE, SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161–4.
84. Vaux S, Gautier A, Nassany O, Bonmarin I. Vaccination acceptability in the French general population and related determinants, 2000–2021. *Vaccine*. 2023 Oct 6;41(42):6281–90.
85. Fokoun C. Strategies implemented to address vaccine hesitancy in France: A review article. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Jun 14;14(7):1580–90.
86. Persaud Y, Mandrell BN, Sharma A, Carroll Y, Irvine M, Olufadi Y, et al. Attitudes toward COVID-19 vaccine among pediatric patients with sickle cell disease and their caregivers. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 May;70(5):e30274.
87. Corbasson A, Meunier B, Lecoœur E, Jannot AS, Khimoud D, Namaoui W, et al. Tolérance du vaccin anti-COVID19 chez les patients drépanocytaires adultes. *Rev Med Interne*. 2021 Dec;42:A321–2.
88. Lahouati M, De Coucy A, Sarlangue J, Cazanave C. Spread of vaccine hesitancy in France: What about YouTube™? *Vaccine*. 2020 Aug 10;38(36):5779–82.
89. McKinley CJ, Olivier E, Ward JK. The Influence of Social Media and Institutional Trust on Vaccine Hesitancy in France: Examining Direct and Mediating Processes. *Vaccines*. 2023 Aug 3;11(8):1319.
90. Lévy-Bruhl D, Fonteneau L, Vaux S, Barret AS, Antona D, Bonmarin I, et al. Assessment of the impact of the extension of vaccination mandates on vaccine

coverage after 1 year, France, 2019. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2019;24(26):1900301.

91. Ministère de la Santé et de l'accès aux Soins. Archives communiqués de presse : Calendrier des vaccinations 2022 [Internet]. Apr 25, 2022. Available from: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/calendrier-des-vaccinations-2022>
92. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Communiqués de presse - Publication du nouveau calendrier des vaccinations 2023 [Internet]. Apr 12, 2023. Available from: <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/publication-du-nouveau-calendrier-des-vaccinations-2023>
93. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Archives communiqués de presse : Calendrier des vaccinations 2021 [Internet]. May 5, 2021. Available from: <https://sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/calendrier-des-vaccinations-2021>
94. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. 2023 [cited 2024 Oct 15]. Outils vaccination : Supports de promotion de la vaccination pour le public. Available from: <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/outils-vaccination/article/supports-de-promotion-de-la-vaccination-pour-le-public>
95. Stahl JP, Cohen R, Denis F, Gaudelus J, Martinot A, Lery T, et al. The impact of the web and social networks on vaccination. New challenges and opportunities offered to fight against vaccine hesitancy. *Médecine Mal Infect.* 2016 May 1;46(3):117–22.
96. Organisation mondiale de la Santé. Sécurité des vaccins: l'OMS valide la qualité des sites Web d'informations [Internet]. 2017 [cited 2024 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/check-the-source-who-validated-websites-provide-trustworthy-information-on-vaccine-safety>
97. Verger P, Cogordan C, Fressard L, Gosselin V, Donato X, Biferi M, et al. A postpartum intervention for vaccination promotion by midwives using motivational interviews reduces mothers' vaccine hesitancy, south-eastern France, 2021 to 2022: a randomised controlled trial. *Eurosurveillance.* 2023 Sep 21;28(38):2200819.
98. Verger P, Collange F, Fressard L, Bocquier A, Gautier A, Pulcini C, et al. Prevalence and correlates of vaccine hesitancy among general practitioners: a cross-sectional telephone survey in France, April to July 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016 Nov 24;21(47):30406.
99. Verger P, Dualé C, Lenzi N, Scronias D, Pulcini C, Launay O. Vaccine hesitancy among hospital staff physicians: A cross-sectional survey in France in 2019. *Vaccine.* 2021 Jul 22;39(32):4481–8.
100. Wilson R, Zaytseva A, Bocquier A, Nokri A, Fressard L, Chamboredon P, et al. Vaccine hesitancy and self-vaccination behaviors among nurses in southeastern France. *Vaccine.* 2020 Jan 29;38(5):1144–51.

