

Evolution du calendrier vaccinal

Dans ce chapitre, nous nous limiterons aux évolutions du calendrier liées à des modifications des stratégies vaccinales concernant les vaccins actuellement sur le marché. La place dans le futur calendrier des vaccins encore en cours d'expérimentation est traitée dans les autres chapitres.

Nous étudierons le devenir possible de deux types de vaccinations :

- Les vaccinations actuellement incluses dans le calendrier vaccinal et faisant l'objet d'une obligation ou d'une recommandation concernant l'ensemble des sujets d'une tranche d'âge donnée. Les vaccinations correspondantes seront abordées par ordre chronologique d'administration au cours de la vie (vaccinations contre la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, l'hépatite B, la rougeole, la rubéole et les oreillons, la grippe).
- Les vaccinations existantes mais recommandées uniquement à des groupes cibles particuliers (vaccinations contre la varicelle, les infections à pneumocoque, les infections à méningocoque, l'hépatite A), ou non encore disponibles en France (vaccination contre les infections à rotavirus).

Vaccination contre la tuberculose

Vaccin le plus administré dans le monde (OMS, 1996d), le BCG a été longtemps l'objet de discussions voire de polémiques quant à son efficacité (Clemens et coll., 1983). Cependant les études effectuées dans les dernières décennies, qui se sont spécialement attachées à mesurer son efficacité chez l'enfant, ont permis d'aboutir à un large consensus, s'appuyant en particulier sur les conclusions de deux récentes méta-analyses (Rodrigues et coll., 1993 ; Colditz et coll., 1995). Il est actuellement communément admis que l'efficacité du BCG, administré tôt dans la vie, dans la prévention des formes extra-pulmonaires de tuberculose (méningites, miliaires) de l'enfant est de l'ordre de 70 % à 90 % dans les pays où le risque annuel d'infection est élevé. En revanche, l'efficacité du BCG dans la prévention des formes pulmonaires de tuberculose de l'adulte n'est pas bien établie. Elle ne dépasserait pas 50 %. Une revue de la littérature réalisée par l'OMS a conclu à l'absence de données

permettant d'établir l'efficacité de la revaccination BCG. Les auteurs recommandent, au vu de l'ensemble des données disponibles, le maintien d'une vaccination unique par le BCG à la naissance dans les pays à incidence élevée de tuberculose (OMS, 1995).

En Europe, les politiques en matière de vaccination BCG sont très diverses : abstention totale comme en Italie, Espagne ou Danemark, vaccination de groupes à risque, comme en Suède ou en Allemagne, vaccination de toute une cohorte d'enfants, sans revaccination comme en Finlande ou en Grande-Bretagne, suivie d'une unique revaccination comme en Irlande ou de plusieurs revaccinations comme dans les pays d'Europe orientale (Guérin et Lévy-Bruhl, 1996). Ces différences ne sont pas toujours expliquées par l'épidémiologie locale de la tuberculose et semblent plutôt ressortir de la tradition, parfois étayée d'expériences d'interruption de la vaccination comme en Suède (Romanus, 1990) ou de la revaccination comme en Finlande (Tala-Heikkilä et coll., 1998).

L'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) a proposé des critères épidémiologiques devant être remplis avant qu'un pays n'envisage l'interruption de la vaccination BCG (UICTMR, 1994). En France, alors que la situation de la tuberculose est très proche des seuils proposés, nous restons un des pays où la politique de vaccination BCG est la plus lourde, de par la fréquence des tests tuberculiques réalisés et la pratique de la revaccination systématique des enfants tuberculino-négatifs.

Un travail de modélisation mathématique de l'épidémiologie de la tuberculose sous différents scénarios d'allègement de la politique de vaccination BCG a été effectué récemment, incluant une analyse économique (Lévy-Bruhl et coll., 1996). L'étude a confirmé les ratios coût-efficacité et coût-avantage très défavorables associés aux pratiques en vigueur. La stratégie limitant à deux le nombre de BCG reçus par un même sujet et rationalisant l'usage des tests tuberculiques apparaissait la plus pertinente tant sur le plan épidémiologique qu'économique. Ces conclusions ont été prises en compte dans un récent décret relatif à la vaccination par le BCG (DGS, 1996b).

Perspectives

Les résultats mentionnés ci-dessus ayant été obtenus avec une hypothèse très optimiste quant à l'efficacité de la revaccination, des données complémentaires sur son réel pouvoir protecteur sont à rechercher. Elles permettront probablement d'envisager l'abandon de la revaccination. De plus, la reprise actuelle de la décroissance de l'incidence de la tuberculose (RNSP, 1997), malgré une interruption transitoire au début des années quatre-vingt-dix, devrait amener à remettre en question le principe de la vaccination systématique obligatoire des enfants avant l'entrée en collectivité. Dans cette optique, une réactualisation de l'analyse menée pendant l'année 1990, qui avait estimé à 14 le

nombre de méningites tuberculeuses chez des enfants de moins de 5 ans évitées par la vaccination (Schwoebel et coll., 1992), serait souhaitable.

Deux alternatives à la vaccination systématique peuvent être envisagées :

- l'arrêt total de toute vaccination BCG ;
- la restriction de la vaccination à des groupes à risque élevé de tuberculose.

Les principales difficultés dans la mise en œuvre d'une telle stratégie résideraient probablement dans l'élaboration d'une définition des groupes à risque acceptable d'un point de vue épidémiologique et social.

L'ensemble de ces réflexions pourrait être remis en question par la disponibilité de nouveaux vaccins contre la tuberculose, plus efficaces et mieux tolérés. L'achèvement du séquençage du génome du Bacille de Koch ouvre la voie à la mise au point d'un nouveau vaccin (Cole et coll., 1998). D'autres voies de recherche sont actuellement explorées, telles que la préparation d'un BCG amélioré par insertion de gènes induisant une meilleure immunogénicité ou le développement d'un vaccin utilisant la technologie de l'ADN nu (Jacobs et coll., 1997).

Vaccination contre la diphtérie

La quasi-disparition de la diphtérie observée sous l'effet de la vaccination généralisée dans le monde industrialisé avait permis aux pays de la région européenne de l'OMS (OMS/EURO) de se fixer un objectif d'élimination régionale de la maladie pour l'an 2000 (OMS, 1996b) (tableau 4.1). En effet en 1980, seuls 623 cas avaient été notifiés pour l'ensemble de la région, incluant l'URSS. Cependant l'importante épidémie qui sévit depuis le début de la décennie dans les Nouveaux États Indépendants issus de l'éclatement de l'URSS rendra plus difficile l'atteinte de cet objectif. En 1995 par exemple, 50 000 cas de diphtérie ont été notifiés dont 35 000 pour la seule Fédération de Russie (OMS, 1996c).

Ce nouveau contexte épidémiologique, associé à l'ouverture des frontières, a conduit les pays européens à se fixer un nouvel objectif moins ambitieux (tableau 4.1) et à revoir leur politique de vaccination antidiphtérique. Tous les pays ont introduit ou renforcé l'indication d'une dose de rappel pour les voyageurs se rendant dans une zone d'endémie. Certains, comme l'Allemagne, ont introduit des rappels tous les 10 ans chez les adultes (Roure, 1997). En 1995, l'OMS/EURO a émis une recommandation stipulant que l'addition de nouveaux rappels chez l'adulte ne devait pas être systématique pour les pays dont le calendrier de vaccination incluait au moins trois doses en primo-vaccination et trois rappels (OMS, 1996a). En France, le calendrier comporte quatre rappels et aucun cas de diphtérie n'a été notifié depuis le début de l'épidémie dans les Nouveaux États Indépendants (RNSP, 1997).

Tableau 4.1 : Objectifs de maîtrise des maladies évitables par la vaccination pour la région européenne de l'OMS – Objectifs fixés en 1993 puis en 1998.

| Maladie | Objectif | Echéance fixée en 1993 | Echéance fixée en 1998 |
|--|--|------------------------|------------------------|
| Diphtérie | Elimination | 2000 | |
| | Réduction de l'incidence à moins de 0,1 cas/100 000 habitants | | 2010 |
| Tétanos néonatal | Elimination | 2000 | 2005 |
| Coqueluche | Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants | 2000 | 2010 |
| Poliomyélite | Elimination | 2000 | 2000 |
| Infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> b | Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants | – | 2010 |
| Hépatite B | Réduction de l'incidence des nouveaux porteurs chroniques de 80 % | – | 2010 |
| Rougeole | Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants | 2000 | |
| | Elimination | | 2007 |
| Oreillons | Réduction de l'incidence à moins de 1 cas/100 000 habitants | 2000 | 2010 |
| Rubéole congénitale | Elimination | 2000 | |
| | Réduction de l'incidence à moins de 0,01 cas/1 000 naissances vivantes | | 2010 |

Sources : OMS, 1996b et 1998d.

