

7

Haemophilus influenzae b : évaluation de la stratégie vaccinale

Jusqu'à l'avènement récent de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b, cette bactérie représentait un des agents les plus importants d'infections bactériennes chez le nourrisson et le jeune enfant, responsable de la plupart des méningites purulentes, de la presque totalité des épiglottites, engageant toujours le pronostic vital et de nombreuses autres infections systémiques (ostéomyélites, arthrites septiques, pneumonies, péricardites et septicémies).

La fréquence et la gravité de ces infections d'une part, l'apparition de souches résistantes à l'ampillicine d'autre part (Istre et coll., 1984) ont rendu prioritaire la recherche d'un vaccin efficace.

Genèse du vaccin

En 1933, Fothergil et Wright ont montré que de nombreux sérums, en particulier la quasi-totalité des sérums des adultes, présentaient une activité bactéricide vis-à-vis d'*Haemophilus influenzae* b et que l'incidence des méningites à *Haemophilus influenzae* b était inversement proportionnelle à cette activité bactéricide. En 1944, Alexander a dosé ces anticorps bactéricides : élevés avant l'âge de 30 mois (anticorps maternels transmis), leur taux s'abaissent rapidement par la suite pour remonter progressivement. Ces résultats sont à corrélérer au pic de fréquence des infections à *Haemophilus influenzae* b entre 6 et 8 mois, période pendant laquelle les nourrissons n'ont pratiquement pas d'anticorps spécifiques.

Ces anticorps bactéricides sont dirigés contre la capsule d'*Haemophilus influenzae* b qui est, comme toutes les capsules bactériennes, de nature polysidique et dont la constitution chimique du polyoside est responsable de la spécificité antigénique du sérotype b.

L'efficacité protectrice de ces anticorps a été parfaitement démontrée en particulier après administration d'immunoglobulines hyperimmunes à des enfants à haut risque pour les protéger contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b (Santosham et coll., 1987).

Il convenait donc de préparer un vaccin polyosidique contre *Haemophilus influenzae* b selon la même technique qui avait permis de mettre au point d'autres vaccins de même nature contre les méningocoques des sérogroupes A et C et contre certains sérotypes de pneumocoques : à partir de culture d'*Haemophilus influenzae* b, « décapage » de la capsule bactérienne grâce à un détergent, le cetavlon, puis purification du polyoside, en l'occurrence un polymère de polyribosyl-ribitol phosphate (PRP) (Crisel et coll., 1975).

Ce premier vaccin constitué de PRP purifié a été largement utilisé en Finlande (Peltola et coll., 1977) : il s'est avéré bien toléré et efficace chez les enfants de plus de 2 ans, confirmant ainsi définitivement le rôle protecteur des anticorps anti-PRP. Son efficacité était constante entre 18 et 24 mois et pratiquement nulle avant 18 mois. Il s'agissait là d'un obstacle majeur pour l'utilisation en routine de ce vaccin, car l'épidémiologie montre qu'il est nécessaire de protéger les enfants avant l'âge de 6 mois.

En fait, ces mauvais résultats avant 18 mois n'étaient pas surprenant. En effet, il est bien connu que les polyosides induisent une réponse immunitaire de type thymo-indépendant, ne mettant en jeu que les lymphocytes de type B, caractérisée par sa restriction de l'isotype IgM et ne stimulant pas la mémoire immunitaire. Or, le système lymphocytaire B n'est complètement mature qu'à partir de 2 ans. Le PRP, comme tous les polyosides, n'est donc pas immunogène chez l'enfant de moins de 15 mois.

Avant d'envisager une vaccination pleinement efficace contre *Haemophilus influenzae* b, il fallait donc contourner l'absence d'immunogénicité du polyoside capsulaire chez le nourrisson. Les travaux de Schneerson et Robbins ont montré que la liaison covalente du polyoside à un antigène protéique T dépendant conférait au premier les caractéristiques d'un antigène thymo-dépendant (Schneerson et coll., 1980). Le système lymphocytaire T étant mature dès la naissance, le polyoside conjugué est alors capable d'entraîner, chez le nourrisson, une réponse immunitaire identique à celle induite par les antigènes protéiques. Elle est essentiellement composée d'anticorps IgG et elle permet d'établir la mémoire immunitaire.