101. Overturf GD, the Committee on Infectious Diseases, Committee on Infectious Diseases 1999–2000, Ex-Officio, Liaisons, Consultant, et al. Technical Report: Prevention of Pneumococcal Infections, Including the Use of Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccines and Antibiotic Prophylaxis. *Pediatrics*. 2000 Aug 1;106(2):367–76.
102. Andrejko KL, Gierke R, Rowlands JV, Rosen JB, Thomas A, Landis ZQ, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease among children in the United States between 2010 and 2019: An indirect cohort study. *Vaccine*. 2024 Jun 11;42(16):3555–63.
103. Adamkiewicz TV, Yee MEM, Thomas S, Tunali A, Lai KW, Omole FS, et al. Pneumococcal infections in children with sickle cell disease before and after pneumococcal conjugate vaccines. *Blood Adv*. 2023 Nov 14;7(21):6751–61.
104. Elias C, Fournier A, Vasiliu A, Beix N, Demillac R, Tillaut H, et al. Seasonal influenza vaccination coverage and its determinants among nursing homes personnel in western France. *BMC Public Health*. 2017 Jul 7;17:634.
105. Wilson RJ, Vergélys C, Ward J, Peretti-Watel P, Verger P. Vaccine hesitancy among general practitioners in Southern France and their reluctant trust in the health authorities. *Int J Qual Stud Health Well-Being*. 15(1):1757336.
106. Long MD SS. MS 20171669 / Parri et al. - Education of parents and providers is needed to optimize life-saving immunizations for children with sickle cell disease - ScienceDirect. *J Pediatr*. 2018 May;196:3.
107. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, Riddell RP, Chambers CT, Noel M, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2015 Sep 22;187(13):975–82.
108. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. [cited 2024 Oct 17]. Ma santé 2022 : un engagement collectif - Lutter contre les déserts médicaux. Available from: <https://sante.gouv.fr/archives/masante2022/lutter-contre-les-deserts-medicaux/>
109. Direction de l'information légale et administrative (Premier ministre). Service-Public.fr. 2024 [cited 2024 Oct 16]. Qui a le droit de faire un vaccin ? Available from: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F33924>
110. Taui M de C, Sato APS, Waldman EA. Factors associated with incomplete or delayed vaccination across countries: A systematic review. *Vaccine*. 2016 May 23;34(24):2635–43.

Annexes

Annexe 1 : calendrier vaccinal élaboré par le groupe de travail Vaccins de la filière MCGRE paru en janvier 2024 (disponible sur le site de la filière MCGRE : <https://filiere-mcgre.fr/espace-professionnels-desante/documentation/>, rubrique « Vaccination »)

CALENDRIER DE VACCINATION D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE		Nourriture																													Remarques
Vaccins contre	Noms commerciaux	Tuberculose	Diphthérie	Tétanos	Coqueluche acellulaire	Poliomyélite	Hépatite B	Hépatite A	Varicelle	Zona	HPV	COVID	Rougeole	Oreillons	Rubéole	Grippe	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	
Tuberculose (BCG)	Vaccin A3Vaccines (1 mois - 15 ans)	X																													
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P), Haemophilus influenzae b (Hib), Hépatite B (Hep B)	Infanrix Hexa, Hexyon, Vaxelis		X	X	X																										
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Infanrix Tetra, Tetravac-acellulaire																														
diphthérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Boostrix Tetra, Repevax																														
diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)	Revaxis																														
Pneumocoque conjugué 13-valent (VPC13)	Prevenar 13 (> 6 semaines)		X	X	X																										
Pneumocoque 23 valences (VPP23)	Pneumovax (> 2 ans)																														
Pneumocoque conjugué 20-valent (VPC20)	Apeioxar (> 18 ans)																														
Méningocoque ACYW conjugué	Nimenrix (> 6 semaines) MenQuadfi (> 1 an) Menveo (> 2 ans)		X	X																											
Méningocoque B	Bexsero (> 2 mois)		X	X																											
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Priorix, M-M-RVaxPro (> 9 mois)																														
Grippe tétravalent	Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra (> 6 mois) Efludis (> 65 ans)																														
Covid	Comirnaty Omicron XBB 1.5 3 µg (6 mois-4 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 10 µg (5-12 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 30 µg (> 12 ans) Nuvaxovid XBB.1.5 (> 12 ans) (protéine recombinante)																														
VRS (immunisation passive par anticorps monoclonal)	Beyfortus		X																												
Rotavirus oral	Rotarix (6 semaines - 24 semaines) RotaTeq® (6 semaines - 32 semaines)		X	X	X																										
Hépatite A (Hep A)	Havrix 720, Avaxim 80 (1 an - 15 ans révolus) Havrix 1440, Avaxim 160 (> 16 ans), Vagta 50 (> 18 ans)																														
Papillomavirus humains (HPV)	Gardasil 9 (> 9 ans)																														
Varicelle	Varivax (> 9 mois) Varilrix (> 9 mois)																														
Zona	Zostavax																														

