

1

Vaccinations anciennes - Questions émergentes

Depuis les années cinquante, la pratique de la vaccination s'est largement répandue en France et a permis de réduire l'incidence de certaines maladies infectieuses. La morbidité et la mortalité liées à des maladies comme la diphtérie, le tétanos ou la coqueluche ont chuté. En contrepartie, l'épidémiologie de ces maladies a changé, ce qui conduit à discuter les stratégies vaccinales actuelles en vue de modifications ou d'adaptation du calendrier des vaccinations.

Une revue de l'état des connaissances épidémiologiques et vaccinales de la diphtérie, du tétanos, de la tuberculose, de la coqueluche et des infections à pneumocoques est présentée à partir des publications les plus récentes.

Diphtérie

La diphtérie est une toxi-infection causée par *Corynebacterium diphtheriae*. Son expression clinique est celle d'une angine typiquement « à fausse membrane », dont certaines formes peuvent être mortelles. Depuis l'introduction de la vaccination antidiphtérique dans les années vingt et sa généralisation dans les années cinquante, l'incidence de cette maladie a considérablement diminué dans les pays industrialisés.

En France, aucun cas n'a été rapporté depuis 1990, alors que dans les années quarante-cinq-cinquante la mortalité annuelle atteignait 50 à 100 décès par million d'habitants et la morbidité entre 100 et 1 000/million (Vallin et Mesle, 1988 ; RNSP, 1997) (tableau 1.I). La couverture vaccinale chez les enfants de 24 mois est de 90 % et le calendrier vaccinal prévoit des rappels jusqu'à 18 ans, recommandant en outre la vaccination des adultes voyageant en zone d'endémie avec une dose réduite (1/10) d'anatoxine diphtérique (DGS, 1998). La couverture vaccinale et le statut immunitaire des adultes sont peu documentés. En 1994, on constate une absence complète de protection pour 20,4 % des adultes (Vincent-Ballereau et coll., 1995). Comme dans les autres pays d'Europe de l'Ouest, des taux protecteurs d'anticorps

(= 0,1 UI/ml) sont retrouvés chez 46 % des 40-64 ans et 33 % des plus de 65 ans (Prospero et coll., 1997).

Tableau 1.1 : Impact de la vaccination sur la morbidité et la mortalité des maladies infectieuses - Données françaises.

	Avant 1950 ¹			Après 1990 ²	
	Morbidité annuelle (par million)	Mortalité annuelle (par million)	Couverture vaccinale chez les enfants (%) ³	Morbidité annuelle (par million)	Mortalité annuelle (par million)
Diphtérie	100 - 1 000	50 - 100	90	0	0
Tétanos	> 30 ⁴	20 - 50	90	1 - 2	0,25 - 0,50
Coqueluche	2 000 - 10 000	20 - 50	88	< 50 ⁵	≈ 0,10
Tuberculose	1 000 ⁴	300 - 1 000	83	100 - 150 ⁴	13
Poliomyélite	100	5 - 10	88	0	0

¹ Vallin et Mesle, 1988 ; ² RNSP, 1997 ; ³ données 1990 ; ⁴ sous-déclaration importante ; ⁵ estimation d'après le nombre d'enfants hospitalisés pour coqueluche.

Dans les années quatre-vingt-dix, l'émergence de la diphtérie dans les pays d'Europe de l'Est a suscité un regain d'intérêt pour cette maladie et sa vaccination (Dittman et Ciotti, 1997). Plus de 110 000 cas, dont 2 900 mortels, ont été rapportés entre 1990 et 1996 dans la Fédération de Russie avec une incidence importante chez les enfants entre 7 et 10 ans, ce qui a conduit à abaisser l'âge du rappel de 9 ans à 6 ans (Vitek et coll., 1999). Les raisons de l'apparition de cette épidémie sont multiples : grande proportion de sujets réceptifs liée à une mauvaise couverture vaccinale chez les enfants, migrations après l'ouverture des frontières du bloc de l'Est, absence de mesures de contrôle telles qu'un programme de vaccination de masse au début de l'épidémie dans les populations atteintes (Prospero et coll., 1997). En 1997, vingt pays d'Europe déclaraient des cas d'importations, notamment en Allemagne, Belgique, Finlande, Grande-Bretagne et Grèce.

Le portage de *C. diphtheriae* et donc sa transmission ne sont théoriquement pas inhibés par la vaccination. À notre connaissance, aucune donnée épidémiologique sur la fréquence du portage dans la population ou chez les voyageurs revenant de zone d'endémie n'a été publiée.

Tétanos

8 Le tétanos est une toxi-infection sévère causée par *Clostridium tetani*. Depuis le développement de la vaccination par l'anatoxine tétanique dans les années

quarante, d'abord chez les militaires, l'incidence de cette maladie a beaucoup chuté en France. En 1996, 39 cas ont été déclarés (soit un taux de 0,7/million d'habitants) dont la très grande majorité (36/39) sont survenus chez des personnes âgées de plus de 60 ans (RNSP, 1997). Chez les personnes âgées de plus de 80 ans, le taux d'incidence atteint 7 cas par million. Parallèlement, la mortalité liée à cette affection a diminué, passant de 20-50 décès par million d'habitants et par an dans les années quarante-cinq-cinquante à moins de 0,16/million en 1996 (RNSP, 1997).

En France, la couverture vaccinale est estimée à 90 % chez les enfants (DGS, 1995). En revanche, très peu d'études ont évalué la couverture vaccinale chez les adultes. Signalons que parmi 24 cas survenus en France en 1996 pour lesquels l'histoire vaccinale était documentée, aucun n'avait reçu de vaccination complète, c'est-à-dire 2 injections + 1 rappel (RNSP, 1997). Chamouillet et coll. (1994) ont montré dans une population réunionnaise que plus du tiers des sujets de plus de 60 ans étaient insuffisamment protégés et méritaient une injection de rappel. Au Canada, Russel (1997) montre, sur la base d'une injection datant de moins de 10 ans déclarée à l'interrogatoire, que la couverture vaccinale chute avec l'âge, passant de 95 % chez les 18-24 ans à 53 % chez les 45-54 ans et à 20 % chez les plus de 65 ans.

La majorité des travaux récents sur le tétanos étudie le problème de la vaccination dans le but de limiter l'impact du tétanos néonatal dans les pays en développement. Dans ces pays, l'incidence du tétanos néonatal est de 5 à 60 cas/1 000 naissances, et 400 à 600 000 décès liés au tétanos néonatal pourraient être prévenus grâce à la vaccination des femmes enceintes et au développement de l'hygiène périnatale. En 1989, l'OMS a adopté une résolution dans ce sens visant à l'élimination du tétanos néonatal d'ici l'an 2000 (Dietz et coll., 1996 ; Kütükçüler et coll., 1996). Kütükçüler et coll. (1996) montrent que 100 % des enfants de mères vaccinées pendant la grossesse ont un taux protecteur d'anticorps (*versus* 69 % pour les enfants de mères non vaccinées), et que cette immunité acquise passivement n'altère pas la réponse spécifique à la primovaccination DTP du nourrisson. En revanche, le paludisme peut interférer avec la transmission d'anticorps pendant la grossesse, ce qui nécessite d'adapter le calendrier vaccinal dans certains pays (Dietz et coll., 1997). Des disparités dans l'efficacité globale de ces programmes de vaccination selon les pays peuvent être dues à des différences de modalités de mise en œuvre de la vaccination, ou à des différences de conservation ou de qualité de fabrication des vaccins (Dietz et coll., 1996). Une étude réalisée au Viêt-nam (Hong et coll., 1996), dans le cadre de la validation d'un test de dosage en routine des anticorps neutralisants contre la diphtérie et le tétanos, montre une baisse du taux d'anticorps après une primovaccination dans l'enfance par trois injections, incitant à la pratique d'un rappel à 18 mois dans les pays en développement.