Perspectives

L'épidémie dans les pays d'Europe orientale est actuellement en voie de régression (OMS, 1998a) et il est probable qu'il ne sera pas nécessaire, dans les années qui viennent, de modifier les stratégies de vaccination antidiphtérique. Cependant la vigilance reste de mise, à travers une surveillance épidémiologique rigoureuse, en particulier de par l'existence de données sérologiques françaises montrant l'insuffisance de protection de la population adulte (Vincent-Ballereau et coll., 1995). Dans la pratique, il importe de vérifier le statut vaccinal antidiphtérique des sujets de tous âges se rendant dans une zone d'endémie et de le compléter au besoin. Il convient d'utiliser chez l'adulte le vaccin antidiphtérique contenant 1/10^e de la dose administrée à l'enfant, combinée avec l'anatoxine tétanique. La commercialisation prochaine d'une association vaccinale « diphtérie dose adulte-tétanos-polio » devrait faciliter la mise-à-jour du statut vaccinal de l'adulte voyageur.

Vaccination contre le tétanos

Environ une cinquantaine de cas annuels de tétanos généralisé sont notifiés en France actuellement. Il s'agit essentiellement de personnes âgées mal vaccinées. En 1996, 80 % des cas avaient 70 ans ou plus et aucun des 24 cas pour lesquels le statut vaccinal était connu n'avait reçu une vaccination complète, c'est-à-dire au moins deux injections et un rappel (RNSP, 1997). Une enquête de couverture vaccinale réalisée en 1986-1987 par le SESI (Service des Statistiques, des Etudes et des Systèmes d'Information) et l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), dans le cadre de l'enquête « conditions de vie », a montré que 10 millions d'adultes n'avaient jamais été vaccinés contre le tétanos, la couverture vaccinale diminuant au fur et à mesure de l'élévation de l'âge. Seuls 6 % des hommes de plus de 80 ans avaient reçu un rappel dans les 5 dernières années (Jestin, 1990).

Perspectives

Il n'y a pas d'indication à revoir le calendrier de vaccination antitétanique. En revanche, la mise à jour du statut vaccinal des adultes, non ou insuffisamment vaccinés, est une action qui ne devrait pas poser de difficulté de mise en œuvre et permettrait de faire disparaître cette maladie que l'on ne devrait plus voir en France aujourd'hui.

Vaccination contre la coqueluche

Depuis plusieurs années, on assiste en France à une très probable résurgence de la coqueluche chez les nourrissons. Ce constat ne provient pas de données de surveillance, de par le retrait de la coqueluche de la liste des maladies à déclaration obligatoire en 1986. Cette augmentation a été suspectée par une première étude réalisée dans un hôpital parisien (Bégué et coll., 1992) et semble confirmée par les résultats d'une enquête nationale (Baron et coll., 1995).

Ces études ont montré que la coqueluche affectait essentiellement les nourrissons trop jeunes pour avoir achevé leur primovaccination et qui sont de plus ceux chez qui la maladie est la plus sévère. Le réseau de surveillance RENACCOQ, opérationnel depuis 1996, a permis d'estimer à plus de 1 000 le nombre de coqueluches hospitalisées en France en pédiatrie en 1996 (RNSP, 1997). Ces études ont également montré que les contamineurs de ces jeunes nourrissons étaient très souvent des adultes, la proportion d'adultes à l'origine de la contamination augmentant avec la couverture vaccinale locale. Ainsi à Paris, où la couverture à 2 ans est très élevée, autour de 90 % pour 4 doses, les deux tiers des contamineurs des enfants souffrant de coqueluche avaient

plus de 18 ans. À Marseille, où cette couverture est de l'ordre de 60 %, 14 % seulement des contamineurs avaient plus de 18 ans (Baron et Haeghebaert, 1999).

L'explication la plus vraisemblable de cette résurgence de la coqueluche est liée à la faible circulation de *Bordetella pertussis* dans la population générale et donc à l'absence de rappel naturel chez les enfants vaccinés dans l'enfance qui redeviennent réceptifs à l'adolescence lorsqu'ils perdent leur protection vaccinale. En effet, la durée d'immunité après vaccination, inférieure à celle acquise après la maladie, n'excède pas 10 ans. Ces adolescents ou jeunes adultes constituent ainsi un réservoir de sujets réceptifs qui, en cas d'infection, font une coqueluche en général non typique, souvent non diagnostiquée, et contaminent les très jeunes nourrissons avant qu'ils aient achevé la série vaccinale (Wirsing von König et coll., 1995). C'est pour réduire ce pool de grands enfants réceptifs qu'un rappel tardif à 11-13 ans a été introduit dans le calendrier vaccinal 1998 (DGS, 1998a). Ce rappel n'avait pas été introduit avec un vaccin à germes entiers en raison de l'augmentation de la fréquence des effets secondaires de ce vaccin avec l'âge. Une étude américaine a en particulier montré la très mauvaise tolérance du vaccin à germes entiers chez l'adulte (Linnemann et coll., 1975). La disponibilité en France depuis le début 1998 de nouveaux vaccins acellulaires, mieux tolérés, a permis l'ajout dans le calendrier de vaccination d'un rappel. L'âge de 11-13 ans a été choisi sur la base des données épidémiologiques montrant une efficacité d'au moins 92 % de 4 doses de vaccin à germes entiers (3 doses en primovaccination plus un rappel à 16-18 mois) jusqu'à l'âge de 12 ans (Baron et coll., 1998).

Perspectives

L'addition d'autres rappels sera peut-être nécessaire si le nouveau rappel à 11-13 ans s'avère insuffisant pour contrôler le réservoir constitué par de jeunes adultes. En effet, la durée d'immunité conférée par les vaccins acellulaires n'est pas connue à ce jour mais les données issues des essais cliniques vont plutôt dans le sens d'une durée de protection moindre en comparaison avec les vaccins à germes entiers (Plotkin et Cadoz, 1997 ; Simondon et coll., 1997 ; Salmaso et coll., 1998). La surveillance épidémiologique, en particulier à travers le réseau RENACOQ permettra de déterminer le besoin de rappels additionnels.

Une large utilisation du vaccin acellulaire à 16-18 mois pourrait de plus conduire à introduire un rappel supplémentaire à 6 ans, si la durée de protection conférée par le vaccin acellulaire commercialisé en France s'avérait inférieure à celle du vaccin à germes entiers.

Enfin, même dans l'hypothèse où un vaccin acellulaire obtiendrait une autorisation de mise sur le marché en primovaccination, il paraît plus pertinent, au vu des données disponibles et dans le contexte épidémiologique actuel, de

privilégier l'utilisation du vaccin à germes entiers afin d'accorder aux nourrissons la meilleure protection possible. En effet, les meilleurs vaccins à germes entiers, dont celui utilisé en France, paraissent induire en primovaccination une meilleure protection que celle conférée par les vaccins acellulaires (Simondon et coll., 1997 ; Miller et Eskola, 1998). En termes de tolérance, la supériorité des vaccins acellulaires porte essentiellement sur les effets secondaires fréquents et bénins, la différence concernant des effets secondaires plus rares n'étant pas établie (Plotkin et Cadoz, 1997). Enfin, l'association suspectée entre vaccin coquelucheux à germes entiers et dommages neurologiques graves ou permanents n'a pas été confirmée. L'ensemble de ces éléments a conduit le groupe consultatif européen de la vaccination de l'OMS à recommander qu'en l'état actuel des connaissances, le vaccin à germes entiers reste le vaccin privilégié des programmes de vaccination européens (OMS, 1997a).

Vaccination contre la poliomyélite

En 1988, l'objectif d'une éradication de la poliomyélite en l'an 2000 a été adopté par l'Assemblée mondiale de la santé de l'OMS. Cet objectif est en bonne voie d'être atteint à l'échéance prévue ou dans les premières années du prochain millénaire grâce à une très importante mobilisation de la communauté internationale et des autorités nationales, qui s'est traduite par la conduite de Journées nationales de vaccination dans pratiquement tous les pays où les virus de la poliomyélite circulaient encore.

Dans la région européenne, alors que plus de 500 cas étaient notifiés chaque année au début des années quatre-vingt, seuls 7 cas ont été notifiés en 1997 provenant de deux pays (OMS, 1998b). En France, le dernier cas de poliomyélite autochtone date de 1989. Depuis, un seul cas importé a été diagnostiqué, survenu en 1995 chez un Français mal vacciné de retour d'un séjour en Afrique (Guérin et coll., 1997). Un rapport est en cours d'élaboration par une Commission nationale de certification de l'éradication de la poliomyélite, qui sera soumis en 1999 à la Commission européenne de certification de l'éradication de la poliomyélite.

Perspectives

Au niveau mondial, la certification de l'éradication de la poliomyélite ne pourra se faire que trois ans après le dernier isolement de poliovirus sauvage. Trois années supplémentaires au moins seront également nécessaires avant l'interruption généralisée de la vaccination antipoliomyélite qui en tout état de cause ne pourra pas intervenir avant 2007.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur les modalités d'interruption de la vaccination. Un arrêt simultané de la vaccination dans l'ensemble des pays pourrait être précédé d'une phase de transition au cours de laquelle le vaccin

polio oral, actuellement utilisé dans l'immense majorité des pays, serait remplacé par le vaccin polio injectable utilisé en France et dans quelques pays européens. Si ce scénario était adopté, il ne devrait pas conduire, dans la phase de prééradication, à des modifications de la stratégie de vaccination antipoliomyélite française.