CALENDRIER DE RATTRAPAGE D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE		Nourriture																													Remarques
Vaccins contre	Noms commerciaux	Tuberculose	Diphthérie	Tétanos	Coqueluche acellulaire	Poliomyélite	Hépatite B	Hépatite A	Varicelle	Zona	HPV	COVID	Rougeole	Oreillons	Rubéole	Grippe	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	Méningocoque	
Tuberculose (BCG)	Vaccin A3Vaccines (1 mois - 15 ans)	IDR tuberculine / Quantiferon																													
Diphthérie (D), Tétanos (T), Coqueluche acellulaire (Ca), Poliomyélite (P), Haemophilus influenzae b (Hib), Hépatite B (Hep B)	Infanrix Quinta, Pentavac		X																												
Diphthérie (D), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Infanrix Tetra, Tetravac-acellulaire																														
diphthérie (d), Tétanos (T), coqueluche acellulaire (ca), Poliomyélite (P)	Boostrix Tetra, Repevax																														
diphthérie (d), Tétanos (T), Poliomyélite (P)	Revaxis																														
Pneumocoque conjugué 13-valent (VPC13)	Prevenar 13 (> 6 semaines)		X*																												
Pneumocoque 23 valences (VPP23)	Pneumovax (> 2 ans)																														
Pneumocoque conjugué 20-valent (VPC20)	Apeioxar (> 18 ans)		X																												
Méningocoque ACYW conjugué	Nimenrix (> 6 semaines) MenQuadfi (> 1 an) Menveo (> 2 ans)		X																												
Méningocoque B	Bexsero (> 2 mois)		X																												
Rougeole (R), Oreillons (O), Rubéole (R)	Priorix, M-M-RVaxPro (> 9 mois)																														
Grippe tétravalent	Vaxigrip Tetra, Influvac Tetra, Fluarix Tetra (> 6 mois) Efludis (> 65 ans)																														
Covid	Comirnaty Omicron XBB 1.5 3 µg (6 mois-4 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 10 µg (5-12 ans) Comirnaty Omicron XBB 1.5 30 µg (> 12 ans) Nuvaxovid XBB.1.5 (> 12 ans) (protéine recombinante)																														
Hépatite B (Hep B)	Engerix B10, HBVaxpro® (enfants < 15 ans révolus), Engerix B20, HBVaxpro10 (> 16 ans)	VHB																													
Hépatite A (Hep A)	Havrix 720, Avaxim 80 (1 an - 15 ans révolus) Havrix 1440, Avaxim 160 (> 16 ans), Vagta 50 (> 18 ans)	VHA																													
Papillomavirus humains (HPV)	Gardasil 9 (> 9 ans)																														
Varicelle	Varivax (> 9 mois) Varilrix (> 9 mois)	VZV																													
Zona	Zostavax	VHZ, VHC																													

QUE FAIRE SUR LE PLAN VACCINAL À L'ANNONCE D'UN VOYAGE EN ZONE INTERTROPICALE D'UN PATIENT DRÉPANOCYTAIRE ?

Il est conseillé d'attendre la finalisation du schéma vaccinal du nourrisson avant un départ (âge de 16-18 mois en général).

Le praticien évalue :

- La faisabilité du voyage, idéalement 2 à 3 mois avant le départ

- La nécessité pour être immunisé que le schéma vaccinal soit terminé 10 à 15 jours avant le départ (sauf rappel où le délai peut être plus court)

- La nécessité/possibilité d'une « consultation voyageur »

La consultation « voyageur », outre la mise à jour des vaccins, permet de discuter toutes les mesures de prophylaxie dont le traitement contre le paludisme si nécessaire, d'aborder les formalités administratives et d'orienter vers des structures locales si nécessaires pendant le séjour.