Infections tuberculeuses

La tuberculose est une maladie causée par une mycobactérie, le plus souvent *Mycobacterium tuberculosis* et plus rarement *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium africanum*. Alors que l'élimination de la tuberculose dans les pays industrialisés était envisagée dans les années quatre-vingt, une résurgence a été observée au début des années quatre-vingt-dix. Celle-ci a eu plusieurs origines : épidémie due au VIH, migrations de populations, dégradation des conditions de vie dans certains milieux sociaux (Tattevin et coll., 1996). En France, l'incidence annuelle de la tuberculose a repris sa décroissance depuis 1994, en partie grâce à la diminution de l'incidence chez les sujets infectés par le VIH après l'introduction des trithérapies. En 1996, le nombre de cas était de 12,7/100 000 habitants, 30 % des cas étant survenus chez des sujets de nationalité étrangère, et la tranche d'âge la plus touchée étant représentée par les personnes âgées de plus de 60 ans (RNSP, 1997).

Le bacille de Calmette-Guérin (BCG), utilisé pour la première fois en 1921 pour la vaccination, est dérivé d'une souche vivante atténuée de *M. bovis*. La pratique de la vaccination par le BCG varie selon les pays. En France, la couverture vaccinale des enfants de 24 mois était estimée à 83 % en 1995 (Quilichini-Polverelli et coll., 1998).

L'injection intradermique du BCG provoque une pustule, qui va secondairement s'ulcérer. La persistance prolongée de l'ulcération, ou une ulcération étendue (diamètre supérieur à 8 mm) est surtout fréquente chez le jeune enfant de moins d'un an (390/million de vaccinations, contre 25/million chez les sujets de 1 à 20 ans) (CDC, 1996). La fréquence de survenue de lymphadénite régionale, cervicale ou axillaire est de 0,31 à 0,39/million de vaccinations. L'infection disséminée par le BCG, effet secondaire grave pouvant entraîner un décès, survient très rarement (0,06 à 1,56 cas/million de vaccinations), et principalement chez les sujets immunodéprimés, en particulier les sujets infectés par le VIH (Casanova et coll., 1996 ; CDC, 1996 ; Cohn, 1997 ; Groves, 1997).

L'immunité induite par le BCG est principalement de type cellulaire. Pendant longtemps, elle a été évaluée par l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine (réaction d'hypersensibilité retardée). Tous les travaux mettent en évidence une absence de corrélation entre la réponse tuberculinique et le maintien de l'immunité suscitée par la vaccination (Fine et coll., 1994b ; Sepulveda et coll., 1994 ; Cohn, 1997 ; Lein et von Reyn, 1997). Une étude réalisée en population a montré que l'épreuve tuberculinique ne permettait pas de distinguer, parmi les sujets jeunes, ceux qui étaient vaccinés de ceux qui ne l'étaient pas (CDC, 1996) et, parmi les sujets plus âgés, ceux qui étaient infectés de ceux qui étaient protégés par la vaccination. La politique actuelle de contrôle de la vaccination par l'IDR à la tuberculine est donc discutable. L'IDR reste néanmoins recommandée comme test de dépistage de la tuberculose, y compris chez les sujets vaccinés. Les méthodes de dosage en routine de

l'immunité induite par la vaccination, ou par une infection antérieure, sont en cours de développement et reposent principalement sur l'évaluation *in vitro* de la réponse cellulaire, par le dosage des cytokines, et sur l'évaluation de la cytotoxicité (Lein et von Reyn, 1997). Un travail récent (Ravn et coll., 1997) montre que la réponse cellulaire T à la vaccination est principalement de type CD4, et influencée par la réactivité prévaccinale *in vitro* à un dérivé protéique purifié (PPD). Ces méthodes pourraient remplacer avantageusement l'IDR à la tuberculine pour évaluer la réponse au vaccin.

Les données d'efficacité clinique concernant le BCG sont extrêmement variables. Sur 19 essais contrôlés réalisés entre 1927 et 1968, les taux d'efficacité vaccinale oscillaient entre 0 % et 80 % (Cohn, 1997). Des essais randomisés portant sur de grandes populations n'ont pas montré d'effet protecteur de la vaccination BCG (Baily, 1980 ; Anonymous, 1996). Une méta-analyse réalisée sur 13 essais (Colditz et coll., 1994) rapporte une efficacité moyenne de 51 % pour la prévention de la tuberculose. Les raisons invoquées pour expliquer cette variabilité sont loin d'être démontrées et pourraient concerner :

- les vaccins ;
- les modes d'administration ;
- la prévalence des infections à mycobactéries non tuberculeuses dans la population étudiée (ce point est très souvent soulevé et pourrait expliquer les disparités d'efficacité observées dans plusieurs régions du globe) ;
- les niveaux d'exposition à la tuberculose ;
- la virulence des agents infectieux de la tuberculose ;
- le risque de primo-infection *versus* réactivation ;
- la susceptibilité liée à l'âge et aux caractéristiques génétiques de la population.

En revanche, il est aujourd'hui admis que le BCG protège efficacement contre les méningites et les miliaries tuberculeuses de l'enfance, avec une efficacité de 64 % à 86 % (Cohn, 1997). Cet argument se fonde principalement sur la disparition quasi complète de ces formes cliniques dans les pays pratiquant la vaccination par le BCG. C'est la raison majeure justifiant une vaccination précoce. En effet, le BCG, s'il n'empêche pas la primo-infection tuberculeuse, minimise en revanche la dissémination de la maladie à partir des poumons (Groves, 1997).

Des recherches sont engagées pour développer de nouveaux vaccins antituberculeux, ce qui nécessite notamment une compréhension accrue des mécanismes immunitaires suscités au cours de l'infection par les agents de la tuberculose et les autres mycobactéries. Une autre voie de recherche concerne la mise au point de nouveaux vaccins vivants atténués par délétion de certains gènes de *M. tuberculosis* intervenant dans sa virulence (Berthet et coll., 1998). Actuellement, il n'existe pas de modèle animal de réactivation de la tuberculose. La mise sur le marché de nouveaux vaccins antituberculeux n'est pas prévue avant au moins une décennie (Efferen, 1997). Au cours d'un essai effectué par l'OMS en 1996, des effets prophylactiques du BCG contre la

lèpre ont été rapportés, avec une efficacité clinique de 75 %. Cette nouvelle cible vaccinale demande confirmation, mais présenterait un intérêt majeur pour les pays où la lèpre est endémique.

Coqueluche

La coqueluche est une maladie infectieuse aiguë, due à un petit bacille Gram négatif, *Bordetella pertussis* dans 95 % des cas, plus rarement *Bordetella parapertussis*. Sa présentation clinique habituelle chez l'enfant est celle d'une toux prolongée avec quintes paroxystiques. Elle peut être sévère, voire fatale, chez le nourrisson de moins de 3 mois en cas de complications respiratoires. Aux Etats-Unis, 67 % des patients hospitalisés pour une coqueluche sont des enfants de moins de 6 mois (Black, 1997). C'est également dans cette tranche d'âge que le risque de pneumonie est le plus important (16 %).

Le diagnostic en routine de l'infection par l'agent de la coqueluche est réalisé par culture bactérienne ou par sérologie. Ces deux examens ont une très bonne spécificité mais sont longs et délicats. Les résultats de la culture sont influencés par l'existence d'un traitement antibiotique concomitant et par l'état immun du patient (Guiso, 1997). D'autres techniques mettent en jeu l'immunofluorescence, très peu spécifique, et la PCR (*Polymerase chain reaction*), plus récente et qui tend à se généraliser car plus sensible (Grimprel et coll., 1997). Les antigènes coquelucheux peuvent être classés en deux catégories : les adhésines, comprenant l'hémagglutinine filamenteuse (FHA), la pertactine (PRN), les agglutinogènes (type 1, 2 et 3), et les toxines, comprenant la toxine de pertussis (PT) et l'adényl-cyclase hémolysine (AC-Hly) (Guiso, 1996).

