

2

Vaccinations récentes - Couverture vaccinale

Parmi les vaccins récents mis sur le marché en France, certains font l'objet de recommandations dans le calendrier vaccinal, voire de campagnes nationales : vaccins contre l'hépatite B produits par génie génétique ; vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) ; vaccins triples contre rougeole-oreillons-rubéole ; vaccins pentavalents contre diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite-infections à Hib. D'autres sont utilisés dans des situations à risque bien définies : vaccins contre l'hépatite A ; vaccins antiméningococciques A + C. Quelques années après leur mise sur le marché, il est possible, sur la base d'enquêtes publiées, d'évaluer l'ampleur de leur utilisation par l'étude de la couverture vaccinale et de mesurer l'impact de leur efficacité en termes de santé publique (Bégué, 1998).

Hépatite B

L'hépatite B est une maladie cosmopolite inégalement distribuée dans le monde. On estime à 350 millions le nombre total de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB), et à 1 million le nombre de décès annuels causés par cette maladie. Suivant le taux de prévalence du portage de l'antigène HBs (AgHBs), on distingue des régions de faible endémie (taux inférieur à 2 % : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie), de moyenne endémie (taux de 2 % à 7 % : Europe de l'Est, Russie, Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Amérique du Sud), et de haute endémie (taux au moins égal à 8 % : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine). En France, le taux global du portage de l'AgHBs est de 0,2 % à 0,3 %. La surveillance de certaines populations directement accessibles fait état d'un taux de 0,1 % à 0,2 % chez les donneurs de sang, de 0,2 % chez les jeunes recrues du service national et de 0,7 % chez les femmes enceintes.

Parmi les différents modes de transmission du VHB, certains sont à présent mieux contrôlés : la transmission transfusionnelle est prévenue par le dépistage chez les donneurs de sang ; la transmission périnatale est limitée par la

recherche systématique de l'AgHBs chez les femmes enceintes – rendue obligatoire par le décret du 14 février 1992 –, et la sérovaccination des nouveau-nés de mère infectée. Les études récentes menées dans différents pays industrialisés montrent que les principaux facteurs de risque pour l'hépatite B sont, par ordre décroissant, l'activité sexuelle, l'usage de drogues par voie intraveineuse et la vie au contact d'un porteur du VHB. La transmission sexuelle, surtout, pérennise la circulation du virus, notamment parmi les adolescents et les jeunes adultes. Les données du réseau sentinelle français portant sur la période 1991-1996 indiquent que les modes de transmission répertoriés ne rendent pas compte de la totalité des cas, incitant à la promotion de la prévention, en particulier vaccinale permettant d'atteindre rapidement une couverture élevée (Massari et coll., 1998).

Indications de la vaccination contre l'hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B s'adresse d'abord aux personnes à risque : les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives (insuffisants rénaux, hémophiles, dialysés, candidats à une greffe d'organe...), les nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs, l'entourage familial et les partenaires sexuels des porteurs de l'AgHBs, les sujets ayant des partenaires sexuels multiples, les toxicomanes utilisant des drogues parentérales, les professionnels de santé, les voyageurs en zones de moyenne ou de forte endémie. Néanmoins la transmissibilité de l'hépatite B et les conséquences potentielles graves à plus ou moins long terme de la maladie (hépatite aiguë fulminante, cirrhose, hépatocarcinome) ont justifié des campagnes de vaccination généralisée.

Vaccins contre l'hépatite B

Les vaccins recombinants ont supplanté et remplacé les vaccins dérivés du plasma. Trois sont actuellement commercialisés en France, les vaccins GenHevac-B® (Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins) et Engerix-B® (SmithKline Beecham) mis sur le marché entre 1986 et 1988, et le vaccin HBvax DNA® (Merck) mis sur le marché en 1996.

L'immunogénicité chez l'adulte des vaccins recombinants contre l'hépatite B est évaluée en routine auprès de personnels de santé ; 90 % à 95 % des sujets développent une réponse protectrice après la 3^e injection. Il existe des sujets non répondeurs ou mauvais répondeurs dont la proportion varie de 4 % à 20 % suivant les enquêtes. Trois facteurs sont significativement associés à des titres d'anticorps anti-HBs faibles : l'âge (supérieur à 40 ans), le tabagisme (supérieur à 10 cigarettes par jour) et l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 110) (Bock et coll., 1996).

10 L'immunogénicité des trois vaccins contre l'hépatite B, disponibles en France, permet de vacciner les individus jeunes et en bonne santé avec des

formulations moins concentrées (10, voire 5 µg d'AgHBs) en suivant des schémas simplifiés en trois doses (M0, M1, M6) au lieu de quatre (M0, M1, M2, M12).

La dose vaccinale à administrer à l'enfant reste un sujet de controverse : un essai comparatif a été réalisé avec deux formulations (5 et 10 µg) du vaccin recombinant Engerix-B®. Les deux dosages donnent des taux de séroconversion semblables, mais les titres moyens d'anticorps sont significativement plus élevés avec 10 µg (1641 mUI/ml) qu'avec 5 µg (880 mUI/ml), pour une tolérance identique (Goldfarb et coll., 1996a et b).

Une étude de cohorte chez des enfants vaccinés suivant différents schémas montre que la diminution du taux d'anticorps anti-HBs au-dessous du niveau minimum protecteur (10 mUI/ml) ne doit pas être considérée comme une perte d'immunité. En effet, une injection de rappel entraîne une production immédiate d'anticorps, preuve d'une solide mémoire immunitaire. Il ne semble donc pas indispensable d'effectuer des rappels systématiques chez des enfants correctement primovaccinés (Da Villa et coll., 1997). De même, le suivi à 10 ans des enfants vaccinés à la naissance ne révèle aucun avantage de l'administration d'un rappel de vaccin à 5 ans (Resti et coll., 1997).

La sérovaccination à la naissance des enfants de mère infectée par le VHB est une mesure dont l'efficacité n'est pas totale : 10 à 15 % des nouveau-nés de mère positive pour l'AgHBs et l'AgHBe sont infectés. L'étude de Lazizi et coll. (1997) rapporte que sur 34 nouveau-nés non répondeurs à la vaccination, 28 ont de l'ADN du VHB détecté par PCR (*Polymerase chain reaction*) dans les cellules sanguines mononucléées. Un an plus tard, il reste 5 enfants non répondeurs sur les 14 enfants suivis, les 9 autres ayant développé une faible réponse anti-HBs et éliminé l'AgHBs. Cette tolérance immunitaire, induite par de faibles doses d'ADN VHB transmises *in utero*, n'est dirigée que vis-à-vis de l'AgHBs. A ce stade, la sérovaccination semble encore pouvoir prévenir l'entrée du VHB dans l'hépatocyte.

La vaccination des toxicomanes utilisant des drogues intraveineuses est efficace ; les taux de séroconversion après trois doses de 20 µg de vaccin Engerix-B sont identiques à ceux observés dans une population témoin, mais les titres moyens d'anticorps anti-HBs sont plus faibles (Lugoboni et coll., 1997).

Un essai vaccinal contre l'hépatite B a été réalisé chez 71 patients diabétiques. Deux vaccins recombinants sont comparés, le vaccin Engerix-B et le vaccin GenHevac-B, administrés suivant un schéma M0, M1, M2, M12. Un taux de séroconversion supérieur à 90 % est observé à M13, avec des titres plus élevés chez les patients diabétiques insulino-dépendants que chez les non insulino-dépendants. La présence de l'antigène pré-S2 dans le vaccin GenHevac-B ne semble pas conférer un avantage évident. Il est donc possible de vacciner efficacement les patients diabétiques, en effectuant si nécessaire une injection supplémentaire à M4 (Douvin et coll., 1997).

Stratégies vaccinales contre l'hépatite B

Aux Etats-Unis, une stratégie vaccinale limitée aux individus à risque a échoué puisque 30 % à 40 % des nouveaux cas d'hépatite B notifiés dans les années quatre-vingt n'appartenaient à aucun groupe à risque et que l'incidence globale de la maladie continuait de progresser.

L'OMS a recommandé la mise en place de plans de vaccination contre l'hépatite B avant 1995 dans les pays de forte endémie et avant 1997 dans les pays de faible endémie.

Après les Etats-Unis, le Canada et l'Italie, la France a mis en application un programme national d'immunisation contre l'hépatite B en 1994. En plus des individus à risque, il consistait en une vaccination systématique des nourrissons associée pendant 10 à 12 ans à une vaccination systématique des adolescents avant l'âge de 12 ans. Ce programme devait réduire de plus de 90 % l'incidence de l'hépatite B au cours des vingt prochaines années et permettre d'envisager son éradication. Mais le 1^{er} octobre 1998, en l'absence de données démontrant avec certitude l'absence de lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'atteintes démyélinisantes, le Secrétaire d'Etat à la santé a décidé de suspendre le programme de vaccination systématique des préadolescents en milieu scolaire (DGS, 1998).