(1) > Édition du Règlement Sanitaire International (RSI) : <https://www.who.int/publications-detail/9789241580496>

(2) Liste des pays qui exigent la vaccination Fièvre Jaune (FJ), et zones d'endémie : <https://www.who.int/publications-detail/9789241580496>

(3) En 2023, les nouveaux pays pour lesquels il existe une recommandation vaccinale onomatopéique sont : Djibouti, Philippines, Océan, les nouveaux pays pour lesquels il n'y a pas de recommandation vaccinale sont : Belize, Irak, Géorgie du Sud-et-Ouest, Israël, Jordanie, Kosovo, et (2bis) ROR. <https://www.sanofipasteur-europe.com/fr/documents/RCPs-Notices/STAMARIL%20-%20RCP%20-%2011.01.2021.pdf>

(4) Association vaccinale : les vaccins ROR et amari (peuvent être administrés de manière simultanée dans des sites d'injection différents) ou de préférence à un mois d'intervalle (quel que soit l'ordre d'administration). Cependant, en cas de départ imminent en zone d'endémie amari, les vaccins amari et ROR peuvent être administrés à n'importe quel intervalle.

(5) Sérologie fièvre jaune recommandée pour contrôler de l'immunité chez les patients sous Hydroxycarbamide avant une dose supplémentaire et (4bis) l'absence et l'efficacité du vaccin de la fièvre jaune chez les enfants drépanocytaires sous Hydroxycarbamide : B. Kiehl et coll. June 2019, Médecine et Maladies Infectieuses 49(4):5123

(6) Polioomyélite : la liste actualisée des pays où circulent les poliovirus sauvages et les poliovirus dérivés de souches vaccinales est à consulter sur le site polioeradication.org/

(7) Tuberculose : parmi les pays à forte incidence tuberculeuse (> 40/100 000 habitants/an), ajout de la Roumanie. Nouveaux pays dont l'incidence de tuberculose est < 40/100 000 habitants/an : Koweït et Turquie

(8) Covid 19 : Complément de l'évaluation épidémiologique, les recommandations sanitaires pour les voyageurs internationaux sont à consulter sur le site du Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères, rubrique « Conseils aux voyageurs »

(9) Grippe saisonnière : ajout du vaccin vivant atténué intranasal Fluorix® pour la vaccination des personnes âgées de 2 ans à 17 ans révolus

(10) Le nourrisson recevra 2 doses supplémentaires entre 12 mois et 18 mois conformément aux recommandations nationales

Vaccins exigibles pour les voyages

- Dans le cadre du RSI (1) : FJ ou diphtérie

- Exigence particulière du pays d'accueil (pèlerinage à la Mecque et vaccination méningocoque ACYW)

Fièvre Jaune FJ : Stamaril®

- Séjour en zone d'endémie (même si non exigible) (2) (2bis)

- À partir de 9 mois (exceptionnellement 6 mois)

- Association vaccinale (3)

- Nécessité 2^e dose :

• Âge > 6 ans et 1^{re} dose < 2 ans

• Vaccination > 10 ans chez les femmes ayant été vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH et les personnes immunodéprimées si elles satisfont aux conditions (HCSP 2014), les personnes se rendant dans un pays où une circulation active du virus est signalée

- Centre agréé de vaccination anti-amarille

- Certificat international de vaccination



Chez les patients traités par Hydroxycarbamide (Hydrea®, Siklos®), le vaccin amari n'est pas contre-indiqué (4) (4bis)

Vaccins recommandés pour les voyages

Hépatite A

- Pays à bas niveau d'hygiène

- À partir de 1 an

Polioomyélite

- Séjour > 4 semaines dans pays à risque (5)

- À partir de 6 semaines (6)

Fièvre typhoïde

- Pays à bas niveau d'hygiène

- À partir de 2 ans

Hépatite B

- Voir calendrier vaccinal

BCG (7)

- Séjours fréquents ou > 1 mois dans pays à forte incidence

- À partir de 1 mois

Grippe (pour les personnes éligibles) (9) :