Les épidémies de coqueluche chez les enfants surviennent régulièrement, avec une périodicité de 4 ans correspondant au renouvellement d'une fraction réceptive de la population, et plutôt au cours des saisons printemps-été. Il s'agit d'une maladie très contagieuse : 90-100 % des enfants réceptifs sont infectés après contact avec un cas infectieux dans le même foyer (Black, 1997). En revanche, près de 50 % des sujets immunisés par le vaccin ou antérieurement infectés, développent une forme sub-clinique après exposition. Pour cette raison, l'épidémiologie de cette maladie est peu documentée chez les sujets adultes. Le taux d'infections sérologiques annuel chez les enfants de moins de 6 ans en l'absence de vaccination est de 5 % environ (Von König et Schmitt, 1996) et pourrait atteindre 33 % chez les adultes (Deville et coll., 1995). Chez les adultes, l'incidence annuelle de syndromes respiratoires attribuables à la coqueluche est de l'ordre de 1/1 000 et plusieurs études confirment la fréquence élevée (8 % à 10 %) d'infections d'expression latente ou de symptomatologies frustes chez les adultes (Fine, 1997). Il existe par ailleurs des porteurs « sains » de l'agent de la coqueluche, mais l'existence d'un portage « chronique » n'est pas documentée (Black, 1997).

La variabilité clinique de la coqueluche a d'importantes conséquences sur l'estimation de l'impact de la maladie (et par conséquent du vaccin) et pose le problème de la définition de cas (Patriarca et coll., 1988). Selon l'OMS, la coqueluche est définie par une toux d'au moins 21 jours et l'un au moins des trois critères suivants : culture positive chez le cas index, culture positive chez un membre de la famille dans une période de 28 jours avant ou après l'apparition du cas étudié, augmentation significative chez le cas index des IgG anti-PT ou anti-FHA sur deux dosages (avant le 7^e jour et après le 15^e jour de la maladie). D'autres critères existent et sont encore plus complexes, par exemple les critères de Göteborg (Trollfors et Taranger, 1997). Au sein du réseau hospitalier pédiatrique français (RENACQ), la définition retenue est :

- pour la coqueluche clinique : toux de plus de 21 jours avec quintes évocatrices ;
- pour la coqueluche confirmée au laboratoire : toux de plus de 8 jours avec quintes évocatrices et test bactériologique ou sérologique positif (isolement de *Bordetella* sur aspiration nasopharyngée, ou PCR positive, ou augmentation des anticorps anti-PT sur 2 sérums à 1 mois d'intervalle en l'absence de vaccination) (RNSP, 1997).

Il est intéressant de noter que le nombre de cas confirmés de coqueluche ainsi définie excède très largement le nombre de cas de coqueluche clinique, phénomène lié au critère de durée retenu pour la toux.

L'estimation de l'impact morbide de la coqueluche est de 40 millions de cas annuels dans le monde, dont 36 millions dans les pays en développement. L'infection entraîne le décès d'environ 360 000 enfants, dont plus des deux tiers sont des nourrissons (Ivanoff et Robertson, 1997). Les données de l'OMS pour l'année 1994 indiquent que la couverture vaccinale globale contre la coqueluche de 80 % a permis de prévenir plus de 600 000 décès.

Dans les pays industrialisés, les données de surveillance précédant la mise en place de la vaccination rapportent une incidence annuelle de l'ordre de 200 à 1 000 cas/100 000 dans les années cinquante. Durant les années soixante-dix-quatre-vingt, l'incidence chuta à un niveau inférieur à 10/100 000 dans les pays où la couverture vaccinale égalait ou dépassait 90 %. Suite à l'observation d'effets secondaires rares mais graves attribués au vaccin coquelucheux « germes entiers », la pratique de la vaccination diminua brutalement dans certains pays. Trois situations furent observées (Dittman, 1996) :

- résurgence brutale à des niveaux supérieurs à 100/100 000 au Japon, en Suède et au Royaume-Uni (dans ce dernier pays, la vaccination fut rapidement relancée) ;
- stagnation à un niveau d'incidence bas, proche de 10/100 000, en Italie, en Irlande, en Espagne et en Russie ;
- augmentation à un niveau d'incidence « intermédiaire », entre 10 et 100/100 000 en Allemagne.

Dans les pays où la vaccination a été maintenue, par exemple aux Etats-Unis, en France et au Canada, on assiste ces dernières années à une discrète augmentation de l'incidence de 0,5/100 000 en 1976 à 2,5-3,5/100 000 dans les années quatre-vingt-dix. Ainsi, en France, l'incidence estimée de la coqueluche en 1993-1994 est de 3,6/100 000, probablement sous-évaluée du fait de la déclaration des seuls cas hospitalisés (Baron et coll., 1995 et 1998). Cette progression des cas de coqueluche était tout à fait prévisible par modélisation, et correspond à la perte de l'immunité des sujets vaccinés dans l'enfance : les enfants vaccinés jusqu'à 18 mois sont protégés contre l'infection au maximum pendant 12 ans, et redeviendraient donc réceptifs vers l'âge de 15 ans. Cette perte d'immunité aboutit à la constitution d'un réservoir chez les adultes jeunes et à une augmentation du risque de contamination des nouveau-nés non encore couverts par la vaccination. Cela se traduit également par un étirement de la distribution des cas de coqueluche vers les enfants plus jeunes (< 1 an) ou plus âgés (> 10 ans). Une autre explication indépendante de la précédente est d'ordre purement mathématique : la dynamique des maladies infectieuses soumises à une intervention (la vaccination) subit des oscillations avant d'atteindre un nouvel état d'équilibre (Fine, 1993 ; Halloran et coll., 1994).

Deux types de vaccins coquelucheux sont disponibles : les vaccins « germes entiers » (GE), utilisés depuis les années cinquante en combinaison avec le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite ; les vaccins acellulaires (AC), utilisés depuis 1981 au Japon et plus récemment dans les pays occidentaux. Les vaccins AC ont un nombre variable de composantes antigéniques (1 à 5 des antigènes PT, FHA, PRN, AC-Hly, *fimbriae*), ils sont préparés suivant diverses procédures de détoxification, avec ou sans adjuvants, et peuvent être associés ou combinés à d'autres vaccins.

Le calendrier vaccinal habituel consiste en une primovaccination par 3 injections dans les 6 premiers mois, à des échéances variables selon les pays (l'OMS recommande 6, 10 et 14 semaines) : 2, 3 et 4 mois en France et au Royaume-Uni ; 2, 4, 6 mois aux Etats-Unis. Dans certains pays, la troisième dose peut être différée à un âge plus tardif (10-18 mois). Il est important de noter que ce calendrier ne dépend pas du type de vaccin : le vaccin GE est utilisé dans la grande majorité des pays pour cette primovaccination (en France, il est recommandé), mais certains pays soit utilisent exclusivement les vaccins acellulaires (Japon) soit autorisent la primovaccination avec les deux types de vaccin (Allemagne depuis 1994, Etats-Unis depuis 1997). Au Royaume-Uni, en Espagne ou en Norvège, aucun rappel n'est effectué à la suite de cette primovaccination. Cependant, dans la plupart des pays (dont la France), une 4^e dose est recommandée à l'âge de 18 mois et parfois (Suisse, Etats-Unis) une 5^e dose à l'âge de 6 ans. En France, une 5^e dose est recommandée entre 11 et 13 ans (DGS, 1998), tous les rappels pouvant être réalisés avec un vaccin AC.

La plupart des travaux publiés récemment comparent l'immunogénicité, la tolérance et l'efficacité des vaccins AC (13 vaccins différents) à celles des vaccins GE (2 vaccins différents). Une étude comportant 15 bras, réalisée sur 2 500 enfants vaccinés à 2, 4 et 6 mois montre que les 13 vaccins AC évalués induisent une réponse immunitaire immédiate au moins aussi élevée que les deux vaccins GE (Decker et Edwards, 1996). En termes de tolérance, les vaccins AC induisent moins de fièvres (5 % *versus* 20 %), moins d'indurations locales (20 % *versus* 50 %), moins de douleurs (10 % *versus* 40 %) que les vaccins GE. Dans une autre étude portant sur 22 000 enfants vaccinés à 3, 4 et 5 mois avec une combinaison vaccinale diphtérie-tétanos (DT) et vaccin AC, une réponse sérologique est obtenue dans 96,5 % des cas pour les 3 antigènes présents dans le vaccin AC (Schmitt et coll., 1996) ; un épisode fébrile (température > 39,5 °C pendant moins de 48 heures) a lieu chez 0,06 % des sujets vaccinés. Cette étude ne met pas en évidence d'augmentation significative du nombre de morts subites inexplicables du nourrisson ni d'événements neurologiques aigus. Enfin, une troisième étude compare les réponses à un vaccin AC (2 composantes) et à un vaccin GE (Huang et coll., 1996) chez des enfants vaccinés à 2, 4, 6 et 18 mois. Avant le rappel, les taux de réponse sont semblables pour les deux vaccins ; après le rappel, ils sont plus élevés pour le vaccin AC. Dans cette même étude, chez les enfants vaccinés avec le vaccin AC, des fréquences significativement plus faibles des cas de fièvre (5 % *versus* 30 %) et d'indurations locales (20 % *versus* 50 %) sont observées.