Couverture vaccinale

En France, d'après une enquête SOFRES commanditée par SmithKline Beecham, 21 millions de personnes étaient vaccinées contre l'hépatite B au 31 décembre 1997 ; l'estimation établie par l'Agence du Médicament au 1^{er} octobre 1998 est de 26 millions. La couverture vaccinale est proche de 75 % parmi les élèves entrant en classe de 6^e. Chez les nourrissons, elle reste aux environs de 30 % à l'âge de 2 ans, le risque d'infection par le VHB avant l'adolescence n'étant pas perçu par les parents et les pédiatres.

Une étude sur l'adhésion au programme de vaccination contre l'hépatite B montre que les individus ayant un faible niveau d'instruction sont plus enclins à ne pas se présenter pour la deuxième injection de vaccin, mais qu'ils réagissent de façon très positive aux rappels téléphoniques (Sellors et coll., 1997).

Efficacité

Un programme de vaccination universelle des nourrissons ayant été mis en œuvre dans 70 pays, nombreuses sont les enquêtes qui démontrent l'efficacité épidémiologique de cette vaccination. A Taiwan, le taux de portage du VHB chez les enfants de moins de 12 ans est passé de 9,8 % en 1984 à 1,3 % en 1994 (Chen et coll., 1996). A Afragola (Italie du Sud) après 5 années de vaccination, la prévalence de l'AgHBs chez les garçons de 5 à 10 ans a diminué de 11,9 % en 1978 à 1,6 % en 1989. Elle a également diminué chez les individus non vaccinés de cette communauté de 13,4 % en 1978 à 7,3 %

en 1989, suggérant que la réduction de prévalence du portage de VHB a entraîné une baisse de la transmission (Blumberg, 1997). L'efficacité des campagnes de vaccination apparaît surtout dans la diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire constatée après 10 années seulement à Taiwan et en Corée ; cet effet ne se limitant pas à la population vaccinée (Blumberg, 1997 ; Chang et coll., 1997).

L'efficacité de la vaccination des nouveau-nés de mère infectée par le VHB est proche de 90 %. Parmi les causes d'échec, des mutants d'échappement ont été décrits en Italie, au Japon, à Singapour, en Gambie et en Chine. Il s'agit principalement d'un virus muté dans le déterminant « a » du gène S, avec une substitution glycine-arginine au codon 145. Une enquête chinoise attribue à ce mutant un rôle mineur (1 cas sur 24 échecs) et observe qu'il est instable en l'absence de pression de sélection (He et coll., 1998).

Dans l'armée française, les séjours à l'étranger constituant le principal risque identifié, la vaccination a été rendue systématique depuis 1991 pour les militaires appelés à servir outre-mer. Ceci a entraîné une diminution de plus de 80 % du taux d'incidence global de l'hépatite B dans les armées.

En résumé, le programme de vaccination de masse contre l'hépatite B permet d'envisager l'arrêt de la transmission du VHB, première et nécessaire étape vers une future éradication de l'hépatite B. Une surveillance épidémiologique est nécessaire pour évaluer l'efficacité du programme et pour identifier les facteurs qui le freinent :

- facteurs médiatiques (mode de diffusion des décisions des autorités de santé publique, campagnes menées par les organisations antivaccinales) ;
- facteurs socio-économiques (difficultés d'intégration du vaccin contre l'hépatite B dans le Programme élargi de vaccination (PEV de l'OMS, groupes de populations réservoirs de virus non atteints par les campagnes de vaccination) ;
- facteurs moléculaires (mutations du gène S de VHB).

Infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib)

Haemophilus influenzae est un petit bacille Gram négatif qui fait partie de la flore commensale de l'oropharynx : un portage existe chez 75 % des jeunes enfants et 35 % des adultes. Environ 5 % des souches (dites typables) possèdent une capsule polysaccharidique permettant de distinguer 6 sérotypes (a à f). Ces souches capsulées sont plus virulentes, parmi elles les souches du type b (Hib) sont responsables de plus de 95 % des infections invasives.

H. influenzae peut provoquer des infections graves chez l'enfant ainsi que chez l'adulte. Chez l'enfant, Hib est presque toujours à l'origine des infections aiguës graves : il était l'agent principal des méningites purulentes chez l'enfant de moins de 5 ans avant la vaccination. Hib était aussi responsable d'autres

infections systémiques (épiglottites, arthrites, cellulites, péricardites). Les infections aiguës sans bactériémie, généralement dues à des souches non capsulées, affectent la sphère ORL et les voies aériennes. Chez l'adulte, les infections avec bactériémie sont plus rares et surviennent sur terrain prédisposé. Les méningites, souvent dues à des souches non capsulées, représentent moins de 10 % des méningites purulentes de l'adulte. Les surinfections respiratoires sont plus fréquentes, et généralement dues à des souches non capsulées.

L'acquisition de résistances aux antibiotiques par *H. influenzae* a été détectée en 1973 avec l'apparition de souches produisant une β -lactamase. Par la suite, la prévalence de ces souches n'a cessé de progresser. Les résistances acquises aux β -lactamines, aux cyclines et aux aminosides sont plus fréquentes parmi les souches de Hib que parmi les souches non capsulées. La fréquence de la résistance à l'ampicilline parmi les souches isolées en France lors de méningites, inférieure à 25 % jusqu'en 1985, a dépassé 50 % à partir de 1987.

Indications de la vaccination contre les infections à Hib

L'incidence de la méningite à Hib est maximum entre 3 mois et 3 ans avec un pic entre 6 et 18 mois. La vaccination est donc recommandée à partir de 2 mois.

Les enfants drépanocytaires encourent un risque d'infection par Hib 2 à 3 fois supérieur aux enfants sains, avant l'âge de 5 ans. Une injection unique de rattrapage peut être utilement proposée aux enfants non antérieurement vaccinés (Goldblatt et coll., 1996).

Le risque d'infection invasive par Hib serait 10 fois plus élevé chez l'adulte âgé. Toutefois, faute de données sur les facteurs de risque, on ignore quel serait le rapport coût-bénéfice d'une vaccination dans cette tranche d'âge (Kantor et coll., 1997).

Vaccins contre les infections à Hib

Le polysaccharide de type b, ou polyribosyl ribitol phosphate (PRP) est immunogène ; le rôle protecteur des anticorps anti-PRP a été montré dès 1971. Le PRP a été purifié pour l'obtention d'un vaccin qui a été largement utilisé en Finlande et aux USA à partir de 1974. Les études conduites par Peltola et coll. en 1977 ont montré que la concentration sérique d'anticorps anti-PRP considérée comme protectrice après vaccination est de 1 μ g/ml. Mais l'immunogénicité de ces vaccins, caractéristique des antigènes thymo-indépendants, variait avec l'âge des enfants : de 90 % entre 24 et 71 mois, elle s'abaissait à 75 % entre 18 et 22 mois et à 45 % entre 12 et 17 mois. Cette réponse immunitaire était corrélée à une absence d'efficacité clinique entre 3 et 17 mois, c'est-à-dire dans la tranche d'âge la plus exposée au risque de méningite à Hib.

Un progrès considérable a été réalisé par le couplage du PRP à une protéine, anatoxine tétanique (PRP-T) ou diphtérique (PRP-D), toxine diphtérique mutante non toxique (HbOC) ou protéine de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* (PRP-OMP). Ces nouveaux vaccins conjugués, suscitant une réponse immunitaire thymo-dépendante, se sont avérés très immunogènes chez l'enfant et chez le nourrisson. Ils pouvaient être utilisés dès le troisième mois, en relais de la protection passive conférée par les anticorps maternels.

Les vaccins conjugués doivent pouvoir être combinés aux autres valences utilisées chez le jeune enfant. Ainsi, une formulation liquide du vaccin conjugué PRP-OMP (Merck) titrant 7,5 µg de PRP s'avère aussi immunogène et aussi bien tolérée que la formulation lyophilisée titrant 15 µg de PRP (Pedvax-HIB®) actuellement commercialisée aux USA (Mendelman et coll., 1997).