- Voir si hémisphère Nord ou Sud (procédure d'importation via e-Saturne)

- Recommandations spécifiques pour Mayotte (= hémisphère Nord)

Covid 19 : consulter recos (8)

Mise à jour du calendrier vaccinal « hors voyage »

En particulier :

- Pneumocoque

- Méningocoque ACYW (à partir de 6 semaines)

- Méningocoque B (à partir de 2 mois)

ROR

- Si voyage chez un nourrisson de 6 à 12 mois, faire ROR si zone d'endémie rougeole (10)

Vaccins nécessitant une consultation spécialisée

Rage

- Séjour en zone d'endéozootie

Encéphalite japonaise

- Séjour en zone d'endémie (Asie, Pacifique occidental)

- À partir de 2 mois

- Si séjour à risque

Encéphalite à tiques

- Séjour en zone d'endémie

- Séjour à risque

- À partir de 1 an

Choléra

La vaccination contre le choléra n'est pas recommandée chez les voyageurs



Dengue

Il est recommandé de ne pas vacciner les voyageurs contre la dengue (HCSP 2023)



Référence : HCSP Recommandations aux voyageurs Mai 2023

Liste des CVI (Centre de Vaccinations Internationales) : <https://www.medicine-voyages.fr/en-cvi/>

Liste des CVI en Île-de-France : <https://www.iledefrance.sante.fr/fevre-jaune-trouver-un-centre-de-vaccination>

Liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination contre la fièvre jaune (anti-amarille) : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination-fevre-jaune>

En rouge :
Vaccins
relatés
uniquement
dans les CVI

Dépistage néonatal : questions/réponses sur les maladies dépistées



Ce que vous devez savoir sur la drépanocytose

Quelle est l'origine de la maladie ?

La drépanocytose est une maladie héréditaire du sang, due à la production d'une hémoglobine (Hb) anormale, appelée HbS, qui provoque la déformation des globules rouges qui deviennent fragiles et rigides.



À NOTER

La drépanocytose est particulièrement fréquente chez les personnes d'origine africaine, antillaise et certaines parties du sub continent indien.

Elle est beaucoup plus rare chez les personnes originaires du Proche-Orient, du pourtour méditerranéen et quasi inconnue chez des personnes issues du reste de l'Europe.

chez l'enfant, elle peut comporter une **vasculopathie cérébrale précoce**, pouvant se compliquer d'**infarctus artériel cérébral** ;

chez l'adulte, par de multiples atteintes chroniques d'organes secondaires à des accidents thrombotiques : **néphropathie, hypertension artérielle pulmonaire, hépatopathie avec insuffisance rénale, rétinopathie, priapisme...**



ATTENTION

La **déshydratation, la fièvre, le stress, la corticothérapie ou encore la grossesse** favorisent les accidents aigus.

Quelles sont les conséquences du syndrome drépanocytaire ?

Les enfants sont asymptomatiques à la naissance, les premières complications surviennent à partir de 3 mois environ : **crises vaso-occlusives douloureuses, syndromes thoraciques aigus, hémolyse, anémie aiguë, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou cérébral**. Cette maladie est également responsable d'une **susceptibilité aux infections bactériennes**.

À ces symptômes, s'ajoute une **atteinte vasculaire diffuse et progressive liée à des microthromboses**.

Quelle est la fréquence de la drépanocytose à la naissance ?

En 2019, la fréquence de la drépanocytose dans les DROM-COM, où un dépistage systématique est réalisé, est de **un nouveau-né sur 384**.



En métropole, le dépistage est ciblé et ne concerne que les enfants considérés à risque en raison de l'origine géographique de leurs parents. La fréquence est de **1 nouveau-né sur 602** dans la population dépistée.



Dépistage néonatal : questions/réponses sur les maladies dépistées



Ce que vous devez savoir sur **la drépanocytose**

Comment la maladie est-elle détectée ?

Le dépistage de la drépanocytose est réalisé à partir d'un étal de sang séché grâce à l'identification de l'HbS par des techniques séparatives. Le diagnostic est conforté par l'étude de l'hémoglobine des parents et de l'ADN du nouveau-né uniquement dans les cas douteux ou particuliers.