La couverture vaccinale chez l'enfant de 2 ans en 1995 (DGS/CTV, 1995), incluant une primovaccination complète et rappel, est de 88 %. Pour les vaccins GE, l'immunité persiste pendant au moins 24 mois et au maximum 12 ans (Lopez et Blumberg, 1997). Le devenir à long terme de l'immunité conférée par les vaccins AC est encore peu connu (Salmaso et coll., 1998), de même que l'existence éventuelle d'effets secondaires rares et graves.

La question a été soulevée d'une possibilité d'interaction entre le vaccin coquelucheux AC et la vaccination contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). Seule la réponse sérologique a été étudiée. Les résultats des différents travaux montrent qu'en se basant sur un taux d'anticorps protecteur anti-Hib de 1µg/ml, les réponses après primovaccination sont sensiblement identiques lorsque l'on compare vaccin AC et vaccin GE administrés selon les mêmes modalités (tableau 1.II). Toujours sur le même critère, 2 études sur 4 rapportent que l'administration séparée du vaccin acellulaire et du vaccin PRPT induit une réponse immunitaire significativement plus élevée qu'une administration combinée (Eskola et coll., 1996 ; Pichichero et coll., 1997). Un autre point concerne le suivi des moyennes géométriques du taux d'anticorps : celui-ci décline franchement jusqu'au premier rappel (à 12 mois) et la fraction d'individus présentant un taux d'anticorps anti-Hib > 1µg/ml varie entre 7 % et 50 % (Bell et coll., 1998 ; Dagan et coll., 1998), mais n'est pas différente en cas d'utilisation d'un vaccin coquelucheux germe entier. Enfin, après rappel à 12 mois, les réponses sérologiques sont élevées dans tous les

Tableau 1.II : Réponse sérologique anti-Hib après primovaccination et interaction avec l'utilisation du vaccin coquelucheux acellulaire.

Référence	Vaccins utilisés	Mode d'injection ¹	n	Schéma vaccinal (mois)	Anticorps anti-Hib		
					Date dosage (mois)	> 0,15 mg/ml (% de cas)	> 1 mg/ml (% de cas)
Dagan et coll., 1998	DTPa(3) - IPV - PRPT	combinée	86	2, 4, 6	7	99	89
	DTPw - IPV - PRPT	combinée	90		7	100	96
Pichichero et coll., 1997	DTPa(2), PRPT (± OPV, ± HB)	séparée	69	2, 4, 6	7	100	100
	DTPa(2) - PRPT (± OPV, ± HB)	combiné	75			95	85
Mills et coll., 1998	DTPa(5) - IPV, PRPT	séparée	108	2, 4, 6	7	nd ²	nd ²
	DTPa(5) - IPV - PRPT	combinée	321			98,5	85
	DTPw - IPV - PRPT	combinée	105			98	81
Bell et coll., 1998	DTPa(2) - PRPT - OPV	combinée	228	2, 3, 4	5	82	27
Eskola et coll., 1996	DTPa(3), IPV, PRPT	séparée	30	2, 4, 6	7	93	87
	DTPa(3) - IPV, PRPT	séparée	30			93	77
	DTPa(3) - PRPT, IPV	combinée	30			78	19
	DTPa(3) - PRPT - IPV	combinée	30			79	48
Lagos et coll., 1998	DTPa(2) - OPV / PRPT × 2	différée	> 135	2, 4, 6	7	100	99
	DTPa(2), IPV / PRPT × 2	différée	> 135	ou		100	98
	DTPa(2) - IPV / PRPT × 2	différée	> 135	3, 5, 7		100	95
	DTPa(2) - IPV, PRPT × 3	séparée	> 135	2, 4, 6	7	99	96
	DTPa(2) - IPV - PRPT × 3	combinée	> 135			99	97

DT = vaccins diphtérie, tétanos ; Pa = vaccin coquelucheux acellulaire (le nombre de composantes figure entre parenthèses) ; Pw = vaccin coquelucheux germe entier IPV = vaccin polio inactivé ; OPV = vaccin polio oral ; PRPT = vaccin *Haemophilus* (x nombre de doses) ; HB = vaccin hépatite B.

Les combinaisons sont représentées par des tirets entre les acronymes ; les injections simultanées à des sites différents par des virgules et les injections différées par des barres (/).

¹ Concerne les vaccins coquelucheux (Pa ou Pw) et *Haemophilus* (PRPT). ² Les résultats ne sont pas donnés mais les moyennes géométriques des taux d'anticorps sont identiques à celles du groupe ayant reçu le vaccin acellulaire combiné.

groupes - y compris les groupes vaccinés avec un vaccin combiné (100 %, 98,5 % et 97 % des cas, dans les essais publiés en 1998 respectivement par Dagan et coll. ; Lagos et coll. et Bell et coll.). Des résultats similaires sont rapportés par Lee et coll. (1999). Dans cette dernière étude, un vaccin combiné DT-AC et un vaccin PRPT ont été administrés à 2, 4, 6 et 18 mois,

soit mélangés soit simultanément en des sites séparés. Les deux modes d'immunisation ont montré une bonne tolérance et la même efficacité estimée d'après les moyennes géométriques des titres d'anticorps. Compte tenu du calendrier vaccinal pratiqué notamment en France (premier rappel à 18 mois) ou aux États-Unis (premier rappel à 15 mois), ces résultats présentent l'intérêt d'inclure la fenêtre temporelle de 6-18 mois. En conclusion, le vaccin acellulaire n'apparaît pas différent du vaccin germes entiers en ce qui concerne l'interaction avec le vaccin Hib.

L'efficacité clinique d'un vaccin peut être évaluée selon différentes méthodes. La méthode de référence reste l'essai randomisé en double aveugle. En ce qui concerne les vaccins coquelucheux, de nombreux travaux ont été publiés

Tableau 1.III : Efficacité clinique des vaccins coquelucheux acellulaires (AC) et « germes entiers » (GE) pour 3 doses (d'après Plotkin, 1997).

Lieu de l'essai	Efficacité vaccinale % (intervalle de confiance à 95 %)				
	Vaccins AC : nombre de composantes				Vaccins GE
	1	2	3	4/5	
Stockholm-1 ¹	Biken 1 79 (57-90)	Biken 2 80 (59-91)			
Göteborg	Amvax 1 71 (63-78)				
Mainz			SmithKline Beecham 3 89 (77-95)		Behring 98 (89-99)
Stockholm-2		SmithKline Beecham 2 59 (51-66)		Connaught- Canada 5 85 (81-89)	Connaught- USA 48 (37-58)
Italie			SmithKline Beecham 3 84 (76-89)	Biocine 3 84 (76-90)	Connaught- USA 36 (14-52)
Munich ²		Biken 2 (Connaught- USA) 93 (63-99)			Behring 96 (71-100)
Sénégal ³		Pasteur- Mérieux 2 85 (62-93)			Pasteur- Mérieux 96 (84-99)
Erlangen				Wyeth- Lederle 4 73 [84 ⁴] (NP)	Wyeth-Lederle 86 [99 ⁴] (NP)

¹ Deux doses, définition de cas : toux spasmodique > 30 jours, pas de sérologie ; ² Définition de cas : toux spasmodique > 21 jours, pas de sérologie ; ³ Définition de cas : toux spasmodique > 21 jours, lien épidémiologique confirmé par PCR ; ⁴ Pour 4 doses ; NP : non publié.