Cependant, l'atteinte, à l'aube du prochain millénaire, de l'objectif d'éradication de la poliomyélite reste assujettie au maintien de l'engagement politique et financier des pays et de la communauté internationale.

Vaccination contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Cette vaccination a été introduite dans le calendrier vaccinal du nourrisson en 1992. Les données du réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers EPIBAC montrent la réduction très importante de l'incidence des méningites de l'enfant dues à Hib depuis cette date. Elles confirment également l'absence d'augmentation des méningites dues à d'autres sérotypes d'*H. influenzae* (RNSP, 1997). Enfin, elles sont en faveur, comme cela a été montré dans d'autres pays européens (Angleterre, Finlande), d'un effet de la vaccination sur le portage, entraînant un effet indirect de protection des enfants non vaccinés (Peltola et coll., 1992 ; Teare et coll., 1994). Ceci est attesté par la tendance à la décroissance du nombre de méningites chez les enfants de moins de 3 mois, trop jeunes pour avoir été protégés par la vaccination et qui bénéficient de la réduction de la circulation d'Hib induite par la vaccination des enfants plus âgés.

Perspectives

L'expérience anglaise, où le calendrier comporte 3 doses à 2, 3 et 4 mois sans rappel dans la seconde année de vie, plaide en faveur de l'inutilité de ce dernier : une récente publication a montré la persistance de la protection, avec des estimations d'efficacité de respectivement 99,1 %, 97,3 % et 94,7 % pour les trois premières années de vie (Booy et coll., 1997). Il pourrait être envisagé de supprimer le rappel à 16-18 mois dans le calendrier français. Cependant il serait probablement souhaitable de maintenir ce rappel en cas d'adoption d'un vaccin coquelucheux acellulaire en primovaccination avec les vaccins actuellement disponibles. En effet la combinaison au sein d'une même préparation vaccinale des composantes acellulaires et Hib induit une diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de la composante Hib (Eskola et coll., 1996).

Vaccination contre l'hépatite B

L'expérience de plusieurs pays ayant mis en place des stratégies de vaccination sélectives ciblées sur des groupes à risque a montré leur impact très limité sur l'incidence de l'infection dans la population générale, au-delà des limitations liées aux niveaux de couvertures vaccinales insuffisants atteints (Grosheide et van Damme, 1996). Ce phénomène est en grande partie lié à l'importance des contaminations survenant en dehors des groupes cibles traditionnels, en particulier à l'occasion d'une transmission hétérosexuelle.

C'est pourquoi l'Assemblée mondiale de la santé de l'OMS a ratifié en 1992 la proposition faite par le Groupe consultatif mondial de la vaccination de recommander les stratégies de vaccination dites « universelles » pour tous les pays, quel que soit le niveau d'endémicité de l'hépatite B. Ces stratégies consistent à vacciner l'ensemble des enfants d'une ou plusieurs tranches d'âge. Dans les pays où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est d'au moins 2 %, la vaccination de routine des nourrissons est la stratégie la plus efficace. Dans les pays où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est inférieur à 2 %, il est recommandé d'envisager la vaccination de tous les adolescents en plus ou à la place de la vaccination des nourrissons (OMS, 1992).

C'est dans ce contexte que la France, où le taux de portage de l'antigène HBs dans la population générale est estimé entre 0,2 % et 0,5 % (Expertise collective INSERM, 1997), a ajouté en 1994, à la vaccination des groupes à risque, une campagne de vaccination ciblée sur les préadolescents en classe de 6^e. Dans le même temps, la vaccination était inscrite dans le calendrier du nourrisson, de telle sorte que l'on puisse interrompre la campagne menée en milieu scolaire après 10 ans, lorsque les premiers enfants vaccinés alors qu'ils étaient nourrissons auraient atteint l'âge du secondaire (DGS, 1995).

La vaccination des pré-adolescents a connu un très large succès puisque la couverture des enfants de 6^e pour les trois premières années scolaires a varié entre 75,0 % et 79,4 % (Baltagi et Seneterre, 1997). La promotion de la vaccination a cependant largement dépassé ses cibles puisque à la fin 1997 plus de 70 millions de doses de vaccin avaient été vendues et plus d'un tiers de la population française avait été vaccinée, dont 84 % depuis 1994 (SKB/SOFRES, 1998). La couverture dans la tranche d'âge des 16-20 ans, trop âgés pour avoir bénéficié de la campagne en milieu scolaire, était de 80 %. En revanche, la vaccination des nourrissons a été moins bien acceptée, la couverture vaccinale dans cette tranche d'âge étant voisine de 30 %.

Cependant, en raison de signalements à l'Agence du médicament de troubles neurologiques évoquant des poussées de sclérose en plaques dans les suites d'une vaccination hépatite B, une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée en 1994. Dans le cadre de cette enquête, trois études cas-témoins ont été menées chez l'adulte depuis 1994. Les résultats de ces trois études ne

permettent pas de confirmer l'association entre première atteinte démyélinisante centrale et vaccination hépatite B, mais ne permettent pas non plus de l'exclure (DGS, 1998c). En effet, les estimations auxquelles elles aboutissent toutes trois sont en faveur d'une légère augmentation du risque de première atteinte démyélinisante centrale après vaccination, mais sans que ces augmentations soient statistiquement significatives. Par ailleurs, les données des services de pharmacovigilance de l'Agence du médicament ne signalent aucun effet secondaire neurologique sévère chez des enfants âgés de moins de 7 ans, tranche d'âge dans laquelle plus de 6 millions de doses de vaccin de l'hépatite B ont été administrées. Pour l'ensemble des autres tranches d'âge, les taux d'incidence de première atteinte démyélinisante centrale attribuable à la vaccination, dans l'hypothèse d'une association causale avec la vaccination, restent inférieurs à 1 pour 100 000 vaccinés.

L'analyse bénéfices-risques réalisée à partir de ces données, pour la vaccination des préadolescents, a conclu à des bénéfices de la vaccination hépatite B supérieurs au risque potentiel de la vaccination. Quel que soit le scénario considéré, le risque potentiel reste inférieur aux bénéfices cumulés de la vaccination jusqu'à l'âge de 30 ans. Dans le scénario le plus favorable à la vaccination, le bénéfice de la vaccination a été estimé à 29 hépatites fulminantes et 147 cirrhoses ou hépato-carcinomes évités *versus* 1 à 2 première atteinte démyélinisante centrale induites par la vaccination. Dans le scénario le plus défavorable, pour un risque vaccinal similaire, la vaccination éviterait 3 hépatites fulminantes et 12 cirrhoses ou hépato-carcinomes (DGS, 1998c ; Lévy-Bruhl et coll., 1999).

Perspectives

L'absence de signalement d'effets indésirables neurologiques chez le nourrisson devrait conduire à renforcer le message de l'intérêt d'une vaccination la plus précoce possible, à un âge où elle est parfaitement tolérée et de plus particulièrement immunogène. La disponibilité, attendue prochainement, de vaccins hexavalents associant la valence hépatite B aux autres vaccinations du nourrisson devrait aider la couverture vaccinale du nourrisson à s'élever. De même, la suppression du rappel à 11 ans pour les sujets vaccinés alors qu'ils étaient nourrissons – décidée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) dans sa session du 17 juin 1998, sur proposition du Comité Technique des Vaccinations – devrait inciter les familles à ne pas différer la vaccination des nourrissons. Le CSHPF a en effet supprimé tous les rappels pour l'ensemble des groupes-cibles, à l'exception des insuffisants rénaux chroniques dialysés. Pour le personnel de santé et les autres sujets à haut risque d'exposition, vaccinés au-delà de l'âge de 25 ans, un rappel unique suivi d'une sérologie postvaccinale a été proposé, permettant de s'assurer de la présence d'anticorps à un niveau protecteur (DGS, 1998b).

Ces modifications reposent sur les données actuelles montrant que la durée de la protection, chez les sujets ayant séroconverti après 3 doses de vaccin,

dépasse 10 ans, voire 15 ans pour les études les plus anciennes, même si les taux d'anticorps décroissent en dessous du seuil de protection ou même deviennent indécélabes (West et Calandra, 1996). Ce phénomène est lié à l'induction d'une mémoire immunologique permettant, en cas de contact avec le virus, le déclenchement d'une réponse anamnétique protectrice. Les enfants étant d'excellents répondeurs à la vaccination hépatite B, avec des taux de séroconversion proches de 100 %, les rappels semblent inutiles chez eux. En revanche, la réponse à la vaccination diminuant avec l'âge, un contrôle de la qualité de la réponse des sujets à haut risque, vaccinés à l'âge adulte apparaît souhaitable. La poursuite du suivi des cohortes de sujets inclus dans les essais cliniques permettra de décider de l'éventuelle nécessité de rappel à plus long terme.