À NOTER

Il est important de préciser sur le buvard si le bébé a été transfusé avant le prélèvement.

En effet, la transfusion peut fausser les résultats des analyses.

Comment traiter un enfant atteint de drépanocytose ?

Le traitement est d'abord préventif et éducationnel.

Prévention des infections

par une antibiothérapie quotidienne et des vaccinations larges ;

Éducation des parents pour un recours précoce aux soins (transfusion de globules rouges en cas d'anémie aiguë et antibiothérapie en cas de fièvre) ;

Éducation des parents aux facteurs déclenchants de crises vaso-occlusives (chaleur, froid, vomissements et déshydratation, vasoconstriction, rarefaction de l'oxygène).

La prise en charge se fait par des équipes spécialisées.

[illegible]



Inscrivez dans le tableau ci-dessous le diagnostic pour des maladies à prévention vaccinale ainsi que le résultat de la recherche éventuelle d'anticorps spécifiques pour ces maladies, même en dehors d'un contexte clinique évocateur (varicelle, hépatite A, rougeole, oreillons, rubéole, coqueluche).

102[illegible]

* En cas de tuberculose contagieuse dans l'entourage ou en cas de suspicion clinique.

* En cas de tuberculose contagieuse dans l'entourage ou en cas de suspicion clinique.



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC23-099

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

L'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Couverture vaccinale des enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille en 2023-24**, mis en œuvre en 2023, a bien été déclaré par DUPRAT LAURIANE.

La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 30/06/2023

Le Délégué à la protection des données

BOUZIDI Anthony

Son adjointe

CALMELET Louise

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex



NOTE D'INFORMATION ET FORMULAIRE DE NON-OPPOSITION

Document constitué en application du Code de la Santé Publique

« Couverture vaccinale des enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille en 2023-24 »

Médecin investigateur coordinateur : Dr Mélissa BARBATI (PH hémato-pédiatrie au CHU de Lille)
Lauriane Duprat (interne de pédiatrie à l'Université Lille 2)

Nom du patient:

Prénom du patient: (Ou étiquette du patient)

Date de naissance:

Madame, Monsieur,

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Il s'agit d'un travail de recherche dans le cadre d'une thèse d'exercice, encadré par le Dr BARBATI (centre de compétence des Syndromes Drépanocytaires Majeurs, Thalassémies et Autres pathologies rares du globule rouge pédiatriques), dont le but est de faire un état des lieux de la couverture vaccinale chez les enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille sur l'année 2023-24. Notre étude vise à savoir si les enfants suivis sont, ou non, considérés comme à jour de leurs vaccinations recommandées pour cette population atteinte de drépanocytose. Elle vise également à réfléchir à une amélioration des pratiques vaccinales afin qu'ils bénéficient d'une protection optimale contre ces agents pathogènes.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité en raison du suivi de votre enfant par l'équipe d'hématologie pédiatrique du CHU de Lille pour un syndrome drépanocytaire majeur. Cette recherche portera sur l'analyse de données recueillies en consultation spécialisée de suivi, dans le service d'hématologie pédiatrique ou dans le service d'hospitalisation de jour pédiatrique au CHU de Lille, pour tous les enfants porteurs d'une un syndrome drépanocytaire majeur, sur une période d'un an entre 2023 et 2024.

Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier du CHU de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : l'identité du patient, sa date et lieu de naissance, sa pathologie exacte ainsi que les différentes dates de réalisation des vaccins.

III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement, sur le



fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge. En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Nous vous remercions pour votre coopération.

Fait à : Le :

Signature du responsable de la recherche:



CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION

Je, soussigné(e),, représentant légal de l'enfant :

NOM/Prénom du patient :

Cochez cette case en cas de refus :

☐ **m'oppose à l'utilisation des données du dossier médical de mon enfant dans le cadre de cette recherche : « Couverture vaccinale des enfants suivis pour une un syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille en 2023-24 ».**

J'ai bien compris que le fait de ne pas participer à l'étude ne changera en rien la façon dont mon enfant sera pris en charge.