A la suite de ces travaux, plusieurs protéines de conjugaison ont été utilisées pour préparer des vaccins contre *Haemophilus influenzae* b : l'anatoxine diphtérique (PRP-D), une protéine de génie génétique d'un mutant non toxique de *Corynebacterium diphtheriae* (PRP-CRM 197), un complexe protéique de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP) et l'anatoxine tétanique (PRP-T). C'est ce dernier vaccin qui a été développé en France. Il se présente sous forme lyophilisée, en flacon unidosé, à reconstituer par 0,5 ml de solvant et s'administre par voie intramusculaire.

Immunogénicité, tolérance et efficacité

Après une première étude de tolérance chez les adultes sains en 1985, des enfants de 6 à 30 mois ont été vaccinés à partir de 1987. La tolérance du vaccin s'étant montrée excellente, les études d'immunogénicité chez le nourrisson ont débuté en 1988.

En France, les études cliniques ont associé, à 2, 3 et 4 mois, le PRP-T au vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite (DTCP), soit simultanément (deux injections en 2 sites différents), soit de manière combinée (une seule injection après reprise de lyophilisat PRP-T par le vaccin liquide DTCP). Bien sûr, l'hypothèse à tester était que les réponses immunitaires à toutes les valences seraient aussi bonnes pour la combinaison que pour l'association simultanée, sans majoration des effets secondaires.

Il est à noter que dans les pays utilisant le vaccin poliomyélitique oral, les études ont été conduites en association avec le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC), selon les calendriers recommandés par les autorités sanitaires nationales respectives.

L'immunogénicité du vaccin a été contrôlée par 5 études, réalisées en association avec le vaccin DTCP en France pour 3 d'entre elles et avec le vaccin DTC pour les 2 autres, l'une au Chili et l'autre en Israël.

VALENCE HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Le seuil minimum de protection naturelle contre *Haemophilus influenzae* b est de 0,15 µg/ml d'anticorps. Le seuil de 1 µg/ml est celui associé à une protection clinique prolongée après vaccination. Les dosages ont été réalisés par radio-immunologie.

L'immunogénicité du PRP-T a été étudié selon le schéma français de 3 injections à 1 mois d'intervalle chez le nourrisson de 2 à 3 mois, lorsqu'il était associé au vaccin DTCP, et selon un schéma de vaccination à 2, 4 et 6 mois lorsqu'il était associé au vaccin DTC.

Tous les enfants sauf un avaient un titre d'anticorps supérieur à 0,15 µg/ml un mois après la 3ème dose, 89 % d'entre eux ayant un titre supérieur à 1 µg/ml, sans différence significative entre l'association simultanée et la combinaison.

L'étude de la cinétique des anticorps a montré un accroissement significatif du taux des anticorps après chaque dose, l'effet le plus net étant noté après la 2ème dose. Un an après la primo-vaccination, près de 90 % des enfants avaient encore un taux d'anticorps supérieur à 0,15 mcg/ml, une injection de rappel provoquant un accroissement de la moyenne géométrique des taux d'un facteur de l'ordre de 50.

VALENCE ANTI-TÉTANIQUE

Les dosages d'anticorps anti-toxine tétanique ont été réalisés par radio-immunologie. Après la primo-immunisation, dans toutes les études, tous les enfants ont présenté des taux protecteurs supérieurs à 0,05 UI/ml, les moyen-

nes géométriques étant comprises entre 2,68 et 5,58 UI/ml en fonction des études, sans différence significative entre les groupes.

VALENCE ANTI-DIPHTÉRIQUE

Les dosages d'anticorps anti-toxine diphtérique ont été réalisés par radio-immunologie. Au total, dès la primo-immunisation, plus de 95 % des enfants ont présenté des titres protecteurs supérieurs à 0,002 UI/ml, les moyennes géométriques étant comprises entre 0,184 et 0,426 UI/ml en fonction des études, sans différence significative entre les groupes.

VALENCE ANTI-COQUELUCHEUSE

La réponse à cette valence a été mesurée dans l'étude chilienne et l'étude israélienne. Le pourcentage d'enfants ayant un titre en agglutinines supérieur à 320 était respectivement de 69,4 % et de 80 % après la primo-immunisation. Comparativement aux taux de pré-immunisation, 76,6 % des enfants chiliens et 93,2 % des enfants israéliens ont présenté un accroissement d'un facteur 4 de leur titre en agglutinines. Cependant, il a été observé une moyenne géométrique des titres significativement supérieure lorsque le PRP-T était administré en un site différent du DTC.