L'hypothèse non vérifiée mais non exclue par les enquêtes cas-témoins d'une possible association entre vaccination anti-hépatite B et première atteinte démyélinisante centrale aiguë ne devrait pas conduire à modifier la stratégie de vaccination de l'adulte. En effet, les indications actuelles pour cette tranche d'âge sont limitées aux sujets à risque d'infection par le virus de l'hépatite B, pour lesquels à titre individuel le bénéfice de la vaccination dépasse très largement le possible risque. De plus, lors de la même séance du CSHPF, la définition de ces groupes à risque a été revue dans l'esprit de limiter les indications de la vaccination aux sujets présentant un réel facteur de risque d'infection.

Il n'est pas possible à ce jour de conclure à une éventuelle responsabilité de la vaccination dans la survenue des quelques accidents neurologiques notifiés dans les suites d'une vaccination hépatite B chez les enfants de 7 à 15 ans. Cependant, le risque, s'il existe, est très inférieur aux bénéfices de la vaccination. La vaccination des préadolescents présente l'avantage par rapport à la vaccination des nourrissons d'avoir un impact épidémiologique plus rapide et d'être mieux perçue par les professionnels de santé et le public, comme en attestent les niveaux de couverture vaccinale obtenue dans les deux tranches d'âge. Le maintien de la seule vaccination des nourrissons et des sujets à risque aurait comme effet de diminuer la couverture des futurs sujets à risque si la couverture vaccinale chez le nourrisson ne s'élève pas rapidement. À moins de remettre en cause les objectifs de cette vaccination, qui s'inscrivent dans une perspective mondiale de contrôle voire d'élimination de l'hépatite B, la décision de suspension de la vaccination des préadolescents en milieu scolaire qui a été prise devra s'accompagner, si cette interruption devait durer, de mesures permettant le maintien de niveaux très élevés de couverture vaccinale chez les préadolescents, à travers la réalisation de la vaccination hépatite B par d'autres structures, en particulier le secteur libéral. Ce n'est que lorsqu'une couverture vaccinale très élevée chez le nourrisson aura été également atteinte qu'il pourra être envisagé de mettre fin à la vaccination des préadolescents ou de la limiter au rattrapage des enfants non vaccinés.

Vaccination contre la rougeole

Les trois maladies contre lesquelles protège le vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole, présentent les caractéristiques des maladies éradicables, en particulier l'absence d'hôte autre que l'homme. C'est pourquoi l'OMS/EURO, en 1993, s'était fixé comme objectif à l'horizon 2000 l'élimination de la rubéole congénitale ainsi que la réduction de l'incidence de la rougeole et des oreillons à moins de 1 cas pour 100 000 habitants (tableau 4.I).

Cependant, les progrès réalisés vers l'éradication de la poliomyélite, de même que les résultats très encourageants des actions menées en vue d'interrompre la transmission de la rougeole dans les Amériques, permettent actuellement d'envisager son élimination (De Quadros et coll., 1996 ; Olive et coll., 1997). Un groupe international d'experts, réuni sous les auspices de l'OMS, de la « *Pan American Health Organization* » et des CDC en juillet 1996, a conclu que l'éradication de la rougeole était techniquement possible à l'aide des vaccins actuels (CDC, 1997a). Les instances techniques de l'OMS/EURO ont proposé en 1997 un objectif d'élimination de la rougeole en 2007, objectif entériné par le Comité régional de l'OMS en 1998 (tableau 4.I).

La France s'est préparée à cette perspective en intégrant en 1996 une revaccination contre la rougeole sous la forme d'une seconde dose de vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole recommandée à 11-13 ans (DGS, 1996a). En effet, même lorsqu'une couverture vaccinale très élevée, voire proche de 100 %, est atteinte pour la première dose, la faible proportion des individus non vaccinés et les échecs de la vaccination (5 % à 10 % des sujets vaccinés) permettent l'accumulation des sujets réceptifs qui empêche l'élimination de la maladie. La seconde dose, en rattrapant ces échecs, diminue la proportion de sujets réceptifs dans la population de telle sorte que ce paramètre reste de manière permanente au-dessous du seuil épidémique ou seuil d'immunité de groupe. Là réside la justification principale de la revaccination qui ne constitue pas un rappel de l'immunité des sujets déjà vaccinés. En effet, les données actuellement disponibles plaident en faveur d'une durée très longue de l'immunité postvaccinale, lorsqu'il y a eu seroconversion (CDC, 1997c). Il est de plus établi que la très grande majorité des sujets pour lesquels la première dose n'a pas induit de seroconversion répondent à une seconde vaccination (Johnson et coll., 1996 ; Poland et coll., 1997). Cette seconde dose constitue également une seconde occasion de vaccination pour les enfants n'ayant pas reçu la première dose. En France, cette seconde dose a été instaurée dans un premier temps à 11-13 ans sur la double justification, d'une part de l'existence dans le calendrier vaccinal d'une indication de vaccination contre les oreillons et la rubéole à cet âge, d'autre part du souhait de protéger les préadolescents dépourvus d'immunité naturelle ou vaccinale.

Cependant, un récent travail de modélisation a montré qu'en cas de maintien du niveau actuel de couverture vaccinale, qui stagne entre 80 % et 85 % à 2 ans, ce calendrier ne permettrait pas d'éliminer la rougeole (Lévy-Bruhl et

coll., 1997). De plus, il a montré que la tendance au déplacement de la maladie vers des tranches d'âge plus élevées, déjà mise en évidence par le Réseau-sentinelles depuis plusieurs années (Chauvin et Valleron, 1994), se poursuivrait ; or la fréquence des complications et le taux de létalité augmentent avec l'âge de survenue de la maladie (Ramsay et coll., 1994). Le modèle a également montré que, pour un même niveau de couverture, l'interruption de la transmission sera d'autant plus facile que la première dose sera administrée tôt après la disparition des anticorps maternels transmis et que la seconde dose sera administrée tôt après la première dose. Cette dernière propriété s'explique par le fait que le rattrapage plus précoce des échecs vaccinaux et d'une certaine fraction des sujets n'ayant pas été vaccinés dans la seconde année de vie, maintient la proportion de sujets réceptifs en deçà du seuil d'immunité de groupe nécessaire à l'interruption de la transmission.

C'est pourquoi le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a décidé en 1997 d'abaisser l'âge de la seconde dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole entre 3 et 6 ans, mesure intégrée dans le calendrier vaccinal 1998. Pour les enfants n'ayant pas été vaccinés au moins une fois, un rattrapage a également été instauré à 11-13 ans dans ce calendrier vaccinal, afin de limiter la fraction de grands enfants restant réceptifs à la maladie (DGS, 1998a). Pour les enfants ayant reçu une dose de vaccin rougeoleux à l'entrée en collectivité avant l'âge de 1 an, deux doses ultérieures de vaccin rougeole-oreillons-rubéole sont également recommandées.

Perspectives

Si ce nouveau calendrier est plus conforme à l'objectif d'élimination, il n'en reste pas moins que les niveaux actuels de couverture restent très inférieurs aux niveaux requis pour interrompre la circulation du virus de la rougeole. En effet, une couverture supérieure à 95 % avec la première dose est nécessaire. L'élévation de la couverture vaccinale dans la seconde année de vie reste donc la priorité, et des stratégies additionnelles de promotion et d'offre alternative de cette vaccination seront probablement nécessaires. Si l'interruption de la transmission virale n'est pas obtenue rapidement, la survenue de plus en plus fréquente de cas sévères chez les adolescents et les adultes jeunes pourrait conduire à la décision de mener des campagnes de rattrapage ciblées sur les tranches d'âge où persiste une proportion importante de sujets réceptifs.

Vaccinations contre la rubéole et les oreillons

La logique qui vient d'être exposée pour la rougeole est également applicable aux deux autres antigènes du vaccin triple qui bénéficient, depuis l'instauration de la seconde dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole en 1996, d'un calendrier vaccinal identique à celui de la rougeole (DGS, 1996a). Les récentes épidémies de rubéole qui ont sévi dans les armées et l'augmentation

concomitante du nombre d'infections rubéoleuses durant la grossesse, identifiée par le réseau de surveillance de laboratoires RENARUB, témoignent de la situation préoccupante du niveau de contrôle de la rubéole en France (Eono et coll., 1995 ; Robain et coll., 1995). Comme pour la rougeole, l'insuffisance de la couverture vaccinale laisse une proportion importante de jeunes enfants réceptifs qui, du fait de la réduction de la circulation des virus liée à la vaccination, peuvent atteindre l'adolescence sans avoir été en contact avec le virus. Il est donc nécessaire de poursuivre, voire d'intensifier, le rattrapage des jeunes filles de 16-18 ans non vaccinées et des femmes non immunisées jusqu'à 45 ans.

Si les mesures nécessaires à l'élévation de la couverture vaccinale sont mises en œuvre avec succès, la meilleure efficacité clinique de la vaccination anti-rubéoleuse par rapport à celle de la rougeole, associée à un moindre niveau d'immunité de groupe nécessaire à l'interruption de la circulation virale, pourrait conduire à éliminer la rubéole avant la rougeole.