(Cherry, 1997 ; Lopez et Blumberg, 1997 ; Olin, 1997 ; Plotkin, 1997 ; Plotkin et Cadoz, 1997 ; Taranger et coll., 1997) dont on peut résumer les principales conclusions de la manière suivante (tableau 1.III) : l'efficacité clinique des vaccins AC varie de 59 à 93 % suivant le type de vaccin utilisé, le nombre de composantes (maximum 5) et la population testée ; celle du vaccin GE varie de 36 % à 98 % suivant le type de vaccin.

L'efficacité clinique est d'autant meilleure que le nombre de doses est élevé : plusieurs « échecs » vaccinaux ont été observés quand la vaccination se limitait à 2 injections. L'efficacité clinique est également plus élevée lorsqu'elle est évaluée à partir d'une définition de cas « spécifiques », notamment sur les formes cliniques les plus graves. De nombreuses autres études épidémiologiques d'observation, de type cohorte (Trollfors et coll., 1997), cas-témoins (Kenyon et coll., 1996 ; Bentsi-Enchill et coll., 1997) ou méthode du screening (Baron et coll., 1995 ; Guris et coll., 1997) confirment l'efficacité clinique de ces vaccins.

Infections à pneumocoque

Le pneumocoque, ou *Streptococcus pneumoniae*, est un diplocoque Gram positif, distinct des autres streptocoques par la présence d'une capsule polysaccharidique s'opposant à la phagocytose. Les antigènes polysaccharidiques permettent à ce jour de distinguer 90 sérotypes pneumococciques (Feldman et Klugman, 1997). Les infections patentes à pneumocoque ont un retentissement pulmonaire (pneumonies), ORL (notamment otite moyenne aiguë), neuro-méningée (méningite) ou systémique (bactériémies et septicémies). La fréquence de portage de ce germe est importante.

En France, l'incidence des infections invasives à pneumocoques, définies comme l'isolement du pneumocoque dans le sang ou dans le liquide céphalo-rachidien, est de 9,2/100 000 en 1996 (RNSP, 1997), stable depuis 1991. Cependant, ces données sont issues d'une surveillance microbiologique seule et sous-estiment donc probablement une part des infections pour lesquelles une recherche étiologique n'est pas effectuée. En termes d'âge, les sujets les plus touchés sont surtout les très jeunes enfants (incidence de 35/100 000 chez l'enfant de moins de 1 an) et les sujets âgés (incidence de 20/100 000 chez les 65-69 ans, 40/100 000 chez les 80-85 ans). L'incidence des méningites à pneumocoque est de 0,88/100 000 en 1996. Le pneumocoque était en 1996 l'agent bactérien le plus fréquemment identifié en cas de méningite bactérienne, et responsable de près de la moitié des cas.

Les données américaines sont concordantes avec les données françaises (Zangwill et coll., 1996) : l'incidence des infections invasives à pneumocoque est de 12,5/100 000 personnes par an, plus élevée chez le jeune enfant (moins de 2 ans, 145/100 000) et chez les personnes âgées (plus de 65 ans, 32/100 000).

18 Une autre étude rapporte des résultats similaires : l'incidence des bactériémies

est globalement de 15-30/100 000, de 50-100/100 000 chez les plus de 65 ans et > 150/100 000 chez les enfants de moins de 2 ans (Butler, 1997). Chez les jeunes enfants, le risque est principalement celui de méningite (incidence de 17/100 000) et, à un degré moindre, d'otites. Chez les personnes âgées, les formes cliniques de pneumococcie invasive sont dominées par les pneumonies (26/100 000) (Zangwill et coll., 1996), et les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes (le sex-ratio est de 1,4). La mortalité associée aux infections à pneumocoque est de 1,7/100 000 chez les enfants de moins de 2 ans et de 5/100 000 chez les sujets de plus de 65 ans. Le taux de létalité associé aux pneumonies à pneumocoque est de 11,5 % aux États-Unis et de 22 % au Canada (Feldman et Klugman, 1997). La létalité des infections pneumococciques invasives est de 8,8 % (Rossi et coll., 1997). Un point important concerne l'absence de liaison démontrée entre la létalité des pneumonies et l'existence d'un terrain à risque particulier ou la résistance de la souche aux antibiotiques (Feldman et Klugman, 1997 ; Bacle et coll., 1997).

Il existe plusieurs situations à risque d'infection pneumococcique : les sujets infectés par le VIH et les sujets immunodéprimés, les sujets porteurs d'affections chroniques de longue durée (affections cardio-respiratoires, cancers, terrain alcoolique). La drépanocytose et l'existence d'une splénectomie constituent deux terrains particulièrement à risque. Il existe une liaison importante entre l'âge et l'observation d'un terrain à risque lors d'une infection pneumococcique, expliquant notamment l'augmentation de l'incidence aux âges élevés : 11 % des formes cliniques chez l'enfant de moins de 2 ans surviennent sur un terrain à risque, contre 62 % chez les 15-64 ans et 81 % chez les plus de 65 ans (Zangwill et coll., 1996). De nombreuses études ont été réalisées chez les sujets infectés par le VIH. La fréquence de colonisation et l'incidence de nouvelles colonisations des sujets séropositifs pour le VIH sont 20 % plus élevées que chez les sujets séronégatifs (Rodriguez-Barradas et coll., 1997).

Les principaux sérotypes isolés aux États-Unis au cours des infections invasives à pneumocoque sont les sérotypes 14, 6B, 19F, 23F, 4, 9V (auxquels s'ajoute le sérotype 18C chez l'enfant) (Butler et coll., 1996 ; Zangwill et coll., 1996 ; Butler, 1997) . Ces sérotypes représentent plus de 85 % de l'ensemble des germes identifiés. Des observations similaires sont rapportées dans la plupart des études (Luey et Kam, 1996 ; Reinert et coll., 1997), y compris en France où les sérotypes 23, 9, 14 et 6 constituent deux tiers des isolats de l'enfant (Olivier, 1997). Il existe néanmoins quelques disparités géographiques (fréquence élevée des sérotypes 1 et 5 en Amérique du Sud ; (Castaneda et coll., 1997 ; Rossi et coll., 1997) et plus généralement dans les pays en développement).

De nombreux travaux publiés décrivent la fréquence des différents sérotypes identifiés et la résistance des souches aux différents antibiotiques, particulièrement à la pénicilline. Les souches de pneumocoque peuvent présenter des résistances multiples, allant jusqu'à cinq familles différentes d'antibiotiques

(Luey et Kam, 1996). Une souche de pneumocoque est classée de sensibilité réduite à la pénicilline si la concentration minimale inhibitrice (CMI) est = 0,1 mg/l ; elle est classée résistante si la CMI est > 1 mg/l. Le fait marquant de la résistance des souches de pneumocoque à la pénicilline est son augmentation dans de nombreux pays ces dernières années, en rapport avec l'utilisation des antibiotiques (Feldmann et Klugman, 1997). Ainsi, en France, la fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, inférieure à 1 % en 1986, est passée à 25 % (dont 50 % résistantes) en 1993 (Olivier, 1997) et dépassait 36 % en 1995 (Cohen et Geslin, 1997). C'est une des raisons qui expliquent la fréquence élevée des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline isolées au cours d'infections pneumococciques acquises à l'hôpital (Bacle et coll., 1997). La fréquence des souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline (CMI > 1 µg/ml) est très variable d'un pays à l'autre (entre 0 % et 33 % selon les différentes études), et il existe de fortes hétérogénéités socio-géographiques à l'intérieur d'un même pays. L'otite moyenne aiguë, première infection pneumococcique tous âges confondus, est particulièrement concernée par la résistance à la pénicilline : les souches responsables appartiennent majoritairement aux sérotypes 23, 19, 14, 9 et 6 qui sont les plus fréquemment touchés par une diminution de la sensibilité à la pénicilline. Selon l'étude de Butler (1997) aux Etats-Unis, les sérotypes 14, 6B, 19F, 23F, 9V constituent 70 % des sérotypes de résistance modérée et 100 % des sérotypes de résistance sévère.