Une étude canadienne réalisée auprès de 319 enfants montre que l'efficacité de l'injection de rappel à l'âge de 18 mois n'est pas altérée par l'utilisation d'un vaccin conjugué différent de celui qui a été utilisé pour la primovaccination à 2, 4 et 6 mois (Scheifele et coll., 1996). Un essai vaccinal réalisé dans une population de 77 enfants drépanocytaires de plus de 2 ans montre qu'une injection unique de vaccin PRP-T est très immunogène, surtout chez les hétérozygotes : les taux d'anticorps obtenus sont équivalents à ceux que l'on obtient chez les enfants sains (Goldblatt et coll., 1996).

Une étude de phase I comparant l'immunogénicité et la tolérance de deux vaccins conjugués (PRP-OMP et HbOC) chez 30 adultes âgés de 69 à 84 ans montre des réponses importantes avec des titres moyens d'anticorps de 35,5 et 50,1 µg/ml respectivement, et une bonne tolérance (Kantor et coll., 1997).

Stratégie vaccinale contre les infections à Hib

Il s'agit d'une vaccination universelle dont l'objectif ne se limite pas à une protection individuelle, mais vise à éradiquer le portage et la transmission du Hib.

Actuellement, un rappel est effectué à 18 mois en complément de la primovaccination du petit enfant. Une étude canadienne montre que 35 % des enfants primovaccinés par un vaccin PRP-T et 47 % des enfants primovaccinés par un vaccin HbOC ont des taux résiduels d'anticorps anti-PRP inférieurs à 0,06 µg/ml, c'est-à-dire au seuil de détection (Scheifele et coll., 1996). Néanmoins, ces faibles niveaux d'anticorps ne reflètent pas obligatoirement une perte de l'immunité, en effet une publication de Booy et coll. (1997) montre que le taux de protection clinique est voisin de 95 % trois ans après la primovaccination.

Couverture vaccinale

Elle est en progression, mais on ne dispose pas de données nationales. En Corse, elle est égale à 80,6 % à l'âge de 2 ans.

Efficacité

Un grand nombre de publications mettent l'accent sur la raréfaction, voire la disparition, des infections à Hib consécutive à l'utilisation des vaccins conjugués. Certaines études montrent que l'impact de la vaccination sur la population non vaccinée semble lié à un effet indirect de réduction du portage nasopharyngé de Hib (Barbour, 1996 ; Reinert et coll., 1997 ; Peltola, 1998 ; Wenger, 1998).

Une étude française réalisée dans le département du Val-de-Marne de 1991 à 1993 après vaccination de 22 443 enfants de moins de 5 ans par le PRP-T montre une diminution de l'incidence des infections à Hib plus importante que ce que pouvait laisser prévoir la couverture vaccinale obtenue (Boucher et coll., 1996). L'impact de la vaccination en France est fortement perçu par le Centre national de référence pour *H. influenzae* qui note une décroissance importante de la proportion des souches de Hib sur l'ensemble des souches transmises : 12,8 % en 1993, 4,9 % en 1994 et 2,9 % en 1995 (Dabernat et Delmas, 1996).

En Angleterre, une diminution de plus de 90 % des infections invasives à Hib a été constatée dans les deux premières années de vaccination des nourrissons (Booy et Kroll, 1997). En Suède, l'introduction de la vaccination en 1992 a entraîné une diminution de 92 % des cas de méningite et de 83 % des cas de bactériémie les enfants de moins de 5 ans (Garpenholt et coll., 1996).

En Suisse, l'incidence des épiglottites à Hib avant l'âge de 5 ans a diminué de 80 % après les trois premières années d'utilisation du vaccin (Mühlemann et coll., 1996).

Aux Etats-Unis, les hospitalisations en pédiatrie pour infections à Hib diminuent de manière significative dans l'Etat de New York (Liptak et coll., 1997). Les infections ostéo-articulaires de l'enfant attribuables à Hib ont quasiment disparu : à Nashville, 16 cas sur 79 étaient dus au Hib avant la vaccination, contre 1 cas sur 86 depuis son introduction (Bowerman et coll., 1997).

En Australie, la description de 2 cas d'infection bactériémique à Hib d'évolution fatale survenus chez des pensionnaires d'un établissement de long séjour âgées de 71 et 80 ans, soulève la question de l'impact de la vaccination des enfants sur le portage de Hib dans la communauté. La diminution du portage de Hib dans les populations enfantines ne semble pas s'accompagner d'une régression des cas d'infection invasive à Hib chez les adultes âgés et/ou immunodéprimés (Heath et coll., 1997).

En résumé, des efforts sont encore à accomplir pour réaliser comme en Finlande une couverture vaccinale supérieure à 95 % à l'âge de 2 ans nécessaire pour éliminer la méningite à Hib. Il faut aussi maintenir une surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, d'autres souches capsulées pourraient prendre le relai des souches de type b ; les souches de type f par exemple, loin derrière le type b en termes de fréquence, occupent la seconde position.

Rougeole, rubéole, oreillons

La rougeole est une des maladies infectieuses et contagieuses de l'enfant les plus redoutables. L'incidence mondiale annuelle est estimée par l'OMS à 50 millions de cas, à l'origine de 1,5 millions de décès. La gravité est le fait de complications respiratoires, neurologiques ou métaboliques, ces dernières étant très fréquentes dans les pays en développement. Depuis 1980, les complications neurologiques (encéphalites aiguës et panencéphalites sclérosantes subaiguës) font l'objet d'une surveillance en France par le réseau RENA-ROUG. Le premier vaccin utilisé en France est le vaccin Rouvax® (Mérieux), vaccin vivant atténué développé à partir de la souche Schwartz et mis sur le marché en 1966. La couverture vaccinale a lentement progressé pour atteindre 84 % à l'âge de 2 ans en 1996, mais avec d'importantes variations régionales.

La rubéole est une maladie virale contagieuse commune chez l'enfant entre 3 et 10 ans. Souvent asymptomatique et généralement bénigne, ses complications articulaires, hématologiques ou neurologiques sont rares et sa mortalité presque nulle. La gravité potentielle de la rubéole au cours de la grossesse est connue depuis un demi-siècle. Le risque d'atteinte fœtale et de syndrome malformatif a focalisé l'attention des infectiologues sur les infections et les réinfections rubéoliques de la femme enceinte. Au cours des années soixante-dix, une politique vaccinale spécifiquement orientée vers les jeunes filles prépubères a été adoptée. Le vaccin utilisé en France est un vaccin vivant atténué préparé à partir de la souche Vistar RA 27/3 et commercialisé sous le nom de Rudivax® (Mérieux).

Les oreillons sont une infection virale contagieuse dont l'expression clinique la plus fréquente est la parotidite, mais qui reste inapparente dans 30 % des cas. En France, elle atteint l'adulte dans 20 % des cas. Les principales complications sont neurologiques, à type de surdité transitoire ou de méningite ourlienne (3/1 000), et glandulaires (pancréatites, ovarites, orchites). Le vaccin Imovax Oreillons® (Mérieux) commercialisé depuis 1983 en France est dérivé de la souche Urabe. La fréquence des méningites aseptiques après vaccination antiourlienne par la souche Urabe AM9 a été étudiée rétrospectivement : sur une période de 9 ans, 54 cas ont été rapportés, tous d'évolution favorable, soit 0,82 pour 100 000 doses vaccinales. Une équipe canadienne a montré que la survenue de ces méningites postvaccinales était liée à une mutation réverse dans le gène codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase, la préparation vaccinale étant un mélange de la souche virale sauvage et de la souche atténuée (Brown et coll., 1996). La fréquence des méningites ourliennes étant très largement supérieure à celle des méningites postvaccinales, le rapport bénéfice-risque de cette vaccination reste favorable. Dans les nouveaux vaccins triples (rougeole-rubéole-oreillons), le remplacement de la souche Urabe par la souche Jeryl Lynn, réputée mieux tolérée, reste à évaluer sur le plan des réactions méningées (Autret et coll., 1996).

La première formulation vaccinale combinée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons a été mise sur le marché en 1985 sous le nom de ROR® (Mérieux), suscitant des campagnes nationales d'incitation à la vaccination des enfants des deux sexes, renforcées en 1989. En 1994 une nouvelle formulation a été réalisée, dans laquelle la souche rougeole Schwartz a été remplacée par la souche Edmonston 749 D, et la souche oreillons Urabe a été remplacée par la souche Jeryl Lynn : vaccins ROR Vax® (Pasteur Mérieux MSD) et IMMU-ORR® (Inava).