VALENCE ANTI-POLIOMYÉLITIQUE

Lors des études françaises, seul un enfant n'a pas atteint, pour le type 3 seulement, le titre 5 en anticorps neutralisants considéré comme protecteur. Tous les autres ont présenté une séro-conversion vis-à-vis des 3 types (1, 2 ou 3) du virus. Aucune différence significative n'a été notée entre deux groupes.

Ces études ont démontré une excellente immunogénicité du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b constitué par le PRP-T conjugué à la protéine téta-nique. De plus, les réponses sérologiques aux 4 valences *Haemophilus influenzae* b, D, T et P n'ont pas été modifiées lors de l'administration combinée des vaccins par comparaison aux vaccins administrés seuls. Certes, l'amplitude de la réponse à la valence coquelucheuse s'est trouvée diminuée après administration de la combinaison, mais plusieurs observations suggèrent que cette diminution ne modifie pas la protection contre la maladie.

En ce qui concerne la tolérance du vaccin, toutes les études ont montré que l'incidence des réactions locales au site d'injection du PRP-T (douleur, rougeur, induration) est significativement moins élevée que celle observée avec les vaccins DTC ou DTCP et que, lorsque les vaccins sont combinés, la fréquence des réactions locales (aux alentours de 30 %) est comparable à celle observée après injection des vaccins DTC ou DTCP seuls.

Il en est de même pour les réactions générales : une réaction fébrile (température $\geq 38^{\circ}\text{C}$) est rapportée chez environ 40 % des nourrissons, que les vaccins soient combinés ou injectés en deux sites différents. Il est à noter que lorsque le PRP-T est injecté seul, la fréquence des réactions fébriles n'est que de 10 %.

En somme, le vaccin PRP-T est très bien toléré, ne majorant pas les effets secondaires observés habituellement avec les vaccins DTC et DTCP quel que soit son mode d'association à ces vaccins.

L'efficacité clinique du vaccin a été parfaitement démontrée au cours d'études contrôlées. La première a commencé en Finlande, en janvier 1990, selon un schéma de vaccination à 4, 6 et 14 mois. Plus de 250 000 enfants ont reçu le vaccin PRP-T combiné au vaccin DTC. Le groupe d'enfants vaccinés a été comparé au groupe contrôle historique : 2 cas d'infection à *Haemophilus influenzae b* ont été diagnostiqués après l'administration d'une seule dose de vaccin et aucun cas n'est survenu après administration de deux doses ou après rappel, alors que 21 cas ont été observés dans le groupe contrôle (Peltola et coll., 1992).

Une seconde étude a été conduite en Angleterre dans la région d'Oxford : les enfants des districts d'une moitié de la région ont été vaccinés par le PRP-T à 2, 3 ou 4 mois. Les enfants des autres districts n'ont reçu que le vaccin DTC. Un seul échec du vaccin a été enregistré alors que 11 cas sont survenus chez les enfants non vaccinés (Booy et coll., 1994).

Enfin, lors d'un essai de prévention dans le Val de Marne mené entre avril 1991 et avril 1993, aucun cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae b* n'est survenu chez les 23 000 enfants vaccinés à 2, 3 et 4 mois en association avec le DTCP (Boucher et coll., 1996).

Ces études prouvent que l'efficacité du vaccin est remarquable. Elle est confirmée par les données de pharmacovigilance recueillies depuis que ce vaccin est utilisé en routine. En France, en particulier, aucun cas d'infection invasive à *Haemophilus influenzae b* n'a été rapporté chez les enfants ayant reçu les 3 doses de vaccin en primo-vaccination.

Stratégie vaccinale

Les résultats du développement clinique du vaccin PRP-T ont permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en février 1992 (Act-HIB[®] - HibEST[®]). La vaccination contre *Haemophilus influenzae b* est recommandée dans le calendrier vaccinal français depuis 1993, en association avec le vaccin DTCP à 2, 3 et 4 mois, suivie d'un rappel un an plus tard. Les résultats obtenus après combinaison des vaccins ont abouti à l'AMM d'un vaccin pentavalent en avril 1993 (Pentacoq[®], PENT-HibEST[®]) se présentant sous forme de « kit » vaccinal contenant dans la même boîte un flacon de lyophilisat PRP-T à reprendre dans une seringue pré-remplie du vaccin liquide quadruple DTCP. Ce vaccin pentavalent facilite incontestablement l'acceptabilité de la vaccination : injection unique pour les enfants, facilité de manipulation pour le vaccinateur.