Il existe un état de porteur chronique du pneumocoque. Le portage démarre très tôt dans la vie et serait de 13 % dans les trois premiers mois de la vie, 30 % vers l'âge de 6 mois (Olivier, 1997). Chez les enfants, la fréquence du portage est de l'ordre de 50 % à 60 % (sur un prélèvement nasal seul), chiffre qui chute à 15-20 % sur un écouvillonnage oropharyngé (Feldman et Klugman, 1997). Par ailleurs, le portage de souches résistantes est plus fréquent en milieu hospitalier. La persistance de la colonisation oropharyngée par une même souche pendant plus d'un mois est fréquente chez les sujets séropositifs pour le VIH, qui sont également plus souvent porteurs de souches résistantes aux antibiotiques que les sujets séronégatifs (Rodriguez-Barradas et coll., 1997).

L'immunité antipneumococcique en population générale est inconnue (Bacle et coll., 1997). La présence d'IgG anticapsulaires contre 15 % des sérotypes est rapportée chez des jeunes recrues militaires aux Etats-Unis, et contre 34 % des sérotypes chez des retraités ou hommes actifs (Musher et coll., 1993). Une étude réalisée en Finlande chez 1 480 personnes âgées montre que 10 % des sujets âgés n'ont pas d'anticorps contre les antigènes capsulaires de type 3, 6A ou 8, et que 64 % ont un taux d'anticorps « insuffisant » (Sankilampi et coll., 1997). Dans cette étude, une corrélation positive significative entre un taux d'anticorps élevé et le tabagisme est observée, probablement en raison de nombreux antécédents d'infections respiratoires.

Les antigènes polysaccharidiques constituent le substrat du vaccin antipneumococcique actuel qui comprend 23 sérotypes différents. Ce vaccin induit une réponse immunitaire hétérogène. Une étude évaluant un nouveau test ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) pour la quantification de la réponse IgG totale, IgG1 et IgG2, montre que trois semaines après immunisation, 10 % des sujets ne sont pas répondeurs et 50 % des sujets ont une réponse positive à la fois IgG totale, IgG1 et IgG2 (Rodrigo et coll., 1997). D'autres auteurs mettent en avant la possibilité d'un déterminisme génétique (mixte codominant) dans la réponse IgG au vaccin polysaccharidique, non lié au système HLA (Musher et coll., 1997). Chez le sujet infecté par le VIH, il existe une réponse immunitaire à la vaccination antipneumococcique, et cette réponse n'est pas influencée par l'existence d'une infection clinique antérieure à la vaccination (Janoff et coll., 1997). Le vaccin polysaccharidique induit une réponse immunitaire T-indépendante et pour cette raison est inefficace chez les enfants de moins de 2 ans (Bacle et coll., 1997 ; Sigurdardottir et coll., 1997).

L'hétérogénéité et la distribution des différents sérotypes a d'importantes répercussions pour le choix des valences à inclure dans une formulation vaccinale. Le vaccin polysaccharidique à 23 valences couvre globalement 84 % des isolats. Un vaccin conjugué à 9 valences en couvrirait 85 % chez les enfants (Luey et Kam, 1996). Un vaccin conjugué combinant les 7 sérotypes les plus fréquents couvrirait 86 % des bactériémies, 83 % des méningites et 65 % des otites moyennes aiguës (Butler, 1997).

La couverture vaccinale est très faible en France puisque seulement 1 % à 2 % des sujets à risque sont vaccinés, contre 10 % aux Etats-Unis et 20 % à 30 % dans les pays scandinaves (Bacle et coll., 1997). En Grande-Bretagne, la couverture vaccinale chez les sujets à risque est de 4 % et a atteint 33 % après une campagne de sensibilisation en médecine générale (McDonald et coll., 1997).

Les données sur l'efficacité clinique de la vaccination antipneumococcique par le vaccin polysaccharidique sont discordantes et dépendent de la méthodologie d'étude, de la définition de cas retenue, de sa méthode d'évaluation et des populations cibles. Une méta-analyse de 9 essais randomisés rapporte que la vaccination antipneumococcique réduit l'incidence globale des pneumonies à pneumocoque avec bactériémie (efficacité variant entre 53 % et 83 % en fonction de la validation microbiologique de la pneumonie et de la concordance entre le sérotype identifié et les antigènes du vaccin (Fine et coll., 1994a). Cette méta-analyse n'a pas mis en évidence d'effet protecteur sur les pneumonies « tous types confondus » et les bronchites - ni sur la mortalité par pneumonie pneumococcique ou la mortalité toutes causes. Par ailleurs, la vaccination n'a pas été trouvée efficace chez les sujets considérés à haut risque. La majorité des études cas-témoins rapportent des taux d'efficacité similaires (Bacle et coll., 1997).

En raison de l'absence de réponse sérologique au vaccin polysaccharidique chez le jeune enfant et du taux d'incidence élevé de pneumocoques invasives dans cette tranche d'âge, une importante voie de recherche est ouverte concernant le développement de vaccins conjugués à une protéine immunogénique. Mais, dans ce cas, le nombre de sérotypes est limité compte tenu du volume injectable. Les premières évaluations des réponses immunitaires suscitées chez l'enfant par ces vaccins sont encourageantes (Bacle et coll., 1997). Un travail intéressant étudie la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin à 6 valences, conjugué à l'anatoxine tétanique (Pn6B-TT), chez des enfants vaccinés à 3, 4 et 6 mois avec un rappel à 18 mois, ou à 7 et 9 mois avec un rappel à 18 mois (Sigurdardottir et coll., 1997). Une mesure de l'activité fonctionnelle (d'opsonisation) de la réponse induite est réalisée. La tolérance au vaccin est bonne et les taux de réponse sont respectivement de 5 % (groupe 3, 4, 6 mois) et 53 % (groupe 7, 9 mois) après la primovaccination, et de 62 % et 79 % après le rappel à 18 mois. Quarante-quatre pour cent des enfants étaient porteurs sains du pneumocoque et l'existence d'un portage au moment de la vaccination était associée à une moins bonne réponse au vaccin. Par ailleurs, les auteurs d'un essai vaccinal comparatif chez des enfants de 12 à 18 mois en Israël (Dagan et coll., 1996) observent que le portage nasopharyngé de souches sensibles et résistantes à la pénicilline appartenant aux sérotypes vaccinaux est significativement diminué chez les enfants immunisés par un vaccin conjugué heptavalent en comparaison avec ceux ayant reçu un vaccin à 23 valences non-conjugué. Des essais préliminaires avec des vaccins conjugués ont également été effectués chez le sujet infecté par le VIH et ne montrent pas de supériorité de la réponse sérologique par comparaison à celle induite par le vaccin polysaccharidique (Feldman et Klugman, 1997).