Indications de la vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

A quel âge vacciner les enfants contre la rougeole ? Ceux qui sont nés de mère ayant eu la rougeole gardent des anticorps maternels détectables pendant plus de 8 mois et répondent mieux à une vaccination faite à 15 mois qu'à 12 mois. Ceux qui sont nés de mère vaccinée contre la rougeole perdent leurs anticorps maternels plus tôt et répondent mieux à une vaccination faite à 12 mois. L'évolution de l'épidémiologie de la rougeole dans les pays ayant mis en œuvre des programmes nationaux de vaccination permet d'opter pour le second schéma (De Serres et coll., 1997). En Turquie, Evliyaoglu et coll. (1996) observent seulement 80 % de séroconversions chez des enfants vaccinés à l'âge de 9 mois, et attribuent cet échec à l'effet inhibiteur des anticorps maternels persistant jusqu'à 12 mois. L'efficacité de la vaccination des enfants contre la rougeole n'est pas diminuée lorsque le vaccin est administré pendant la saison des infections virales respiratoires (novembre-mars) ; ce n'est donc pas un motif valable pour différer cette vaccination (Edmonson et coll., 1996). Les infections non fébriles des voies aériennes supérieures ne doivent pas contre-indiquer l'injection de vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons ; les taux de séroconversion et les titres moyens d'anticorps n'étant pas diminués (Cilla et coll., 1996).

Stratégies vaccinales contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

L'utilisation de vaccins rougeoleux de titres élevés ($> 4,7 \log_{10}$ Unités formant plaque) avait été recommandée par l'OMS dans le Programme élargi de vaccination (PEV) des pays où l'incidence de la maladie était importante avant l'âge de 9 mois, principalement en Afrique ; des taux de séroconversion élevés étaient ainsi obtenus chez les enfants de 4 à 6 mois. Mais des enquêtes effectuées en Guinée-Bissau, en Gambie, au Sénégal et à Haïti ayant montré une surmortalité chez ces enfants par rapport à ceux qui avaient reçu le vaccin standard, l'OMS a décidé de mettre fin à l'utilisation des vaccins de titre élevé (Knudsen et coll., 1996). Cet effet pourrait être lié à l'immunosuppression transitoire induite par le vaccin rougeoleux. En effet, l'étude de l'immunité cellulaire chez l'enfant de 1 an primovacciné montre que la capacité de production des cytokines et la transformation lymphoblastique en présence

d'hémagglutinine sont diminuées au bout de 3 semaines et se normalisent 2 semaines plus tard (Pabst et coll., 1997).

Quatre à 11 ans après une primovaccination antirougeoleuse, près de 20 % des enfants sont séronégatifs. Après revaccination, le taux de séropositivité globale est de 98 % (Poland et coll., 1997). Les résultats d'autres études justifient l'administration d'une seconde dose vaccinale à l'entrée à l'école. L'une d'elles a été réalisée en Australie, pour éviter la lourde morbidité liée aux épidémies scolaires dans la tranche d'âge de 10 à 16 ans (Jeremijenko et coll., 1996). Au Canada, afin de prévenir les échecs primaires (absence de séroconversion) et secondaires (perte de l'immunité) de la vaccination antirougeoleuse (Sutcliffe et Rea, 1996), une stratégie vaccinale à 2 doses, la première entre 12 et 15 mois, la seconde entre 4 et 6 ans ou entre 11 et 12 ans, est adoptée. L'objectif est d'élever la couverture vaccinale au-dessus de 98 % pour prévenir toute épidémie et éliminer la maladie en l'an 2000 (Furesz, 1996). Au Japon, des échecs secondaires de la vaccination antirougeoleuse sont décrits chez des enfants 2 à 12 ans après leur immunisation, témoignant d'une perte de la mémoire immunitaire des cellules B en l'absence de stimulation antigénique (Hirose et coll., 1997).

La seconde dose de vaccin triple rougeole-rubéole-oreillons doit-elle être administrée entre 11 et 13 ans, ou plus tôt entre 4 et 6 ans ? La persistance des anticorps contre la rougeole et les oreillons, après la primovaccination faite dès 15 mois, est équivalente dans les deux groupes d'âges alors que les taux de séropositivité contre la rubéole déclinent de 90 % entre 4 et 6 ans à 67 % entre 11 et 13 ans. Après revaccination, on observe 100 % de séropositivité vis-à-vis des trois antigènes (Johnson et coll., 1996). Une revaccination précoce, entre 4 et 6 ans, peut sembler préférable à condition que l'immunité antirubéoleuse persiste jusqu'à l'âge adulte.

Couverture vaccinale

Quelle est la meilleure technique pour déterminer le statut immunitaire d'un individu vis-à-vis de la rougeole ? Le test ELISA IgG et l'inhibition de l'hémagglutination manquent de sensibilité pour les réactivités résiduelles et sont faiblement corrélés, probablement du fait qu'ils détectent des anticorps dirigés contre des épitopes différents (Duvdevani et coll., 1996).

En France, la campagne nationale de vaccination rougeole-rubéole-oreillons de 1989-1990 a entraîné une importante amélioration de la couverture vaccinale sans atteindre pleinement son objectif fixé à 90 % chez les enfants de 24 mois en 1992 (Chauvin et Valleron, 1999). Des enquêtes réalisées localement sur les livrets de santé montrent que la couverture vaccinale est encore insuffisante : dans le département de la Gironde par exemple (Le Louarn-Dillmann et coll., 1997), la couverture vaccinale contre la rougeole a augmenté de 30 % à 67 % entre 1988 et 1992 pour les enfants de 2 ans et les cas de rougeole se sont déplacés vers les enfants plus jeunes ou plus âgés. Dans le

département d'Indre-et-Loire (Calvet et coll., 1996), la couverture vaccinale contre la rubéole des élèves de 6^e en 1993-1994 était de 46,4 % (62,2 % chez les filles et 30,5 % chez les garçons).

Efficacité

A Taiwan, l'efficacité d'un programme national de revaccination des enfants scolarisés contre rougeole-rubéole-oreillons est confirmée par une étude séro-épidémiologique des anticorps antirougeole (Chiu et coll., 1997).

En Norvège, les jeunes gens effectuant le service militaire ont pu bénéficier de la vaccination systématique contre la rougeole qui avait été introduite pour les enfants en 1969 et suivie de l'instauration en 1983 d'une seconde dose à 12-13 ans. Toutefois, le taux de prévalence des anticorps antirougeole, de 92,3 % à l'âge de 20 ans, reste insuffisant pour prévenir les épidémies observées dans les collectivités d'adultes jeunes (Flugsrud et coll., 1997).

En Finlande, un programme national de vaccination triple contre rougeole-rubéole-oreillons, comportant une première dose à 14-18 mois et une seconde à 6 ans, a été mis en place en 1982. La revaccination des filles entre 11 et 13 ans était maintenue. Ces mesures étaient complétées par la vaccination sélective des recrues militaires de sexe masculin en 1986, des élèves des écoles d'infirmières en 1987 et par l'élargissement aux garçons de la revaccination entre 11 et 13 ans. Dès 1992, les taux de séropositivité étaient de 92 % à 100 % chez les enfants des deux sexes entre 2 et 15 ans, mais restaient faibles chez les garçons de 16 à 19 ans. Aucun cas de rubéole congénitale n'a été notifié depuis 1986. A partir de 1993, la rougeole, la rubéole et les oreillons ont pratiquement disparu de Finlande (Ukkonen, 1996).

En France, de nombreuses flambées épidémiques de rubéole dans la collectivité militaire sont constatées depuis 1993. Cette tendance révèle un déplacement du réservoir de virus sauvages vers une population non immunisée d'adolescents et d'adultes masculins, conséquence des campagnes de vaccination contre la rubéole menées depuis dix ans. Cette situation transitoire, dite « période post-lune de miel », devrait durer encore 10 à 15 ans, tant que les bénéficiaires d'une seconde injection de vaccin rougeole-oreillons-rubéole n'auront pas atteint l'âge adulte. Pendant cette période, le système de surveillance épidémiologique hebdomadaire des armées aura valeur d'observatoire national pour la rubéole avec l'avantage de fournir des informations spécifiques en temps réel, permettant de développer une stratégie interventionnelle visant à circonscrire rapidement les foyers épidémiques (Buisson et coll., 1996).

La tendance au déplacement du réservoir de virus de l'enfance vers l'âge adulte s'affirme clairement dans la rubéole, plus modérément dans la rougeole et dans les oreillons. Elle résulte de campagnes de vaccination dont l'impact a été suffisant pour diminuer significativement la transmission des virus avant l'âge de 5 ans, mais qui n'ont pas été assez complètes pour en supprimer le réservoir. La couverture vaccinale doit être améliorée par l'administration

d'une deuxième dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole avant l'âge de 6 ans pour mettre fin à ce paradoxe apparent.