Fait le, à

Signature (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

Annexe 6 : Supports d'information sur la vaccination du patient drépanocytaire, supports disponibles au téléchargement et à la commande à l'adresse suivante : <https://filiere-mcgre.fr/ressources-et-documents/nos-supports-dinformation/supports-dinformation-destines-aux-professionnels-de-sante/supports-dinformation-sur-la-vaccination-du-patient-drepanocytaire/>

Pense-bête du médecin pour la vaccination des patients drépanocytaires



- Pense-bête en format A5
- Toutes les informations relatives à la vaccination pour un patient drépanocytaire

Carnet de vaccination pour les patients drépanocytaires personnalisable



- Un carnet de vaccination en format A5
- Toutes les informations relatives à la vaccination pour un patient drépanocytaire
- Carnet personnalisable adapté au patient drépanocytaire

Poster comprenant le calendrier vaccinal et le calendrier vaccinal de rattrapage des patients drépanocytaires



Un poster en Format A2

Comprenant :

- Calendrier vaccinal pour un patient drépanocytaire
- Calendrier vaccinal de rattrapage pour un patient drépanocytaire

Idéal à afficher dans vos box de consultation !



Un grand merci au groupe de travail
Vaccins & drépanocytose qui a développé
ces nouveaux outils !



AUTEURE : Nom : DUPRAT

Prénom : Lauriane

Date de soutenance : Vendredi 22 novembre 2024

Titre de la thèse : « Couverture vaccinale des enfants suivis pour un syndrome drépanocytaire majeur au CHU de Lille »

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : *thèse de médecine*

DES + FST/option : *DES de pédiatrie*

Mots-clés : Drépanocytose – syndrome drépanocytaire majeur – vaccination – couverture vaccinale – enquête de pratique

Résumé :

Introduction : Les patients atteints de syndrome drépanocytaire majeur (SDM) ont une grande susceptibilité aux infections invasives, notamment aux encapsulés comme le pneumocoque, en raison d'une asplénie fonctionnelle précoce. Une prévention infectieuse efficace est cruciale, combinant antibioprophylaxie et vaccination selon les recommandations du Plan National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Cette étude visait à évaluer la pratique vaccinale du CHU de Lille en analysant la couverture vaccinale (CV) des enfants suivis pour SDM, pour les vaccins obligatoires en France depuis 2018, pour les germes encapsulés, pour leur combinaison, et pour l'ensemble des vaccins recommandés par le PNDS SDM 2024. Les objectifs secondaires comprenaient l'évaluation de la CV du pneumocoque et des germes encapsulés entre 0 et 3 ans, la CV pour chaque vaccin individualisé et la comparaison aux CV retrouvées en population générale française et aux objectifs de Santé Publique France.

Méthode : Cette enquête observationnelle monocentrique reposait sur un recueil prospectif des données vaccinales issues des carnets de santé des enfants suivis pour SDM entre juillet 2023 et juillet 2024 en hématologie pédiatrique au CHU de Lille.

Résultats : Parmi les 104 patients inclus, 83,7 % avaient reçu les 11 vaccins obligatoires, avec des CV comparables, voire supérieures, à celles observées en population générale française et en adéquation avec les objectifs de santé publique. La CV pour les germes encapsulés était de 43,3% et celle pour l'ensemble des vaccins recommandés par le PNDS SDM 2024 n'atteignait que 6,8%. Entre 0 et 3 ans, période à risque d'infection accrue, la CV était de 80% pour le pneumocoque et 31,7% pour l'ensemble des germes encapsulés. Ces taux plus bas s'expliquaient par des CV inférieures pour les vaccins antiméningococcique tétravalent ACWY, Hépatite A, Rotavirus, BCG et Grippe. Ces deux derniers étaient d'ailleurs significativement en dessous des objectifs de santé publique.

Conclusion : Cette étude a montré une CV satisfaisante pour les vaccins obligatoires et le pneumocoque, mais insuffisante pour l'ensemble des vaccins encapsulés et des vaccins recommandés par le PNDS SDM 2024. Les résultats similaires d'autres études soulignent une nécessité d'améliorer l'application des recommandations vaccinales. Cette étude évoque également des pistes pouvant aboutir à des mesures correctives locales.

Composition du Jury :

Président : Le Professeur François DUBOS

Assesseurs : Le Docteur Karine MENTION et Le Docteur Franelle COCATRIX

Directeur de thèse : Le Docteur Mélissa BARBATI