Pour les oreillons, le seuil d'immunité de groupe nécessaire à l'interruption de la circulation virale est probablement intermédiaire entre ceux de la rougeole et de la rubéole, mais l'efficacité clinique de la vaccination est moindre que celle des deux autres antigènes (tableau 4.II). Comme pour la rougeole, des niveaux très élevés de couverture seront donc nécessaires pour éliminer cette maladie. L'expérience de pays comme la Finlande, où des couvertures supérieures à 95 % pour les deux doses ont été atteintes, confirme néanmoins la possibilité d'élimination des trois maladies (Peltola et coll., 1994).

Tableau 4.II : Efficacité vaccinale et immunité de groupe.

| | Rougeole | Oreillons | Rubéole |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Efficacité sérologique | > 95 % | > 95 % | > 95 % |
| Efficacité clinique | 90 - 95 % | < 85 % | 95 % |
| Seuil immunité de groupe | > 90 % | 85 - 90 % | 80 - 85 % |

Perspectives

En l'absence de stratégie mondiale d'éradication de la rubéole et des oreillons, maladies qui ne font pas l'objet d'une vaccination systématique dans les pays en développement, la vaccination contre ces deux maladies ne pourra être interrompue, même après atteinte de l'objectif d'élimination au niveau régional.

Vaccination contre la grippe

Il s'agit de la seule vaccination, à l'exception des rappels des vaccinations de l'enfance, qui soit actuellement recommandée pour tous les adultes au-delà d'un certain âge (70 ans). En France, l'obtention d'une couverture vaccinale satisfaisante dans cette tranche d'âge, estimée à 68 % (CNAMTS, 1997), a été favorisée par la gratuité du vaccin pour les personnes âgées. La composition du vaccin est réactualisée chaque année au niveau international, en fonction des souches de virus grippaux circulantes.

Perspectives

Les modifications attendues en matière de vaccination contre la grippe portent essentiellement sur la mise au point de nouveaux types de vaccins permettant d'en améliorer l'efficacité. Les principales pistes explorées sont :

- la modification de l'adjuvant ;
- les vaccins issus de la recombinaison génétique ;
- les vaccins reposant sur la technologie de l'ADN nu.

De plus, le vaccin vivant atténué adapté au froid, développé en Russie il y a environ 30 ans et administrable par spray nasal, a été testé chez l'enfant. Il s'est montré bien toléré et efficace dans la prévention de la grippe et des otites moyennes qui la compliquent. Son intégration dans le calendrier vaccinal de l'enfant apparaît envisageable dans l'avenir (Glezen, 1996). Cependant son efficacité dans le contrôle des épidémies fait encore l'objet d'études.

Vaccination contre la varicelle

En France, le vaccin contre la varicelle est réservé à l'usage hospitalier. Il n'est recommandé que pour les sujets souffrant de déficit immunitaire, indication pour laquelle son utilisation se heurte à la contrainte de la nécessité de vacciner en période de rémission et a tendance à décroître de par les progrès de la thérapeutique antivirale.

Aux États-Unis, la vaccination a été intégrée dans le calendrier de vaccination du nourrisson en 1996, accompagnée d'un rattrapage jusqu'à 13 ans des enfants plus grands sans antécédents de maladie. Au-delà, la vaccination est recommandée pour certaines populations à risque (personnel de santé, personnes vivant dans l'entourage d'enfants immunodéprimés) et peut être envisagée pour d'autres catégories de sujets (instituteurs, personnels de crèches, femmes en âge de procréer...), voire pour l'ensemble des adolescents et adultes non immunisés (CDC, 1996a ; Holmes, 1996). La justification de cette politique a reposé sur des arguments épidémiologiques (Wharton, 1996), sur des résultats de travaux de modélisation (Halloran et coll., 1994) et sur des arguments d'ordre économique (Lieu et coll., 1994). Cette dernière étude

avait en effet montré que la mise en œuvre à large échelle de la vaccination des enfants d'âge préscolaire offrait un solde positif, si l'on prenait en compte le coût des journées de travail perdues par les parents.

L'utilisation de ce vaccin en routine chez l'enfant soulève cependant plusieurs questions :

- Un phénomène analogue à celui observé pour la rougeole conduirait, en cas de couverture vaccinale insuffisamment élevée, à une élévation de l'âge moyen des cas et donc à une augmentation de la fréquence des formes sévères de la maladie, avec en particulier un risque de voir survenir de redoutables varicelles congénitales, à l'occasion de l'infection des femmes durant une grossesse. Un travail de modélisation a néanmoins montré que la transmission virale liée aux cas de zona pouvait réduire cette tendance de la vaccination à augmenter l'âge de survenue de la maladie (Fergusson et coll., 1996).
- La durée de l'immunité conférée par le vaccin est inconnue. Si celle-ci ne dure pas toute la vie, il existe un risque important, en l'absence de rappel, de voir apparaître des varicelles de l'adulte.
- Même si le risque de zona après vaccination chez les sujets sans antécédent de varicelle apparaît diminué, l'impact d'une réduction importante de la circulation du virus varicelle/zona – liée à une vaccination à grande échelle – sur l'incidence du zona chez les sujets ayant fait une varicelle dans l'enfance est encore inconnu.

Perspectives

Le Groupe consultatif européen de l'OMS/EURO pour la vaccination, lors de sa réunion de janvier 1998, a émis l'avis suivant : la vaccination antivaricelle présente un intérêt certain pour les adolescents et les adultes non immunisés présentant un risque particulier de contracter ou de diffuser la maladie (malades leucémiques en rémission, personnels de santé). Elle peut être envisagée dans le calendrier du nourrisson, à la condition qu'une couverture d'au moins 90 % puisse être atteinte. Enfin, la possibilité de vacciner les personnes âgées dans une optique de prévention du zona pourrait être envisagée (OMS, 1998c).

En France, il paraît peu probable, au vu de l'expérience actuelle avec la vaccination rougeole-oreillons-rubéole, et s'agissant d'une maladie plus bénigne que la rougeole, que la couverture atteigne un niveau suffisamment élevé pour que le risque d'une augmentation du nombre de cas chez les adultes puisse être écarté.

C'est sur cette argumentation que la récente conférence de consensus sur la prise en charge des infections à virus varicelle-zona a conclu au caractère non souhaitable de la vaccination antivaricelle généralisée, et a proposé une vaccination sélective des enfants atteints de cancer et de leur entourage ainsi que du personnel de santé (SPILF, 1998). La vaccination sélective d'autres catégories d'adolescents et d'adultes réceptifs, en particulier ceux au contact

de jeunes enfants, pourrait être envisagée prochainement, à condition qu'une autorisation de mise sur le marché incluant de telles indications soit obtenue. La vaccination des sujets âgés destinée à prévenir le zona pourra être également envisagée si les essais cliniques actuellement en cours s'avèrent concluants.

Vaccination contre les infections à pneumocoque

Le vaccin pneumococcique actuellement commercialisé en France est un vaccin polysaccharidique induisant une immunité T-indépendante, non effective dans les premiers mois de vie et ne conférant pas de mémoire immunitaire. Ce vaccin n'est donc pas efficace avant l'âge de 18 mois et la protection conférée ne dépasse pas 5 ans. Par conséquent, ce vaccin ne peut pas être recommandé chez le nourrisson, bien que les méningites à pneumocoque représentent actuellement environ un tiers des méningites bactériennes chez les enfants de moins de 5 ans (RNSP, 1997). Le vaccin n'est aujourd'hui recommandé que pour des groupes à risque particuliers, liés à l'existence de pathologies sous-jacentes ou de terrains débilissants.

L'indication de la vaccination antipneumococcique pour tous les sujets âgés n'a pas été retenue à ce jour en France. Une récente publication a revu les politiques en la matière dans les pays de l'Union européenne : sur 13 pays pour lesquels l'information était disponible, seuls cinq ont intégré la vaccination des sujets âgés dans leur calendrier (Fedson, 1998). L'absence de consensus sur les indications de ce vaccin est essentiellement liée aux inconnues qui persistent concernant son efficacité. Il est aujourd'hui admis que l'efficacité de la vaccination est établie dans la prévention des formes invasives chez les personnes âgées immunocompétentes et se situe, selon les études, entre 50 % et 80 % (Shapiro et coll., 1991 ; Butler et coll., 1993) ; mais qu'il n'existe pas de preuve de son efficacité dans la prévention des pneumonies sans bactériémie associée chez les sujets âgés (Fine et coll., 1994 ; CDC, 1997b ; Ortqvist, 1998).

Perspectives

En France une réflexion, incluant une étude médico-économique, est actuellement en cours afin de déterminer si la prévention des formes invasives d'infections à pneumocoque chez les sujets âgés n'appartenant pas aux groupes à risque déjà ciblés par la vaccination justifie un élargissement des indications de cette vaccination. Une analyse similaire a conclu que la vaccination des sujets de plus de 65 ans présentait un solde positif dans le contexte des États-Unis où le coût de la vaccination est moindre (Sisk et coll., 1997). Une alternative pourrait consister à élargir les groupes cibles de la vaccination.