En conclusion, la vaccination systématique des enfants contre *Haemophilus influenzae b* est aujourd'hui réalisée dans la plupart des pays développés et

permet ainsi le contrôle des infections bactériennes les plus graves des nourrissons dont l'incidence ne cesse de diminuer. Ces infections à *Haemophilus influenzae* étant universelles, il faut souhaiter que la vaccination puisse être incluse dans le Programme Elargi de Vaccination des Pays en voie de développement. Des études de faisabilité sont actuellement en cours, en particulier en Gambie. Mais cette inclusion risque de se heurter à des problèmes économiques.

En France, afin de faciliter les manipulations, le vaccin pentavalent a été développé dans une seringue à double compartiment qui sera très prochainement mise à la disposition du corps médical.

Évaluation médico-économique de la vaccination en France

Depuis quelques années, la mise à disposition de vaccins efficaces a suscité un certain nombre d'évaluations médico-économiques réalisées dans des contextes variés (Clements et coll., 1993). L'apparition récente de vaccins combinés protégeant dans le même temps contre 5 maladies (tétanos, poliomyélite, coqueluche, diphtérie, infections à *Haemophilus influenzae* b) relance l'intérêt pour les évaluations médico-économiques car elle modifie assez largement les données économiques du problème.

Une étude a été menée sur l'ensemble de la population française d'enfants âgés de moins de 5 ans, en 1990, sur le prix de la campagne de vaccination anti-*Haemophilus influenzae* b.

Le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* b conjugué est combiné au vaccin DTCP déjà utilisé en routine et il n'exige pas d'actes médicaux supplémentaires, ni de consommables particuliers. La vaccination est réalisée dès les 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} mois pour les premières injections, avec un rappel à 1 an. Les hypothèses retenues sont que l'efficacité de cette vaccination est proche de 100 % (Booy et coll., 1994) et qu'elle n'entraîne pas d'augmentation des effets secondaires habituellement rencontrés lors de l'injection avec le DTCP. Ces considérations permettent de supposer que le coût de la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b se réduit à la différence entre le coût du vaccin pentavalent et celui du vaccin tétravalent, soit 108 F 50 par injection (valeur 1994). Le taux de remboursement de cette vaccination étant de 65 % et la vaccination complète nécessitant 4 injections, le coût complet d'une vaccination pour le système national d'assurance-maladie français s'établit à 282 F 10. Le coût restant à la charge des ménages est de 151 F 90.

Le taux de couverture vaccinale par ce vaccin a été considéré optimal (100 %). Cette hypothèse se justifie car le taux actuel de couverture vaccinale contre la diphtérie, la poliomyélite, le tétanos et la coqueluche dépasse 90 % sur le territoire français (Unicef, 1995).

La population prise en compte correspond à la population des enfants de moins de 5 ans en France en 1990, soit 3 746 000 individus. Il a été considéré que le

nombre de naissances (762 407 en 1990) et l'espérance de vie des individus restaient stables sur la période étudiée. En supposant le vaccin efficace à 100 % et le taux de couverture optimal (100 %), l'éradication des infections à *Haemophilus influenzae* b sera obtenue à partir de la dixième année du programme.

Moyennant les hypothèses explicitées précédemment, le programme se traduira au bout de 10 ans dans cette population par 9 731 cas évités, 252 décès évités, 60 séquelles majeures et 1 190 séquelles graves et auditives évitées. En prenant en compte l'espérance de vie à chaque âge des enfants, les résultats en termes de mortalité évitée correspondent à un gain de 18 904 années de vie. L'intégration des résultats de mortalité et du retentissement des séquelles en termes de qualité de vie aboutit à un gain de 30 026 QALY.

Le coût du programme systématique de vaccination contre *Haemophilus influenzae* b envisagé s'établirait à 215,08 millions de FF la première année pour le seul système d'assurance-maladie national français. Sur une période de 10 ans, le rapport coût-efficacité du programme s'établit, si l'on prend en compte le coût brut du programme, à 113 775 FF par année de vie gagnée et 71 631 FF par QALY et, si l'on considère le coût net du programme, à 54 084 FF par année de vie gagnée et 34 050 FF par QALY. En tenant compte également de la part du programme financée par le patient, le ratio coût net rapporté à l'efficacité est de 102 748 FF par année de vie gagnée et 64 688 FF par QALY.