En conclusion, on peut percevoir la complexité de la discussion autour des modifications du calendrier vaccinal, tant l'impact d'une prévention vaccinale donnée dépend à la fois des caractéristiques de la maladie cible, de l'agent infectieux, de la population cible et de la couverture vaccinale, de l'efficacité vaccinale et de la durée de la protection. Nombre de ces éléments restent aujourd'hui méconnus et nécessiteraient de mettre en place et/ou de développer soit des surveillances adaptées, soit des études épidémiologiques spécifiques. L'intégration de telles connaissances dans les modèles de simulation de modifications du calendrier vaccinal permettrait d'en prédire l'impact sur la santé publique, et vraisemblablement d'optimiser les stratégies vaccinales. En effet, les enjeux actuels de parfaire les succès déjà obtenus sont ambitieux. Ils impliquent à la fois le contrôle efficace de la fraction résiduelle des infections déjà bien maîtrisées, et l'extension de la prévention à de nouvelles pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Karonga Prevention Trial Group. *Lancet* 1996, **6** : 17-24
- BACLE A, DIOT P, LEMARIE E. Vaccin anti-pneumococcique. Justifications et résultats. *Rev Pneumol Clin* 1997, **53** : 128-137
- BAILY GV. Tuberculosis prevention trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980, **72** (suppl) : 1-74
- BARON S, BEGUE P, DESENCLOS JC, DRUCKER J, GRIMPREL E et le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique et les bactériologistes des 22 centres hospitaliers. Evaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994. *Bull Epidémiol Hebd* 1995, **19** : 83-85
- BARON S, NJAMKEPO E, GRIMPREL E, BEGUE P, DESENCLOS JC et coll. Epidemiology of pertussis in France in 1993-1994 : *Bordetella pertussis* is still circulating in a country with a high level of coverage by an effective whole-cell pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 412-418
- BELL F, HEATH P, SHACKLEY F, MACLENNAN J, SHEARSTONE N et coll. Effect of combination with an acellular pertussis, diphtheria, tetanus vaccine on antibody response to Hib vaccine (PRP-T). *Vaccine* 1998, **16** : 637-642
- BENTSI-ENCHILL AD, HALPERIN SA, SCOTT J, MACISAAC K, DUCLOS P. Estimates of the effectiveness of a whole-cell pertussis vaccine from an outbreak in an immunized population. *Vaccine* 1997, **15** : 301-306
- BERTHET FX, LAGRANDERIE M, GOUNON P, LAURENT-WINTER C, ENSERGUEIX D et coll. Attenuation of virulence by disruption of the *Mycobacterium tuberculosis* *erp* gene. *Science* 1998, **282** : 759-762
- BLACK S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : S85-S89
- BUTLER JC, HOFMANN J, CETRON MS, ELLIOTT JA, FACKLAM RR et coll. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. An update from the Centers for Disease Control and Prevention's pneumococcal sentinel surveillance system. *J Infect Dis* 1996, **174** : 986-993
- BUTLER JC. Epidemiology of pneumococcal serotypes and conjugate vaccine formulations. *Microb Drug Resist* 1997, **3** : 125-129
- CASANOVA JL, BLANCHE S, EMILE JF, JOUANGUY E, LAMHAMEDI S et coll. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection - A french national retrospective study. *Pediatrics* 1996, **98** : 774-778
- CASTANEDA E, LEAL AL, CASTILLO O, DELAHOZ F, VELA MC et coll. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. *Microb Drug Resist* 1997, **3** : 147-152
- CDC (Centers for Disease Control). CDC issues recommendations on the role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis. *Am Fam Physician* 1996, **54** : 1115-1118

CHAMOUILLET H, LECADIEU M, PIOLLET M, RITTER J. Prévalence des anticorps antitoxine tétanique chez les plus de 60 ans (Île de la Réunion, 1991). *Bull Epidémiol Hebd* 1994, **22** : 97-98

CHERRY JD. Update on pertussis and diphtheria-tetanus toxoids pertussis vaccination. New strategies for clinicians. Introduction. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : S76-S77

COHEN R, GESLIN P. La résistance aux antibiotiques modifie-t-elle le pronostic des méningites et des otites moyennes aiguës à *S. pneumoniae* ? *Méd Mal Inf* 1997, **27** : 496-501

COHN DL. Use of the bacille Calmette-Guérin vaccination for the prevention of tuberculosis. Renewed interest in an old vaccine. *Am J Med Sci* 1997, **313** : 372-376

COLDITZ GA, BREWER TF, BERKEY CS, WILSON ME, BURDICK E et coll. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994, **271** : 698-702

DAGAN R, MELAMED R, MUALLEM M, PIGLANSKY L, GREENBERG D et coll. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996, **174** : 1271-1278

DAGAN R, IGBARIA K, PIGLANSKY L, MELAMED R, WILLEMS P et coll. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 1113-1121

DECKER MD, EDWARDS KM. The multicenter acellular pertussis trial. An overview. *J Infect Dis* 1996, **174** : S270-S275

DEVILLE J, CHERRY J, CHRISTENSON P, PINEDA E, LEACH CT et coll. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. *Clin Infect Dis* 1995, **21** : 639-642

DGS (Direction Générale de la Santé)/CTV (Comité Technique des Vaccinations). Guide des vaccinations, édition 1995

DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1998. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 13 mars 1998. *Bull Epidémiol Hebd* 1998, **15** : 61-62

DIETZ V, MILSTIEN JB, VANLOON F, COCHI S, BENNETT J. Performance and potency of tetanus toxoid - Implications for eliminating neonatal tetanus. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 619-628

DIETZ V, GALAZKA A, VANLOON F, COCHI S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid. Implications for the elimination of neonatal and non-neonatal tetanus as public health problems. *Bull World Health Organ* 1997, **75** : 81-93

DITTMAN S. Strategy for pertussis prevention in the World Health Organization's European Region. *J Infect Dis* 1996, **174** : S291-S294

DIITMAN S, CIOTTI M. Epidemic diphtheria in the newly independant states : IICC support and current situation. Presented at the sixth meeting of the Interagency Immunization Coordinating Committee (IICC) Oslo, May 29-30, 1997. Geneva : WHO CMDS.070103/7

EFFEREN LS. Tuberculosis update : will good news become bad news ? *Curr Opin Pulm Med* 1997, 3 : 131-138

ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T, LITMANEN L, PELTOLA S, KAYHTY H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate. *Lancet* 1996, 348 : 1688-1692

FELDMAN C, KLUGMAN K. Pneumococcal infections. *Curr Opin Infect Dis* 1997, 10 : 109-115

FINE PEM. Herd Immunity : history, theory, practice. *Epidemiol Rev* 1993, 15 : 265-302

FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, MEFFE F, SANKEY SS et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994a, 154 : 2666-2677

FINE PEM, STERNE AC, PONNINGHAUS JM, REES RJW. Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines, and protective immunity. *Lancet* 1994b, 344 : 1245-1249

FINE PE. Adult pertussis : a salesmans dream and an epidemiologists nightmare. *Biologicals* 1997, 25 : 195-198

GRIMPREL E, GUIISO N, BEGUE P. Coqueluche. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Pédiatrie, 4-280-A-30, Maladies infectieuses, 8-017-B-10, 1997

GROVES MJ. BCG. The past, present and future of a tuberculosis vaccine. *J Pharm Pharmacol* 1997, 49 : 7-15

GUIISO N. Diagnostic biologique de la coqueluche. *Rev Mal Respir* 1996, 13 : 611-613

GUIISO N. Isolation, identification and characterization of *Bordetella Pertussis*. *Dev Biol Stand* 1997, 89 : 233-238

GURIS D, STREBEL PM, TACHDJIAN R, BARDENHEIER B, WHARTON M, HADLER SC. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method. United States, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997, 176 : 456-463

HALLORAN ME, COLCHI SL, LIEU TA, WHARTON M, FEHRS L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994, 140 : 81-104

HONG HA, KE NT, NHON TN, THINH ND, VANDERGUN JW et coll. Validation of the combined toxin-binding inhibition test for determination of neutralizing antibodies against tetanus and diphtheria toxins in a vaccine field study in Viet-nam. *Bull World Health Organ* 1996, 74 : 275-282

HUANG LM, LEE CY, LIN TY, CHEN JM, LEE PI, HSU CY. Responses to primary and a booster dose of acellular, component, and whole-cell pertussis vaccines initiated at 2 months of age. *Vaccine* 1996, 14 : 916-922

IVANOFF B, ROBERTSON SE. Pertussis : a worldwide problem. *Dev Biol Stand* 1997, 89 : 3-13

JANOFF EN, FASCHING C, OJOO JC, OBRIEN J, GILKS CF. Responsiveness of human immunodeficiency virus type 1-infected Kenyan women with or without prior pneumococcal disease to pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1997, 175 : 975-978