En tout état de cause, la problématique actuelle de cette vaccination sera entièrement modifiée lorsque les vaccins pneumococques conjugués actuellement en cours d'expérimentation seront commercialisés. En effet la technique de conjugaison permettra de conférer au vaccin pneumococcique les propriétés d'un vaccin T-dépendant, en particulier l'efficacité dès les premiers mois de vie et l'induction d'une mémoire immunologique permettant un effet rappel. Il pourra alors être envisagé d'inclure cette nouvelle vaccination dans le calendrier du nourrisson et du sujet âgé, en fonction des performances des nouveaux vaccins suivant l'âge et le statut immunitaire du sujet vacciné.

Vaccination contre les infections à méningocoque

La problématique actuelle de la vaccination antiméningococcique est assez proche de celle de la vaccination antipneumococcique : le vaccin contre les méningocoques de types A + C disponible est également un vaccin polysaccharidique induisant une immunité T-indépendante. Il n'est donc pas efficace avant 18 mois pour le type C et la protection conférée ne dure que 3 ans environ. De plus, en France les sérogroupes A et C ne représentent que respectivement 2 % et 33 % des isollements de méningocoques pour la période 1990-1995 (RNSP, 1997), et il existe un risque, au moins théorique, en cas de vaccination massive de remplacement des souches C par des souches B.

Aucun pays industrialisé n'utilise ce vaccin en vaccination de routine. En revanche, il est utilisé, en France comme ailleurs, comme mesure de contrôle autour d'un cas d'infection à méningocoque de groupe A ou C, en complément de la chimio-prophylaxie de contact (DGS, 1990). Il est également recommandé en France pour les voyageurs se rendant en zone d'endémie et est administré aux jeunes hommes faisant leur service militaire. Certains pays ont récemment réalisé des actions de vaccination en réponse à la survenue de cas groupés d'infections à méningocoque C (De Wals et coll., 1996 ; Expertise collective INSERM, 1996).

Perspectives

Elles sont similaires à celles du vaccin pneumococcique, avec l'espoir d'une commercialisation dans les prochaines années de vaccins méningococques conjugués, actuellement en cours d'expérimentation. Vaccin très attendu, il sera probablement, lorsque toutes les questions en suspens seront résolues (durée d'immunité, interaction avec d'autres vaccinations infantiles, nombre de doses nécessaires...), intégré rapidement dans le calendrier de vaccination du nourrisson avec probablement un rattrapage pour les enfants plus âgés. Cependant, cette vaccination ne permettra pas d'éliminer l'ensemble des méningites à méningocoque, dans la mesure où il n'y a actuellement pas

d'espoir de mise au point rapide d'un vaccin efficace contre les méningocoques de type B, de par les difficultés d'induire une réponse immunologique protectrice et les risques de production d'auto-anticorps.

Vaccination contre l'hépatite A

La mise sur le marché en France en 1992 d'un vaccin contre l'hépatite A, très sûr et très immunogène, a conduit les autorités de santé publique à recommander son usage pour un certain nombre de professions ou situations à risque élevé d'infection ou de transmission de l'infection (DGS, 1995). De nouvelles indications ont été ajoutées lors de révisions ultérieures du calendrier vaccinal (DGS, 1996a, 1998a). D'un point de vue épidémiologique, on assiste à une réduction importante de la circulation du virus dans la population générale, liée aux progrès de l'hygiène et de l'assainissement : la prévalence des anticorps antihépatite A chez les appelés du service national est par exemple passée de 50 % en 1978 (Joussemet et coll., 1991) à 10 % en 1997. Or la proportion des formes symptomatiques et le taux de létalité due aux formes fulminantes augmentent avec l'âge de survenue de l'infection. Ainsi, au fur et à mesure que la fréquence de l'infection diminue, sa gravité potentielle pour ceux qui en seront atteints augmente. Cette situation justifie la recommandation de vaccination des voyageurs se rendant dans des régions de haute endémicité pour l'hépatite A.

Une stratégie d'élimination de la maladie est théoriquement envisageable (Buisson, 1993). Cependant, le recul est encore insuffisant pour estimer la durée de la protection conférée par la vaccination. De même, les données manquent encore pour proposer certaines recommandations, en particulier pour la prévention de la maladie après exposition au virus de l'hépatite A. Une protection en postexposition serait d'autant plus intéressante que les immunoglobulines spécifiques, qui étaient utilisées comme mesure de contrôle autour d'un cas, ne sont plus disponibles en France depuis 1995.

Perspectives

Même si le vaccin s'avérait capable de conférer une immunité de très longue durée, l'intégration de la vaccination antihépatite A dans le calendrier vaccinal du nourrisson, dans une perspective d'élimination de la maladie, devrait faire l'objet d'un examen attentif, prenant en compte des paramètres épidémiologiques et économiques. Le bénéfice d'une éventuelle vaccination généralisée, en termes de mortalité évitée, serait très faible et lié exclusivement aux très rares formes fulminantes. En effet, à la différence du virus de l'hépatite B, celui de l'hépatite A ne provoque pas d'infection chronique du foie.

Cependant deux évolutions de la stratégie actuelle de vaccination peuvent être envisagées :

- un élargissement de la définition des groupes à risque devant bénéficier de la vaccination ;
- une large utilisation de la vaccination à l'occasion de cas groupés ou d'épidémies.

En ce qui concerne de nouveaux groupes à risque, les données disponibles ne plaident pas en faveur de l'inclusion du personnel soignant, ni des enfants d'âge préscolaire entrant en collectivité. En revanche, les sujets atteints d'hépatopathies chroniques, en particulier les sujets infectés par le virus de l'hépatite B bénéficieraient d'une protection contre l'hépatite A (Keeffe, 1995), de même que les sujets souffrant d'une hépatite chronique due au virus de l'hépatite C pour lesquels une récente publication conclut à un risque accru d'hépatite A fulminante (Vento et coll., 1998).

L'impact d'une vaccination à l'occasion de phénomènes épidémiques est encore mal connu. Une couverture vaccinale élevée, atteinte rapidement, dans des communautés bien définies où la prévalence de la maladie est élevée, s'est avérée efficace. Cependant, ces résultats ne peuvent être généralisés à l'ensemble des situations épidémiques (CDC, 1996b).

Vaccination contre les infections à rotavirus

Cette vaccination correspond à une situation particulière, dans la mesure où aucun vaccin n'est encore disponible en France. Cependant une procédure d'autorisation de mise sur le marché pour un vaccin antirotavirus réassortant tétravalent est en cours au niveau européen et devrait permettre une commercialisation en France en 1999. La question de l'intégration dans le calendrier du nourrisson de la vaccination contre le rotavirus est donc d'actualité.

Il n'y a pas de données permettant de quantifier de manière précise le poids épidémiologique des diarrhées à rotavirus en France. Cependant un certain nombre d'indicateurs indirects permettent de se faire une idée de la part des rotaviroses dans les diarrhées sévères de l'enfant. En particulier, il a été estimé à partir des données du Département d'information médicale du CHU de Tours que 10 % des hospitalisations chez les moins de 15 ans étaient liées à une diarrhée aiguë (Desenclos et coll., 1999). D'autre part, 30 % à 50 % environ des diarrhées conduisant à l'hospitalisation sont dues au rotavirus, voire plus lors du pic épidémique hivernal (Hebert et Caillet, 1984 ; N'Dakor-tamanda et coll., 1990 ; Branger et coll., 1993). Le nombre de décès d'enfants imputables au rotavirus chaque année en France n'est cependant pas connu.

Le vaccin rotavirus n'empêche pas l'infection mais agit essentiellement en diminuant la gravité de la maladie. Les données publiées à ce jour ont permis d'estimer à au moins 90 % l'efficacité du vaccin dans la prévention des diarrhées sévères à rotavirus et au moins 50 % dans la prévention de toutes les diarrhées à rotavirus (Vesikari, 1997). Dans ces conditions, l'utilisation à

large échelle de ce vaccin aurait un impact très important sur la réduction du nombre de journées d'hospitalisation dans les services de pédiatrie et sur la réduction des coûts liés à la prise en charge des diarrhées sévères. Cette vaccination réduirait l'incidence des diarrhées nosocomiales pendant la période épidémique hivernale qui coïncide avec celle d'infections respiratoires, en particulier liées au VRS (virus respiratoire syncytial), responsables de nombreuses hospitalisations.

Perspectives

Une éventuelle décision d'intégration de la vaccination antirotavirus dans le calendrier du nourrisson devra cependant également prendre en compte le coût de la vaccination, pour le public ou l'assurance-maladie, et son effet très limité sur l'incidence de l'infection. De plus son acceptabilité par le corps médical et le public devra faire l'objet d'un examen attentif. En effet, bien qu'administrable par voie orale et pouvant être associé aux autres vaccins pédiatriques, l'acceptabilité de ce vaccin risque d'être limitée par différents facteurs : son prix, la fréquence des cas de fièvre (environ 30 %) survenant essentiellement après la première prise (Joensuu et coll., 1997), et la perception de bénignité qui entoure généralement les diarrhées du nourrisson. Une meilleure connaissance des souches circulant en France ainsi que de l'épidémiologie de la maladie, incluant une estimation du nombre de décès évitables par la vaccination, paraît un préalable utile à la décision.