Hépatite A

Depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, les progrès de l'hygiène publique en matière d'assainissement (tout-à-l'égout, stations d'épuration) et de fourniture d'eau potable ont entraîné un recul spectaculaire de toutes les maladies à transmission féco-orales et, en particulier, de l'hépatite A. Les contacts avec le virus de l'hépatite A (VHA) deviennent de plus en plus rares et de plus en plus tardifs alors que l'immunité naturelle des populations décroît progressivement. Ainsi, le taux de prévalence des anticorps anti-VHA chez les jeunes Français appelés sous les drapeaux a-t-il diminué de 50 % en 1978 à 10 % en 1997.

Plus ou moins engagés dans cette tendance séculaire, les pays européens ont un niveau d'endémicité variable décrivant un gradient nord-sud à partir des pays scandinaves (niveau faible) jusqu'au Portugal et à l'Italie du Sud (niveau intermédiaire). La France se situe actuellement à mi-chemin (niveau modéré) avec un taux d'incidence des formes symptomatiques de l'hépatite A entre 20 et 30 pour 100 000. La fréquence et l'importance des épidémies sont fonction du niveau d'endémicité (tableau 2.I).

Tableau 2.I : Aspects épidémiologiques de l'hépatite A.

Niveau de l'endémie	Taux d'immunité anti-VHA à 20 ans	Taux d'incidence (pour 100 000)	Epidémies d'hépatites A
Elevé	70 à 100 %	500 à 1 000	Rares, sauf apport de sujets neufs
Intermédiaire	20 à 50 %	50 à 200	Fréquentes et massives
Modéré	5 à 15 %	20 à 30	Occasionnelles, en petits foyers
Faible	< 5 %	< 10	Inexistantes

Faute de système de surveillance nationale, les études épidémiologiques françaises concernant l'hépatite A sont rares. Le rôle des crèches en tant que foyers de dissémination du VHA est décrit dans différentes enquêtes américaines. L'épidémie observée dans une crèche de la région parisienne en 1994 est une « première française » qui doit attirer l'attention sur un mode de transmission occulte du VHA parmi les jeunes enfants vivant en collectivité (Severo et coll., 1997). La réceptivité des individus à l'infection par le VHA

et l'incidence des formes graves (0,5 % pour l'ensemble des âges) s'étendent vers l'âge adulte, le taux de létalité atteignant 25 pour 1 000 après 50 ans (Lemon, 1997). Néanmoins les infections de l'enfant par le VHA peuvent avoir une évolution fulminante (Durand et coll., 1996).

Indications de la vaccination contre l'hépatite A

Actuellement la vaccination contre l'hépatite A s'adresse aux voyageurs (adultes et enfants de plus de 1 an) se rendant en région de forte endémicité, aux personnels exposés aux contaminations par leur activité professionnelle (dans les hôpitaux, les crèches, les institutions pour handicapés, les laboratoires, les stations d'épuration et les égouts), par leur comportement (usage de drogues par voie intraveineuse, pratiques sexuelles), en raison de risques particuliers (hémophiles, polytransfusés). Il faut ajouter à cette liste les employés de l'industrie alimentaire et des services de restauration, qui ne sont pas spécifiquement exposés, mais qui peuvent être à l'origine de foyers épidémiques (CDC, 1996).

Chez les enfants, une solide immunisation naturelle, acquise à la faveur d'une affection bénigne, sinon asymptomatique, est apparue jusqu'à présent préférable à une vaccination dont l'efficacité et la tolérance n'étaient que partiellement documentées. Cependant, l'hépatite A occupe une place importante dans l'étiologie des hépatites fulminantes, même chez l'enfant dès l'âge de 2 ans (Massada et coll., 1993). Bien que ces formes soient rares, leur fréquence étant généralement estimée à 1/1 000 (Lacaille, 1996), elles sont grevées d'une lourde mortalité. Ainsi, lors de l'épidémie d'hépatites A qui a touché la Polynésie française en 1995-1996, quatre formes fulminantes ont été observées chez de jeunes enfants, dont deux d'évolution mortelle (Goullin et coll., 1999). De plus, la vaccination des enfants a un impact indirect sur la circulation du VHA dans la population et la contamination des personnes adultes, ce qui a été bien démontré lors d'épidémies communautaires (Lévy et coll., 1998, Craig et coll., 1998)

S'il est difficile d'établir une liste exhaustive des individus à risque d'hépatite A, il peut être plus judicieux d'identifier ceux chez qui l'infection par le VHA peut avoir des conséquences graves pour eux-mêmes ou pour la collectivité. Une étude italienne (Vento et coll., 1998) rapporte le suivi clinique et biologique de 163 patients atteints d'hépatite B chronique et de 432 patients atteints d'hépatite C chronique ; ces patients ont été testés tous les 4 mois pour les IgG et IgM anti-VHA, de 1990 à 1997, révélant 27 infections par le VHA. Sur 10 infections survenues chez les porteurs du VHB, un cas de cholestase importante a été noté ; sur 17 infections survenues chez les porteurs de VHC, 7 cas d'hépatites fulminantes ont été observés, dont un fatal. Les auteurs recommandent de vacciner les porteurs chroniques du VHC contre l'hépatite A.

Vaccins contre l'hépatite A

Le vaccin Havrix® (SmithKline Beecham) est un vaccin entier, conventionnel, comparable au vaccin polio injectable, préparé à partir de la souche HM175 adaptée sur cellules diploïdes humaines MRC-5, inactivée par le formol et adsorbée sur hydroxyde d'aluminium. La première formulation adulte contenait 720 unités ELISA par dose injectable et était administrée selon un schéma M0, M1, M6. Elle a été remplacée par deux formulations, un vaccin pour adultes contenant 1 440 unités ELISA par dose et un vaccin pour nourrissons et enfants contenant 720 unités par dose, ces deux vaccins étant administrables selon un schéma à deux injections séparées de 6 à 12 mois ; l'autre formulation pour enfants, titrant 360 unités (Havrix®360) et nécessitant 3 injections, est appelée à disparaître. L'immunogénicité et la tolérance des vaccins Havrix® a été documentée par de nombreuses études cliniques. Comme il s'agit du premier vaccin mis sur le marché, on dispose aujourd'hui d'un recul suffisant pour mieux apprécier la durée de protection par des études effectuées après cinq ans (Maiwald et coll., 1997 ; Totos et coll., 1997) et après 7 ans (Wiedermann et coll., 1997). La cinétique des anticorps, décrite par les modèles mathématiques, est inexacte : après la phase d'ascension et le plateau qui suivent l'injection de rappel, une décroissance est observée, rapide pendant les premiers mois, puis lente au bout d'une année. Les auteurs concluent à la persistance d'anticorps à un taux réputé protecteur, c'est-à-dire supérieur ou égal à 20 mUI/ml, pendant 15 ans (Maiwald et coll., 1997), plus de 20 ans (Totos et coll., 1997), 24 à 47 ans (Wiedermann et coll., 1997).

Le vaccin Avaxim® (Pasteur Mérieux MSD) est aussi un vaccin entier inactivé préparé à partir de la souche GBM cultivée sur cellules MRC-5. Il contient 160 unités antigéniques par dose de 0,5 ml. Il est inactivé par le formol et adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. Plus de 90 % des individus vaccinés ont un titre d'anticorps protecteur 14 jours après l'injection, la proportion atteint 100 % après un mois (Vidor et coll., 1996). Des études comparatives avec le vaccin Havrix®720 (actuellement remplacé par le vaccin Havrix®1440) montrent que le vaccin Avaxim® suscite une apparition plus précoce d'anticorps neutralisants à des titres plus élevés (Flehmig et coll., 1997 ; Goilav et coll., 1997). Il semble par ailleurs plus immunogène et mieux toléré que le vaccin Havrix®1440 (Zuckerman et coll., 1997).

Le troisième vaccin inactivé contre l'hépatite A, le VAQTA® (Merck), développé à partir de la souche CR326F adaptée sur cellules MRC-5, confère une immunité protectrice de 100 % dès le 21^e jour suivant une injection unique.

Le vaccin liposomal IRIV-HAV, Epaxal® (Swiss Serum and Vaccine Institute), est constitué de virosomes sur lesquels sont adsorbés les VHA. Il s'agit de particules phospholipidiques de 150 nm de diamètre contenant l'hémagglutinine et la neuraminidase du virus grippal A/H1N1 qui confèrent un puissant effet adjuvant. Très immunogène, il semble mieux toléré que le vaccin Havrix®720 (Ambrosch et coll., 1997 ; Holzer et coll., 1997).

Le seul vaccin vivant atténué utilisé contre l'hépatite A est développé à partir de la souche H2. On n'observe pas de séroconversion après administration orale, mais uniquement après injection (Mao et coll., 1997).