Le coût net du programme s'établit au bout de 10 ans à 1 022 MF pour le système d'assurance-maladie et 920 MF pour les patients. Ce coût net est à mettre en regard des 18 904 années de vie sauvées et des conséquences des séquelles évitées, non traduisibles d'un strict point de vue économique. L'analyse de sensibilité permet de conclure à la robustesse du modèle.

On peut penser que les ratios coût/efficacité et coût/utilité obtenus constituent des estimations très conservatrices. Ce point est également renforcé par le fait que les coûts indirects associés aux séquelles n'ont pas été pris en compte et que le bénéfice de la mise en place du programme de vaccination est probablement en partie sous-évalué. En effet, le fait de mettre en œuvre un tel programme aura pour conséquence de diminuer rapidement de nombre de porteurs d'*Haemophilus influenzae* b et donc le risque encouru par les individus non vaccinés.

L'intérêt principal des études coût/efficacité de stratégies de prévention réside dans la comparaison des résultats avec d'autres stratégies. Ces comparaisons constituent une aide essentielle dans la prise de décision ou dans la justification à posteriori des choix effectués. Malheureusement, peu d'études de ce type ont été effectuées à ce jour en France. On est donc conduit de ce fait à utiliser des données étrangères. Cette attitude se heurte cependant à de multiples difficultés : les éléments pris en compte dans la partie économique ne sont pas toujours identiques, les tarifs pratiqués pour les services de santé varient considérablement selon les pays. Le tableau 7.I, tiré d'une revue de la littérature (Gudex et

Kind, 1988), présente des exemples de coûts par années de vie pour différentes interventions médicales aux États-Unis. Comparé à ces résultats, la vaccination contre *Haemophilus influenzae* b apparaît remarquablement coût-efficace, même si l'on double le chiffre de 102 748 FF par année de vie sauvée obtenu dans notre étude pour tenir compte des différences de coûts unitaires entre la France et les États-Unis.

Tableau 7.1 : Coût-efficacité de la vaccination par *Haemophilus influenzae* b. Comparaison avec quelques programmes médicaux aux États-Unis.

Nature de l'intervention	Coût par année de vie sauvée (FF)
Vaccination contre <i>Haemophilus influenzae</i> b	102 748
Transplantation hépatique	1 185 000
Mammographie systématique chez les femmes de moins de 50 ans	1 160 000
Cholestyramine dans l'hypercholestérolémie	890 000
Utilisation routinière de produits de contraste non ioniques	360 000 à 1 170 000
Captopril dans l'hypertension modérée	413 000
Dialyse rénale à domicile	210 000 à 401 500
Mammographie systématique chez les femmes de plus de 50 ans	100 000 à 250 000
Pontage coronaire gauche	87 000
Conseils anti-tabagiques chez les hommes	6 500

Les résultats obtenus se situent également nettement en-dessous de la limite supérieure d'acceptabilité des interventions de santé proposée par Laupacis et coll. (1992) au Canada, qui est de 100 000 can\$ (334 000 FF 1992) par QALY. Au total, ces résultats justifient la décision récente prise par les autorités françaises d'autoriser la mise sur le marché du vaccin pentavalent et son utilisation à grande échelle dans la population française, ce qui devrait permettre d'obtenir une quasi-éradication des méningites à *Haemophilus influenzae* b (Livartowski et coll., 1996).

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS WG, DEEVER KA, COCHI SI et coll. Decline of childhood *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease in the vaccine era. *Jama* 1993, 269 : 221-226.
- ASENSI F, OTERO MC, PEREZ-TAMARIT D et coll. Economic aspects of general vaccination against invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) via the experience of the children's hospital La Fe, Valencia, Spain. *Vaccine* 1995, 13 : 1563-1566