En conclusion, pour les vaccinations actuellement dans le calendrier et s'adressant à l'ensemble d'une tranche d'âge, trois types de situations peuvent être identifiées.

Les vaccinations pour lesquelles aucune modification de place dans le calendrier ne semble devoir intervenir, au moins à court terme : il s'agit des vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la grippe ainsi que contre la rubéole et les oreillons.

- Les vaccinations pour lesquelles des modifications mineures, portant essentiellement sur la fréquence des rappels sont envisageables : il s'agit des vaccinations contre la coqueluche, pour laquelle des rappels additionnels chez l'adulte seront peut-être nécessaires, de la vaccination contre Hib, pour laquelle le rappel à 16-18 mois pourrait être supprimé et de la vaccination contre l'hépatite B, pour laquelle le rappel à 11 ans des sujets vaccinés dans la première année de vie a été supprimé en 1998.
- Les vaccinations appelées à terme à disparaître : il s'agit essentiellement de celles qui auront permis l'éradication de la maladie contre laquelle elles protègent. La vaccination antipoliomyélitique pourrait être, après la vaccination antivariolique, la prochaine à être totalement interrompue à l'échelle mondiale d'ici une dizaine d'années. Les priorités en matière de vaccination au niveau international se tourneront alors probablement vers l'éradication de la rougeole. Le BCG correspond à une situation différente ; son éventuelle restriction

à des groupes à risque, voire son interruption définitive est liée à son efficacité limitée, sa tolérance imparfaite dans un contexte de faible incidence de la tuberculose, maladie pour laquelle la vaccination ne représente qu'un des outils de lutte, au côté du dépistage et de la prise en charge précoce des cas.

Ces modifications, combinées aux priorités de santé publique en matière de vaccination de la prochaine décennie, et à la disponibilité attendue prochainement de nouveaux vaccins ou de nouvelles combinaisons vaccinales, permettent d'envisager l'avenir du calendrier vaccinal.

Le calendrier vaccinal de l'enfant de demain pourrait comprendre :

- Un vaccin hexavalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio-Hib-hépatite B. La composante coqueluche pourrait être introduite sous la forme d'un vaccin acellulaire, à condition que les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la durée de protection conférées par ces vaccins, ainsi que sur l'interférence entre les composantes coqueluche acellulaire et Hib, soient levées dans un sens favorable. À l'horizon 2010, la composante polio pourrait être retirée, si l'objectif d'éradication est atteint selon le calendrier prévu.
- Éventuellement un vaccin anti-rotavirus si les ratios coût-efficacité et coût-avantage apparaissent favorables.
- Un vaccin rougeole-oreillons-rubéole-varicelle à condition qu'une couverture vaccinale très élevée puisse être obtenue et que de nouvelles données sur la durée de protection conférée par une vaccination antivarielle de routine des enfants et sur son impact sur l'incidence du zona soient disponibles.
- Un vaccin combiné, conjugué, contre la méningite associant les valences méningocoque et pneumocoque.

En ce qui concerne l'adolescent et l'adulte, peu de modifications sont à prévoir, si ce n'est :

- D'éventuels rappels additionnels contre la coqueluche avec les vaccins acellulaires.
- La vaccination antivarielle de tous les adolescents et adultes réceptifs ou au moins de ceux appartenant à certains groupes à risque pour eux-mêmes ou leur entourage.
- Une éventuelle extension des indications de la vaccination antipneumococcique, soit avec le vaccin actuel, soit avec de nouveaux vaccins conjugués.
- La poursuite du rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B chez les préadolescents, accompagné de la suppression des rappels.
- Un élargissement des groupes ou situations à risque indiquant la vaccination contre l'hépatite A.
- Un rattrapage chez les adolescents de la vaccination antiméningococcique avec les nouveaux vaccins conjugués A + C, lorsqu'ils seront commercialisés.
- Le renforcement du rattrapage de la vaccination rubéole, probablement associée à la vaccination rougeoleuse.
- Le maintien en état de la vaccination contre la grippe.

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYMOUS. La campaña de vacunación frente al meningococo C : resultados y primera evaluación. *Bol Epidemiol Semanal* 1996, **4** : 393-397
- BALTAGI J, SENETERRE E. La vaccination des élèves de sixième des collèges contre l'hépatite B. *Actualité et Dossier en Santé Publique* 1997, **20** : 7-10
- BARON S, BEGUE P, DESENCLOS JC, DRUCKER J. Évaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **19** : 83-85
- BARON S, HAEGHEBAERT S. Épidémiologie de la coqueluche en France : 30 ans après la généralisation de la vaccination. *Médecine Thérapeutique/Pédiatrie* 1999, hors série janvier : 5-11
- BARON S, NJAMKEPO E, GRIMPEL E, BEGUE P, DESENCLOS JC et coll. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994 : thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998, **17** : 412-418
- BÉGUE P, GRIMPEL E, ROURE C, GUISON N. La coqueluche en France : nécessité de la mise en place d'une surveillance. *Bull Épidémiol Hebd* 1992, **48**
- BOOY R, HEATH PT, SLACK MPE, BEGG N, MOXON ER. Vaccine failures after primary immunisation with *Haemophilus influenzae* type-b conjugate vaccine without booster. *Lancet* 1997, **349** : 1197-1202
- BRANGER B, VAILLANT JM, JEHAN P, BROUHARD J, DAGORNE M et coll. Infections nosocomiales à rotavirus en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 1993, **50** : 831-834
- BUISSON Y. Faut-il vacciner contre l'hépatite A ? *La Lettre de l'Infectiologue* 1993, **8**
- BUTLER JC, BREIMAN RE, JOHN F. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993, **270** : 1826-1831
- CDC (Centers for Disease Control). Prevention of varicella : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996a : **45** (RR11) : 1-36
- CDC (Centers for Disease Control). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996b, **45** (RR15) : 1-30
- CDC (Centers for Disease Control). Measles eradication : recommendations from a meeting Cosponsored by the World Health organization, the Pan American Health Organization, and CDC. *MMWR* 1997a, **46** (RR11) : 1-20
- CDC (Centers for Disease Control). Prevention of pneumococcal disease : recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices. *MMWR* 1997b, **46** (RR8) : 1-24
- CDC (Centers for Disease Control). Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book, 4^e Edition, September 1997c
- CHAUVIN P, VALLERON AJ. Dix années de surveillance de la rougeole en France à travers un réseau de médecins sentinelles. *Cahiers Santé* 1994, **4** : 191-194
- CLEMENS JD, CHUONG JH, FEINSTEIN AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983, **249** : 2362-2369

- CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés). Vaccination anti-grippale. Campagne d'information 1997 : dossier de presse
- COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTFELLER F, BREWER TF, WILSON ME et coll. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborn and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995, **96** : 29-35
- COLE ST, BROSCHE R, PARKHILL J, GARNIER T, CHURCHER C et coll. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998, **393** : 537-544
- DE QUADROS CA, OLIVE JM, HERSH BS, STRASSBURG MA, HENDERSON DA et coll. Measles elimination in the Americas : evolving strategies. *JAMA* 1996, **275** : 224-229
- DESENCLOS JC, REBIERE I, LETRILLARD L, FLAHAULT A, HUBERT B. Diarrhoea-related morbidity and rotavirus infection in France. *Acta Paediatr Suppl* 1999, **88** : 42-47
- DE WALS P, DIONNE M, DOUVILLE-FRADET M, BOULIANNE N, DRAPEAU J, DE SERRES G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 407-411
- DGS (Direction Générale de la Santé). Prophylaxie des infections à meningocoque. Circulaire DGS/PGE/1C du 5 février 1990. *Bull Épidémiol Hebd* 1990, **7**
- DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1995. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **2** : 5-6
- DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1996-1997. *Bull Épidémiol Hebd* 1996a, **35** : 151-152
- DGS (Direction Générale de la Santé). Décret n° 96-775 du 5 septembre 1996 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant le code de la Santé publique. J.O. du 5 septembre 1996. *Bull Épidémiol Hebd* 1996b, **41**
- DGS (Direction Générale de la Santé). Calendrier vaccinal 1998. *Bull Épidémiol Hebd* 1998a, **15** : 61-62
- DGS (Direction Générale de la Santé). Avis du Comité Technique des Vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B - Séances des 17 et 23 juin 1998. *Bull Épidémiol Hebd* 1998b, **31** : 133-134
- DGS (Direction Générale de la Santé). Conférence de presse du Secrétaire d'État à la Santé du 01/10/1998. Dossier de Presse, 1998c
- EONO P, BUISSON Y, CARTON M, DESFONTAINE M, GRIFFET P, LAROCHE R. Épidémie de rubéole dans les armées françaises. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **4** : 16-17
- ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T, LITMANEN L, PELTOLA S, KAYTHY H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996, **348** : 1688-1692
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Méningites bactériennes, stratégies de traitement et de prévention. 1996
- EXPERTISE COLLECTIVE INSERM. Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997