Stratégies vaccinales contre l'hépatite A

La stratégie vaccinale est à définir suivant le contexte épidémiologique, les moyens disponibles et des objectifs de santé publique. En pays de forte endémicité pour le VHA, l'immunité collective développée dès l'enfance rend inutile tout programme vaccinal en l'absence de fourniture d'eau potable et d'assainissement. Avec le développement, la réceptivité croissante des populations à l'infection par le VHA incite à vacciner en priorité les individus les plus exposés, ce qui n'empêche pas une circulation plus ou moins occulte du VHA.

Diminuer l'incidence de l'hépatite A dans les populations très exposées ou dans la population générale serait un objectif plus ambitieux, nécessitant des études préalables : enquêtes de séroprévalence, investigation de tout nouveau foyer épidémique, identification des individus susceptibles de disséminer le virus. La vaccination des enfants voyageurs pourrait prévenir l'introduction, souvent occulte, de VHA dans la population métropolitaine chaque année au retour des vacances. Une stratégie maximaliste, visant l'éradication de l'hépatite A, peut aussi être discutée ; elle passerait par une vaccination généralisée des jeunes enfants, avant l'âge de la vie en collectivité, éventuellement suivie de rappels tous les 10 à 20 ans.

Les indicateurs épidémiologiques de l'hépatite A permettant d'étayer une stratégie de prévention ne devraient pas se limiter à la mesure des taux de prévalence des anticorps anti-VHA totaux dans les populations. Une étude faite dans la ville de Vancouver (Ochnio et coll., 1997) montre que chez les enfants de 11-12 ans scolarisés, le taux de prévalence global des anticorps anti-VHA, apprécié par un test salivaire très sensible, est égal à 7,1 % (3 % chez les enfants nés au Canada et 19,3 % chez les enfants nés ailleurs). Compte tenu de ce faible taux de prévalence et de l'absence de foyers de sujets porteurs d'anticorps anti-VHA, le risque cumulé est faible et l'emploi du vaccin n'est pas apparu nécessaire dans cette tranche d'âge.

L'impact économique d'une épidémie d'hépatite A est considérable et doit être pris en considération lors du choix d'une stratégie de prévention. Ainsi, dans l'épidémie survenue en Italie dans la région des Pouilles en 1996, 5 889 cas ont été dénombrés, dont 86,3 % âgés de 11 à 30 ans, représentant un coût total de 24,45 dollars US, soit 0,04 % du produit intérieur brut de l'ensemble de la région (Lucioni et coll., 1998).

La question de la sélection sérologique prévacinale et de son impact éventuel sur les dépenses de santé est fréquemment soulevée. Trois variables majeures sont à prendre en considération :

- la prévalence des anticorps anti-VHA totaux dans la population cible, la sélection pré vaccinale étant d'autant plus rentable que la prévalence est élevée ;
- le coût de la vaccination, qui reste élevé malgré un schéma réduit à 2 injections et la mise sur le marché de vaccins concurrents ;
- le coût du dépistage sérologique des anti-VHA totaux, coté B70 à la nomenclature des actes de biologie médicale.

A l'échelle individuelle, on peut estimer la probabilité d'avoir rencontré le VHA d'après l'âge du sujet, la notion d'expositions antérieures ou d'antécédents évocateurs d'hépatite. Le dépistage sérologique évite des injections vaccinales inutiles et coûteuses quand on a le temps de le faire. Sinon, il faut savoir s'en passer, la vaccination d'un sujet déjà immun étant sans danger. Pour le décideur de santé publique, la question peut être résolue par la définition mathématique du taux de prévalence critique : c'est la prévalence pour laquelle le rapport coût-efficacité d'un programme de vaccination sans dépistage pré vaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage pré vaccinal. Elle est de 22 % en Espagne pour un programme de vaccination par 3 doses de vaccin Havrix®, le dépistage étant recommandé seulement pour les individus âgés de plus de 15 ans (Plans Rubio, 1997).

Couverture vaccinale

Les vaccins contre l'hépatite A ayant été utilisés uniquement au profit d'individus à risque bien identifié, principalement chez les voyageurs, la couverture vaccinale en France est très hétérogène et insuffisante pour empêcher la circulation des virus sauvages.

Efficacité

Les vaccins entiers inactivés commercialisés confèrent une immunité durable contre les manifestations cliniques de l'infection par le VHA. Une étude clinique de phase III du vaccin Havrix® a été réalisée en Thaïlande sur plus de 40 000 enfants scolarisés : 5 à 7 ans après la vaccination, les taux d'anticorps restent supérieurs au seuil de protection, le taux d'efficacité vaccinale étant proche de 97 % (Innis et coll., 1992).

Une étude d'efficacité a été réalisée en Chine dans la ville de Jiaojiang chez les enfants âgés de 1 à 15 ans entre 1991 et 1995 avec le vaccin vivant atténué développé à partir de la souche H2. Avec une couverture vaccinale supérieure à 80 %, l'incidence de l'hépatite A qui était de 12 à 87 cas annuels (32 cas en moyenne pendant les 8 ans précédant la vaccination) a chuté de 0 à 1 (Mao et coll., 1997).

L'efficacité de la vaccination des sujets au contact d'un cas d'hépatite A n'est actuellement pas documentée.

En résumé, une surveillance épidémiologique de l'hépatite A en France est nécessaire pour définir une stratégie de vaccination nationale et pour en

évaluer l'impact. Il importe, notamment, d'identifier les groupes de population impliqués dans la transmission du virus.

Infections à méningocoques A et C

Les infections à méningocoque, *Neisseria meningitidis*, sont généralement graves : méningites purulentes de l'enfant et de l'adulte jeune et septicémies à type de *purpura fulminans*.

Les méningococcies sont endémo-sporadiques en Europe. L'incidence des méningites cérébro-spinales en France a beaucoup diminué depuis 1980 et se maintient à un niveau inférieur à 2 pour 100 000. En 1996, 364 cas ont été déclarés, ce qui correspond à un taux annuel d'incidence de 0,6 pour 100 000. L'incidence est beaucoup plus élevée dans les pays d'Europe du Nord comme le Royaume-Uni où 2 500 enfants sont atteints chaque année (Pollard et Booy, 1997). La même tendance s'observe en Australie où le méningocoque représente la première cause de méningite bactérienne chez l'enfant, l'incidence des méningites à Hib ayant diminué de façon spectaculaire grâce à la vaccination (Patel et coll., 1997). Partout, le taux de létalité reste élevé, aux environs de 10 %, et atteint 31 % en cas de *purpura fulminans*.

La spécificité antigénique des polysides capsulaires de *N. meningitidis* définit 9 sérogroupes dont la fréquence et la répartition sont très inégales suivant les régions. En France, le groupe B domine largement (74 % des cas), le groupe C est en seconde position (22 % des cas) avec une tendance actuelle à la régression, et le groupe A se maintient à un faible niveau (1 %). Les protéines de membrane externe définissent les sérotypes et les sous-types dont la connaissance est nécessaire au contrôle de la méningite cérébro-spinale dans les régions où elle est endémo-épidémique (Koumaré et coll., 1996).

Indications de la vaccination contre les infections à méningocoques A et C

Depuis 1990, la vaccination antiméningococcique est recommandée chez les sujets ayant été au contact d'un cas de méningite à méningocoque A ou C. Dans les collectivités de jeunes enfants (crèches, écoles maternelles), on vaccine à partir de 6 mois en cas d'infection à méningocoque A et à partir de 1 an en cas de méningocoque C. Cette vaccination de circonstance ne se substitue pas à la chimioprophylaxie, mais elle en complète l'effet protecteur.

Dans l'armée, la vaccination des jeunes recrues a été rendue systématique dès l'incorporation depuis le mois d'octobre 1992 en raison de l'augmentation de l'incidence et de la gravité des infections à méningocoques du groupe C (Meyran et coll., 1992).

Vaccins contre les infections à méningocoques A et C

Le vaccin commercialisé en France, mis au point en 1969 au Walter Reed Army Institute for Research, est bivalent : il associe 50 µg des polysides capsulaires de méningocoque A et de méningocoque C. Il suscite une réponse immunitaire thymo-indépendante qui n'est réellement protectrice qu'à partir de l'âge de 2 ans. L'immunité acquise après l'injection d'une seule dose de vaccin apparaît au bout de 7 à 10 jours et persiste pendant 3 à 5 ans.

Il existe des vaccins contre les sérogroupes minoritaires Y et W 135, non utilisés en Europe. Le polyside capsulaire du séro groupe B n'est pas immunogène du fait de communautés antigéniques avec certains tissus humains. Des candidats vaccins, préparés à partir de la protéine de membrane externe (OMP), sont en cours de développement.