- AVENDANO A, FERRECCIO C, LAGOS R et coll. *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis antigens when coadministered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12 : 638-643
- BARBOUR ML, MAYON-WHITE RT, COLES C et coll. The impact of conjugate vaccine on carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *J Infect Dis* 1995, 171 : 93-98
- BEGG NT, MILLER E, FAIRLEY CK, CHAPEL HM et coll. Antibody response and symptoms after DTP and either tetanus or diphtheria *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines given for primary immunisation by separate or mixed injection. *Vaccine* 1995, 16 : 1547-1550
- BOOY R, HODGSON S, CARPENTER L, MAYON-WHITE RT et coll. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine PRP-T. *Lancet* 1994, 344 : 362-366
- BOUCHER J, ETHEVENAUX C, GUYOT C et coll. Essai de prévention par la vaccination PRP-T des infections graves à *Haemophilus influenzae* type b dans le département du Val de Marne. *Archives Pédiatrie*, à paraître
- BOUCHER J, GUYOT C, DABERNAT H et coll. Epidémiologie des infections à *Haemophilus influenzae* b dans 2 départements français. *Bull Epidémiol hebd* 1992, 1 : 1-3
- CARLSSON RM, CLAESSION BA, IWARSON S et coll. Antibodies against *Haemophilus influenzae* type b and tetanus in infants after subcutaneous vaccination with PRP-T/diphtheria, or PRP-OMP/diphtheria-tetanus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13 : 27-33
- CRISEL M, BAKER RS, DORMAN DE. Capsular polymer of *Haemophilus influenzae* type b. *J Biol Chem* 1975, 250 : 4629-4930
- GILBERT GL, CLEMENTS DA, BROUGHTON S. *Haemophilus influenzae* type b infections in Victoria, Australia 1985-87. A population based study to determine the need for immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990, 9 : 252-257
- GUDEX C, KIND P. The QALY Toolkit. Discussion Paper N°38 1988, Centre for Health Economics, University of York
- HUSSEY GD, LASSER ML, REEKIE WD. The costs and benefits of vaccination program for *Haemophilus influenzae* type b disease. *S Afr Med J* 1995, 85 : 20-25
- ISTRE G, CONNER J.S, GLODE M, HOPKINS RS. Increasing ampicillin resistance rates in *Haemophilus influenzae* meningitis. *AJCD* 1984, 138 : 366-369
- LAUPACIS A, FEENY D, DETSKY A, TUGWELL P. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization ? Tentative guidelines for clinical and economic evaluations. *Canadian Medical Ass J* 1992, 146 : 476-481
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, DETOURNAY B, REINERT P. Cost-effectiveness evaluation of vaccination against *Haemophilus influenzae* invasive diseases in France. *Vaccine*, 1996, 14 : 495-500
- LIVARTOWSKI A, BOUCHER J, GUYOT C et coll. Epidémiologie des infections non méningitiques à *Haemophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Arch Fr Pédiatr* 1989b, 46 : 181-185
- LIVARTOWSKI A, GUYOT C, DABERNAT H et coll. Epidémiologie des méningites à *Haemophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Arch Fr Pédiatr* 1989a, 46 : 175-179
- MOHLE-BOETANI JC, AJELLO G, BRENNEMAN E et coll. Carriage of *Haemophilus influenzae* type b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1993, 12 : 589-593

- PELTOLA H, KAYUTY H, SIVONEN A, MAKELA P. *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide vaccine in children : a double-blind field study of 100 000 vaccinees 3 months to 5 years in Finland. *Pediatrics* 1977, **60** : 730-737
- PELTOLA H, KILPI T, ANTILLA M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunization with conjugate vaccines. *Lancet* 1992, **340** : 592-594
- SANTOSHAM M, REID R, AMBROSINO DM, WOLFF MC et coll. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b infections in high risk infants treated with bacterial polysaccharide immunoprotein. *N Engl J Med* 1987, **317** : 923-929
- SCHNEERSON R, BARRERA O, SUTTON A, ROBBINS JB. Preparation, characterization and immunogenicity of haemophilus influenzae type b polysaccharide protein conjugated. *J Exp Med* 1980, **152** : 361-376
- TAKALA AK, ESKOLA J, PELTOLA H, MAKELA PH. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989, **8** : 297-302
- TAKALA AK, SANTOSHAM M, ALMEIDO-HILL J et coll. Vaccination with *Haemophilus influenzae* type b meningococcal protein conjugate vaccine reduces oropharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b among American Indian children. *Pediatr Infect Dis J* 1993, **12** : 593-599
- TAYLOR HG, LEAN D, MICHAELS R, MILLS E. Neurodevelopmental consequences of H-flu meningitis in children. *American Psychological Association Meeting. August 1987 New-York* : 28-31
- TROLLFORS B. Cost-benefit analysis of general vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994, **26** : 611-614
- UNICEF. The State of the World's Children 1995