FEDSON D. Pneumococcal vaccination in the United States and 20 other developed countries, 1981-1996. *Clin Infect Dis* 1998, **26** : 1117-1123

FERGUSON NM, ANDERSON RM, GARNET GP. Mass vaccination to control chickenpox : the influence of zoster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 7231-7235

FINE MJ, SMITH MA, CARSON CA, MEFFE F, SANKEY et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994, **154** : 2666-2667

GLEZEN WP. Structured guidelines for the use of influenza vaccine among children. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 840-841

GROSHEIDE P, VAN DAMME P. Prevention and control of hepatitis B in the community. Communicable Disease Series n° 1, Jacqmain Ltd Editions, Edegem, Belgique, 1996

GUERIN N, LEVY-BRUHL D. Actualisation des connaissances sur le BCG. Indications en Europe et dans les pays en développement. *Méd Trop* 1996, **56** : 173-176

GUERIN N, LEQUELLEC-NATHAN M, REBIERE I, DUBROUS, AYMARD M. Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1997, **12**

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

HEBERT JP, CAILLET R. Étiologie des gastro-entérites aiguës infantiles en pratique hospitalière courante. *Méd Mal Infect* 1984, **6** : 342-346

HOLMES SJ. Review of recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention, on varicella vaccine. *J Infect Dis* 1996, **174** : S342-S344

JACOBS GG, JOHNSON JL, BOOM WH, WALLIS RS, WHALEN CC, GINSBERG AM. Tuberculosis vaccines : how close to human testing ? *Tuberc Lung Dis* 1997, **78** : 159-169

JESTIN C. Obligatoires ou recommandées, les vaccinations sont-elles bien pratiquées en France ? *Solidarité Santé. Etudes statistiques* 1990, n° 3-4

JOENSUU J, KOSKENNIEMI E, PANG XL, VESIKARI T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997, **350** : 1025-1029

JOHNSON CE, KUMAR ML, WHITWELL JK, STAEHLE BO, ROME LP et coll. Antibody persistence after primary measles-mumps-rubella vaccine and response to a second dose given at four to six vs eleven to thirteen years. *Pediatr Infect Dis J* 1996, **15** : 687-692

JOUSSEMET M, BOURIN P, BUISSON Y et coll. Diminution du taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes militaires de 20 ans. *Bull Épidémiol Hebd* 1991, **28** : 115-116

KEEFFE EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases ? *Am J Gastroenterol* 1995, **90** : 201-205

LÉVY-BRUHL D, DE CHAMPEAUX A, MACCARIO J, ESCOFIER G, GARCIA A, GUERIN N. Evaluation épidémiologique et économique de la vaccination BCG en France. *Bull Épidémiol Hebd* 1996, **41** : 179-181

- LÉVY-BRUHL D, MACCARIO J, RICHARDSON S, GUERIN N. Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole. *Bull Épidémiol Hebd* 1997, **29** : 133-135
- LÉVY-BRUHL D, REBIERE I, DESENCLOS JC, DRUCKER J. Comparaison entre les risques de premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës et les bénéfices de la vaccination contre l'hépatite B. *Bull Épidémiol Hebd* 1999, **9** : 33
- LIEU T, COCHI SL, BLACK SB, HALLORAN ME, SHINEFIELD HR et coll. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA* 1994, **271** : 375-381
- LINNEMANN CC JR, RAMUNDO N, PERISTEIN PH, MINTON SD. Use of pertussis vaccine in an epidemic involving hospital staff. *Lancet* 1975, **2** : 540-543
- MILLER E, ESKOLA J. Issues about pertussis vaccines. *Lancet* 1998, **351** : 677-678
- N'DAKORTAMANDA N, GAY B, SEGONDY M. Etiologies virales et bactériennes des diarrhées aiguës chez le nourrisson et le jeune enfant. *Feuillets de Biologie* 1990, **31**
- OLIVE JM, AYLWARD RB, MELGAARD B. Disease eradication as a public health strategy : is measles next ? *World Health Statist Quart.* Rapport Trimestriel de Statistiques Sanitaires Mondiales 1997, **50** : 185-187
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). 45^e World Health Assembly – Expanded Programme on Immunization and Vaccine Quality. Progress Report by the Director General A45/8, 9 April 1992, WHO, Geneva
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Global tuberculosis Programme and Global Programme on Vaccines. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. *Weekly Epidemiol Rec* 1995, **70** : 229-231
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). European advisory group on the expanded programme on immunization, Report on the 12th meeting, Copenhagen, 21 November 1996a.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Operational targets for EPI diseases, EUR/ICP/CMDS 01 01 14 rev. 1, 1996b
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). EPI Information System, WHO/EPI/CEIS/96.04. 1996c
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). European advisory group on the expanded programme on immunization. Report on the 13th meeting, Paris, 10-12 March 1997a
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). WHO regional office for Europe, CD News No. 18, 1998a
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Vaccins & vaccination dans le monde, GPV/VIN/98.02. 1998b
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). New vaccines : varicella. 14th meeting of the European advisory group on the expanded programme on immunization, CMDS 01 01 02/18, 1998c
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Health21 – the Health for all policy framework for the WHO European Region – 21 targets for the 21st century, EUR/RC48/100, 1998d

ORTQVIST A, HEDLUND J, BURMAN LA, ELBEL E, HOFER M et coll. Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998, **351** : 399-403

PELTOLA H, KELPI T, ANTILLA M. Rapid disappearance of *Haemophilus influenzae* type b meningitis after routine childhood immunisation with conjugate vaccines. *Lancet* 1992, **340** : 592-594

PELTOLA H, HEINONEN OP, VALLE M, PAUNIO M, VIRTANEN M et coll. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1397-1402

PLOTKIN SA, CADDOZ M. The acellular pertussis vaccine trials : an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997, **16** : 508-517

POLAND GA, JACOBSON RM, THAMPY AM, COLBOURNE SA, WOLLAN PC et coll. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997, **277** : 1156-1158

RAMSAY M, GAY N, MILLER E. The epidemiology of measles in England and Wales : rationale for the 1994 national vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994, **4** : R141-R146

RNSP (Réseau National de Santé Publique). Epidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes. *Bulletin Épidémiologique Annuel* 1997

ROBAIN M, REBIERE I et les biologistes du réseau RENARUB. Infections rubéoleuses confirmées au laboratoire chez la femme enceinte et le nouveau-né - France, année 1993. *Bull Épidémiol Hebd* 1995, **4** : 13-15

RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993, **22** : 1154-1158

ROMANUS V. La situation en Suède, 15 ans après la cessation de la vaccination BCG à la naissance. *Bulletin de l'Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires* 1990, **65** : 34-38

ROURE C. Résurgence de la diphtérie en Europe centrale et orientale. *La Lettre de l'Infectiologue* 1997, **12** : 307-308

SALMASO S, MASTRANTONIO P, WASSILAK SGF, GIULIANO M, ANEMONA A et coll. Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. *Vaccine* 1998, **13** : 1270-1275

SCHWOEBEL V, HUBERT B, GROSSET J. Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990. *Lancet* 1992, **340** : 611

SHAPIRO ED, BERG A, AUSTRIAN R, SCHROEDER D, PARCELLS V et coll. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991, **352** : 1453-1458

SIMONDON F, PREZIOSI MP, YAM A. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997, **15** : 1606-1612

SISK JE, MOSKOWITZ AJ, WHANG W, LIN JD, FEDSON DS et coll. Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997, **278** : 1333

SKB (Laboratoire SmithKline Beecham)/SOFRES. In : Observatoire de la vaccination contre l'hépatite B, le bilan au 31/12/97. SKB Eds, 1998

SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française). Conférence de consensus : prise en charge des infections à VZV. *Méd Mal Infect* 1998, **28**

TALA-HEIKKILÄ MM, TUOMINEN JE, TALA EO. Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157** : 1324-1327

TEARE EL, FAIRLEY CK, WHITE J, BEGG NT. Efficacy of Hib vaccine. *Lancet* 1994, **344** : 828-829

UICTMR/IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease). Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guérin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the IUATLD. *Tuberc Lung Dis* 1994, **75** : 79-80

VENTO S, GAROFANO T, RENZINI C, CAINELLI F, CASALI F et coll. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998, **338** : 286-290

VESIKARI T. Rotavirus vaccines against diarrhoeal disease. *Lancet* 1997, **350** : 1538-1541

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 Épidémiol Hebd* 1995, **15** : 65-66

WATSON BA, STARR SE. Varicella vaccine for healthy children. *Lancet* 1994, **343** : 928-929

WEST DJ, CALANDRA GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996, **14** : 1019-1027

WHARTON M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clinics N America* 1996, **10** : 571-581

WIRSING VON KONIG CH, POSTEL-MULTANI S, BOCK HK, SCHMIT HJ. Pertussis in adults : frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995, **346** : 1326-1329