Stratégies vaccinales contre les infections à méningocoques A et C

Les stratégies de lutte contre les infections à méningocoques incluent : la prévention primaire qui consiste en une vaccination généralisée des enfants, la prévention secondaire qui regroupe les mesures de vaccination et de chimioprophylaxie mises en œuvre autour d'un cas déclaré, et le traitement anti-infectieux précoce des cas suspects pour prévenir la létalité et les complications chez les individus atteints de méningococcie (Mayon-White et Heath, 1997).

Dans certaines communautés où l'incidence et la gravité des méningites bactériennes sont importantes, comme chez les enfants de moins de 14 ans à Cape Town (Afrique du Sud) une vaccination systématique des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae* serait justifiée (Hussey et coll., 1997). Mais la prévention primaire est limitée par la faible immunogénicité du vaccin avant l'âge de 2 ans et par l'absence de vaccin disponible contre les méningocoques du groupe B. De même, la stratégie de vaccination de circonstance autour d'un cas de méningite à méningocoque A ou C s'est avérée très efficace dans les collectivités, mais elle n'est pas applicable en cas de méningite à méningocoque B.

Couverture vaccinale

La couverture vaccinale est très faible en raison du caractère circonstanciel de la vaccination et de la courte durée de la protection conférée.

Efficacité

La vaccination a une efficacité clinique supérieure à 90 % après l'âge de 2 ans pour les méningocoques des groupes A et C. Son efficacité épidémiologique est bien démontrée dans la prévention des cas secondaires et pourrait également limiter le portage.

Une vaste campagne de vaccination contre le méningocoque de groupe C a été menée au Québec en 1993 pour lutter contre la diffusion épidémique d'un

clone virulent de sérotype 2a. Le taux de couverture était de 84 % dans la population cible. Les cas incidents ont considérablement diminué dans l'année qui a suivi, même parmi la fraction non vaccinée de la population cible (De Wals et coll., 1996). En revanche, devant une épidémie de méningites à méningocoque de groupe A déclarée dans un camp de réfugiés, l'impact d'une vaccination de masse a été modéré, bien qu'elle ait été rapidement instituée et qu'elle ait atteint un taux de couverture élevé (Haelterman et coll., 1996).

Un test standardisé pour la mesure du pouvoir bactéricide du sérum vis-à-vis des méningocoques A et C a été développé pour évaluer l'efficacité fonctionnelle des anticorps postvaccinaux (Maslanka et coll., 1997).

En attendant le vaccin idéal « contre la méningite » qui associerait au vaccin conjugué Hib les principales valences méningococciques et pneumococciques, la vaccination des enfants d'âge préscolaire contre les méningocoques A et C pourrait éviter quelques dizaines de cas et quelques décès chaque année. Cependant, on peut craindre qu'une telle mesure n'entraîne des changements dans l'épidémiologie des méningococcies de l'enfant, même si aucune évolution de ce type n'a été observée dans la collectivité militaire après 5 années de vaccination systématique à l'incorporation.

En conclusion, l'impact des nouveaux vaccins sur la santé publique traduit l'ampleur de leur utilisation. La régression de l'hépatite B et des infections invasives à *Haemophilus influenzae* b en France témoigne de l'efficacité épidémiologique des programmes de vaccination contre ces deux affections. Le succès de telles campagnes peut cependant avoir des conséquences indésirables, la raréfaction de la maladie cible pouvant démotiver les acteurs du programme sous la pression médiatique et politique des organisations opposées à la vaccination. Malgré une formulation vaccinale combinée contre la rougeole, la rubéole et les oreillons, mise sur le marché depuis 1985, la couverture vaccinale vis-à-vis de ces trois maladies demeure insuffisante alors que l'application du calendrier vaccinal devrait aboutir à leur élimination. La vaccination contre l'hépatite A, actuellement réservée aux personnes à risque, s'avère très efficace et permet d'envisager une stratégie d'élimination. Il est plus difficile de prévoir l'impact du vaccin polysidique antiméningococcique A et C s'il était utilisé de façon systématique chez les enfants d'âge préscolaire, ce qui semble peu envisageable tant qu'une valence correspondant au sérotype B ne sera pas associée.

BIBLIOGRAPHIE

AMBROSCH F, WIEDERMANN G, JONAS S, ALTHAUS B, FINKEL B et coll. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997, **15** : 1209-1213

AUTRET E, JONVILLE-BERA AP, GALY-EYRAUD C, HESSEL L. Méningites aseptiques après vaccination anti-ourlienne. *Thérapie* 1996, **51** : 681-683

BARBOUR ML. Conjugate vaccines and the carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis* 1996, **2** : 176-182

BEGUE P. Calendrier vaccinal et nouveaux risques d'infection. *Ann Med Interne (Paris)* 1998, **149** : 379-384

BLUMBERG BS. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 7121-7125

BOCK HL, KRUPPENBACHER J, SANGER R, HOBEL W, CLEMENS R, JILG W. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* 1996, **156** : 2226-2231

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

BOOY R, KROLL JS. Is *Haemophilus influenzae* finished ? *J Antimicrob Chemother* 1997, **40** : 149-153

BOUCHER J, ETHEVENAUX C, GUYOT C, LEROUX MC, FRITZEL B et coll. Essai de prévention des infections graves à *Haemophilus influenzae* type b et essai de tolérance, après vaccination PRP-T, dans le département du Val-de-Marne. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 775-781

BOWERMAN SG, GREEN NE, MENCIO GA. Decline of bone and joint infections attributable to *Haemophilus influenzae* type b. *Clin Orthop* 1997, **341** : 128-133

BROWN EG, DIMOCK K, WRIGHT KE. The Urabe AM9 mumps vaccine is a mixture of viruses differing at amino acid 335 of the hemagglutinin-neuraminidase gene with one form associated with disease. *J Infect Dis* 1996, **174** : 619-622

BUISSON Y, MIGLIANI R, SPIÉGEL A, DURANSEAUD C, NIZOU JY et coll. Peut-on interrompre une épidémie de rubéole par la vaccination ? L'expérience militaire française - 16^e Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse. Paris, 5-6 décembre 1996, abst. 197/C13

CALVET C, REBIERE I, DUBOIS F, VOL S, TICHET J. Couverture vaccinale et séroprotection vis-à-vis de la rubéole chez les élèves de 6^e d'Indre-et-Loire, année scolaire 1993-1994. *Bull Epidémiol Hebd* 1996, **13** : 61-63

CDC (Centers for Disease Control). Prevention of hepatitis A through active or passive immunisation. Recommendations of the advisory committee on immunisation practices (ACIP). *MMWR* 1996, **45** : 1-30

CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS, HSU HM, WU TC et coll. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997, **336** : 1855-1859

CHAUVIN P, VALLERON AJ. Persistence of susceptibility to measles in France despite routine immunization : a cohort analysis. *Am J Public Health* 1999, **89** : 79-81

CHEN HL, CHANG MH, NI YH, HSU HY, LEE PI et coll. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children. Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996, **276** : 906-908

CHIU HH, LEE CY, CHIH TW, LEE PI, CHANG LY et coll. Seroepidemiological study of measles after the 1992 nationwide MMR revaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 1997, **51** : 32-35

CILLA G, PENA B, MARIMON JM, PEREZ-TRALLERO E. Serologic response to measles-mumps-rubella vaccine among children with upper respiratory tract infection. *Vaccine* 1996, **14** : 492-494

CRAIG AS, SOCKWELL DC, SCHAFFNER W, MOORE WL JR, WILLIAMS IT et coll. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998, **27** : 531-535

DA VILLA G, PELLICCIA MG, PELUSO F, RICCIARDI E, SEPE A. Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol* 1997, **148** : 109-114

DABERNAT H, DELMAS C. Activité du Centre National de Référence pour *Haemophilus influenzae*, bilan 1994-1995. Les débuts de l'après-vaccination. *Méd Mal Infect* 1996, **26** : 698-703

DE SERRES G, JOLY JR, FAUVEL M, MEYER F, MASSE B, BOULIANNE N. Passive immunity against measles during the first 8 months of life of infants born to vaccinated mothers or to mothers who sustained measles. *Vaccine* 1997, **15** : 620-623

DE SOUZA VAUF, PANNUTI CS, SUMITA LM, DE ANDRADE HF. Enzyme-linked immunosorbent assay igg. Antibody avidity test for single sample serologic evaluation of measles vaccines. *J Med Virol* 1997, **52** : 275-279