- KENYON TA, IZURIETA H, SHULMAN ST, ROSENFELD E, MILLER M et coll. Large outbreak of pertussis among young children in Chicago, 1993. Investigation of potential contributing factors and estimation of vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 655-661
- KUTUKCULER N, KURUGOL Z, EGEMEN A, VARDAR F. The effect of immunization against tetanus during pregnancy for protective antibody titres and specific antibody responses of infants. *J Trop Pediatr* 1996, **42** : 308-309
- LAGOS R, KOTLOFF K, HOFFENBACH A, SAN MARTIN O, ABREGO P et coll. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 294-304
- LEE CY, THIPPHAWONG J, HUANG LM, LEE PI, CHIU HH et coll. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999, **103** : 25-30
- LEIN AD, VON REYN CF. In vitro cellular and cytokine responses to mycobacterial antigens. Application to diagnosis of tuberculosis infection and assessment of response to mycobacterial vaccines. *Am J Med Sci* 1997, **313** : 364-371
- LOPEZ AL, BLUMBERG DA. An overview of the status of acellular pertussis vaccines in practice. *Drugs* 1997, **54** : 189-196
- LUEY KY, KAM KM. Vaccine coverage of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong with attention to the multiple-antibiotic-resistant strains. *Vaccine* 1996, **14** : 1573-1580
- MCDONALD P, FRIEDMAN EHI, BANKS A, ANDERSON R, CARMAN V. Pneumococcal vaccine campaign based in general practice. *Br Med J* 1997, **314** : 1094-1098
- MILLS E, GOLD R, THIPPHAWONG J, BARRETO L, GUASPARINI R et coll. Safety and immunogenicity of a combined five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-*Haemophilus b* conjugate vaccine administered to infants at two, four and six months of age. *Vaccine* 1998, **16** : 576-585
- MUSHER DM, GROOVER JE, ROWLAND JM, WATSON DA, STRUEWING JB et coll. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* : prevalence, persistence, and response to revaccination. *Clin Infect Dis* 1993, **17** : 66-73
- MUSHER DM, GROOVER JE, WATSON DA, PANDEY JP, RODRIGUEZ-BARRADAS MC et coll. Genetic regulation of the capacity to make immunoglobulin G to pneumococcal capsular polysaccharides. *J Invest Med* 1997, **45** : 57-68
- OLIN P. Commentary : the best acellular pertussis vaccines are multicomponent. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 517-519
- OLIVIER C. Résistance du pneumocoque. *Ann Pediatr* 1997, **44** : 365-375
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Largest vaccine trial in Africa shows protection against leprosy but not tuberculosis. *Lepr Rev* 1996, **67** : 222-224
- PATRIARCA PA, BIELLIK RJ, SANDEN G, BURSTYN DG, MITCHELL PD et coll. Sensitivity and specificity of clinical case definitions for pertussis. *Am J Public Health* 1988, **78** : 833-836

PICHICHERO ME, LATIOLAIS T, BERNSTEIN DI, HOSBACH P, CHRISTIAN E et coll. Vaccine antigen interactions after a combination diphtheria-tetanus toxoid-acellular pertussis/purified capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid vaccine in two-, four- and six-month-old infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 863-870

PLOTKIN SA. The effectiveness of whole-cell pertussis vaccines. *Dev Biol Stand* 1997, **89** : 171-174

PLOTKIN SA, CADOZ M. The acellular pertussis vaccine trials : an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 508-17

PROSPERO E, RAFFO M, BAGNOLI M, APPIGNANESI R, DERRICO MM. Diphtheria. Epidemiological update and review of prevention and control strategies. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 527-534

QUILICHINI-POLVERELLI MP, RENUCCI S, QUILICHINI JB, FRIESCHI JB, CASHA P, THIRY A. Estimation de la couverture vaccinale de l'enfant de 2 ans en Corse. *Bull Epidémiol Hebd* 1998, **3** : 9-11

RAVN P, BOESEN H, PEDERSEN BK, ANDERSEN P. Human T cell responses induced by vaccination with mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin. *J Immunol* 1997, **158** : 1949-1955

REINERT RR, KAUFHOLD A, SCHLAEGER JJ, MECHERY V, LUTTICKEN R. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections among children in Germany, 1992 to 1996. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 244-245

RNSP (Réseau National de Santé Publique). Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes. Bulletin Epidémiologique Annuel (BEA). Réseau National de Santé Publique, Saint-Maurice, France. Décembre 1997, 63 p

RODRIGO MJ, MIRAVITLLES M, CRUZ MJ, DEGRACIA J, VENDRELL M et coll. Characterization of specific immunoglobulin g (igg) and its subclasses (igg1 and igg2) against the 23-valent pneumococcal vaccine in a healthy adult population. Proposal for response criteria. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997, **4** : 168-172

RODRIGUEZ-BARRADAS MC, THARAPEL RA, GROOVER JE, GIRON KP, LACKE CE et coll. Colonization by *Streptococcus pneumoniae* among human immunodeficiency virus-infected adults. Prevalence of antibiotic resistance, impact of immunization, and characterization by polymerase chain reaction with box primers of isolates from persistent *S. pneumoniae* carriers. *J Infect Dis* 1997, **175** : 590-597

ROSSI A, RUVINSKY R, REGUEIRA M, CORSO A, PACE J et coll. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. *Streptococcus pneumoniae* Working Group. *Microb Drug Resist* 1997, **3** : 135-140

RUSSELL ML. Influenza and tetanus immunization. *Can Fam Physician* 1997, **43** : 50-55

SALMASO S, ANEMONA A, MASTRANTONIO P, STEFANELLI P, TOZZI AE, CIOFI DEGLI ATTI ML. Long term efficacy of pertussis vaccines in Italy. *Dev Biol Stand* 1998, **95** : 189-194

- SANKILAMPI U, ISOAHO R, BLOIGU A, KIVELA SL, LEINONEN M. Effect of age, sex and smoking habits on pneumococcal antibodies in an elderly population. *Int J Epidemiol* 1997, **26** : 420-427
- SCHMITT HJ, SCHUIND A, KNUF M, BEUTEL K, SCHULTEWISSERMANN H et coll. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 1996, **129** : 695-701
- SEPULVEDA RL, IBRAHIM MH, KING A, GONZALES B, ELSTON RC, SORENSON RV. Evaluation of tuberculine reactivity in BCG immunized siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149** : 620-624
- SIGURDARDOTTIR ST, VIDARSSON G, GUDNASON T, KJARTANSSON S, KRISTINSSON KG et coll. Immune responses of infants vaccinated with serotype 6B pneumococcal polysaccharide conjugated with tetanus toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 667-674
- TARANGER J, TROLLFORS B, LAGERGARD T, LIND L, SUNDH V et coll. Unchanged efficacy of a pertussis toxoid vaccine throughout the two years after the third vaccination of infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 180-184
- TATTEVIN P, CREMIEUX AC, BOUVET E, CARBON C. La tuberculose. Actualités thérapeutiques. *Presse Méd* 1996, **25** : 1909-1915
- TROLLFORS B, TARANGER J. The Gothenburg pertussis vaccine study. *Dev Biol Stand* 1997, **89** : 49-51
- TROLLFORS B, TARANGER J, LAGERGARD T, LIND L, SUNDH V et coll. Efficacy of a monocomponent pertussis toxoid vaccine after household exposure to pertussis. *J Pediatr* 1997, **130** : 532-536
- VALLIN J, MESLE F. Les causes de décès en France de 1925 à 1978. Institut National d'Etudes Démographiques. Presses Universitaires de France. 1988, 607 p
- VINCENT-BALLEREAU F, SCHRIVE I, FISCH A, LAURICHESSE H, ROMASKO C et coll. Immunité antidiphthérique de la population française adulte d'après une enquête sérologique multicentrique. *Bull Epidémiol Hebd* 1995, **15** : 65-66
- VITEK CR, BRENNAN MB, GOTWAY CA, BRAGINA VY, GOVORUKINA NV et coll. Risk of diphtheria among schoolchildren in the Russian Federation in relation to time since last vaccination. *Lancet* 1999, **353** : 355-358
- VON KONIG CHW, SCHMITT HJ. Epidemiologic aspects and diagnostic criteria for a protective efficacy field trial of a pertussis vaccine. *J Infect Dis* 1996, **174** : S281-S286
- ZANGWILL KM, VADHEIM CM, VANNIER AM, HEMENWAY LS, GREENBERG DP, WARD JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California. Implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1996, **174** : 752-759