DE WALS P, DIONNE M, DOUVILLEFRADET M, BOULIANNE N, DRAPEAU J, DESERRES 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). Vaccination contre l'hépatite B. Communiqué de presse du secrétaire d'état à la santé, le 1^{er} octobre 1998. *Bull Epidémiol Hebd* 1998, **44** : 191

DOUVIN C, SIMON D, CHARLES MA, DEFORGES L, BIERLING P et coll. Hepatitis B vaccination in diabetic patients – Randomized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing pre-S2 antigen. *Diabetes Care* 1997, **20** : 148-151

DURAND P, DEBRAY D, DEVICTOR D. Les hépatites fulminantes de l'enfant. *Presse Méd* 1996, **25** : 1501-1506

DUVDEVANI P, VARSANO N, SLEPON R, LERMAN Y, SHOHAT T, MENDELSON E. Determination of immunity to measles virus in young adults. Comparative evaluation of a commercial enzyme immunoassay and the hemagglutination inhibition techniques. *Clin Diagn Virol* 1996, **7** : 1-6

EDMONSON MB, DAVIS JP, HOPFENSBERGER DJ, BERG JL, PAYTON LA. Measles vaccination during the respiratory virus season and risk of vaccine failure. *Pediatrics* 1996, **98** : 905-910

EVLIAOGLU N, ALTINTAS D, KILIC NB, ALHAN SE, ONENLI N et coll. Measles antibody response in vaccinated children. *Turk J Pediatr* 1996, **38** : 315-321

FLEHMIG B, STAEDLE H, XUEREFF C, VIDOR E, ZUCKERMAN J, ZUCKERMAN A. Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect* 1997, **35** : 37-40

FLUGSRUD LB, ROD TO, AASEN S, BERDAL BP. Measles antibodies and herd immunity in 20- and 40-year-old Norwegians. *Scand J Infect Dis* 1997, **29** : 137-140

FURESZ J. Elimination of measles in the Americas. *Can Med Assoc J* 1996, **155** : 1423-1426

GARPENHOLT O, SILFVERDAL SA, HUGOSSON S, FREDLUND H, BODIN L et coll. The impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 165-169

GOILAV C, ZUCKERMAN J, LAFRENZ M, VIDOR E, BRIANTAIS P et coll. Persistence of antibodies after inactivated hepatitis A vaccines in a comparative study. *J Infect* 1997, **34** : 158

GOLDBLATT D, JOHNSON M, EVANS J. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1996, **75** : 159-161

GOLDFARB J, MEDENDORP SV, GARCIA H, NAGAMORI K, RATHFON H, KRAUSE D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10- μ g dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996a, **15** : 764-767

GOLDFARB J, MEDENDORP SV, NAGAMORI K, BUSCARINO C, KRAUSE D. Comparison study of the immunogenicity and safety of 5- and 10- μ g dosages of a recombinant hepatitis B vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996b, **15** : 768-771

GOULLIN B, RODA L, BAUDET JM, CHEVALIER B, GLEIZEL L, BUISSON Y. Hépatites A en Polynésie française (1995-1996) : les leçons d'une épidémie. *Méd Mal Inf* 1999, **29** : 33-39

HAELTERMAN E, BOELAERT M, SUETENS C, BLOK L, HENKENS M, TOOLE MJ. Impact of a mass vaccination campaign against a meningitis epidemic in a refugee camp. *Trop Med Int Health* 1996, **1** : 385-392

HE JW, LU Q, ZHU QR, DUAN SC, WEN YM. Mutations in the « a » determinant of hepatitis B surface antigen among Chinese infants receiving active postexposure hepatitis B immunization. *Vaccine* 1998, **16** : 170-173

HEATH TC, HEWITT MC, JALALUDIN B, ROBERTS C, CAPON AG et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in elderly nursing home residents. Two related cases. *Emerg Infect Dis* 1997, **3** : 179-182

HIROSE M, HIDAKA Y, MIYAZAKI C, UEDA K, YOSHIKAWA H. Five cases of measles secondary vaccine failure with confirmed seroconversion after live measles vaccination. *Scand J Infect Dis* 1997, **29** : 187-190

HOLZER BR, HATZ C, SCHMIDTSSOLAK D, GLUCK R, ALTHAUS B, EGGER M. Immunogenicity and adverse effects of inactivated virosome versus alum-adsorbed hepatitis A vaccine. A randomized controlled trial. *Vaccine* 1997, **14** : 982-986

HUSSEY G, SCHAAF H, HANSLO D, HITCHCOCK J, COETZEE G et coll. Epidemiology of post-neonatal bacterial meningitis in Cape Town children. *S Afr Med J* 1997, **87** : 51-56

INNIS BL, SNITBHAN R, KUNASOL P, LAORAKPONGSE T, POOPATANAKOOL W et coll. Field efficacy trial of inactivated hepatitis A vaccine among children in Thailand (an extended abstract). *Vaccine* 1992, **10** : S159

- JEREMIJENKO AM, KELLY H, PATEL M. The high morbidity associated with a measles outbreak in a West Australian town. *J Paediatr Child Health* 1996, **32** : 382-385
- 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
- KANTOR E, LUXENBERG JS, LUCAS AH, GRANOFF DM. Phase I study of the immunogenicity and safety of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in the elderly. *Vaccine* 1997, **15** : 129-132
- KNUDSEN KM, AABY P, WHITTLE H, ROWE M, SAMB B et coll. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol* 1996, **25** : 665-673
- KOUMARE B, ACHTMAN M, BOUGOUDOGO F, CISSE M, WANG JF. Molecular epidemiology of meningitis due to *Neisseria meningitidis* in Mali. Isolation of a new variant (p1.Y) of the class 1 protein. *Bull World Health Organ* 1996, **74** : 375-379
- LACAILLE P. Hépatites virales chez l'enfant. *Gastroenterol Clin Biol* 1996, **20** : 863-873
- LANGER BCA, LOVESTAD A, FROSNER GG. High immunogenicity and good tolerability of a new hepatitis A vaccine candidate. *Vaccine* 1996, **14** : 1089-1091
- LAZIZI Y, BADUR S, PERK Y, ILTER O, PILLOT J. Selective unresponsiveness to HBsAG vaccine in newborns related with an in utero passage of HBV DNA. *Vaccine* 1997, **15** : 1194-1199
- LE LOUARN-DILLMANN AM, PORTE-METZGER MH, SALAMON M. Evaluation de la campagne nationale de vaccination ROR de 1990 dans le département de la Gironde. *Ann Pédiatrie* 1997, **44** : 229-237
- LEMON SM. Type A viral hepatitis. Epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clin Chem* 1997, **43** : 1494-1499
- LEVY MJ, HERRERA JL, DIPALMA JA. Immune globulin and vaccine therapy to prevent hepatitis A infection. *Am J Med* 1998, **105** : 416-423
- LIPTAK GS, MCCONNOCHIE KM, ROGHMANN KJ, PANZER JA. Decline of pediatric admissions with *Haemophilus influenzae* type b in New York state, 1982 through 1993. Relation to immunizations. *J Pediatr* 1997, **130** : 923-930
- LONG J, KYLLONEN K. Adult vaccinations – A short review. *Cleve Clin J Med* 1997, **64** : 311-317
- LUCIONI C, CIPRIANI V, MAZZI S, PANUNZIO M. Cost of an outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy. *Pharmacoeconomics* 1998, **13** : 257-266
- LUGOBONI F, MIGLIOZZI S, SCHIESARI F, PAULETTO N, BOVO GL et coll. Immunoresponse to hepatitis B vaccination and adherence campaign among injecting drug users. *Vaccine* 1997, **15** : 1014-1016
- MAIWALD H, JILG W, BOCK HL, LOSCHER T, VONSONNENBURG F. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997, **15** : 346-348

MAO JS, CHAI SA, XIE RY, CHEN NL, JIANG Q et coll. Further evaluation of the safety and protective efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (h2-strain) in humans. *Vaccine* 1997, **15** : 944-947

MARWICK C. Questions raised about measles vaccine trial. *JAMA* 1996, **276** : 1288-1289

MASLANKA SE, GHEESLING LL, LIBUTTI DE, DONALDSON KBJ, HARAKEH HS et coll. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997, **4** : 156-167

MASSARI V, MAISON P, DESENCLOS JC, FLAHAULT A. Six years of sentinel surveillance of hepatitis B in general practice in France. *Eur J Epidemiol* 1998, **14** : 765-767

MASSADA CT, SHAW BW, ZETTERMAN RK, KAUFMAN S, MARKIN R. Fulminant hepatic failure with massive necrosis as a result of hepatitis A infection. *J Clin Gastroenterol* 1993, **17** : 158-162

MAYON-WHITE RT, HEATH PT. Preventative strategies on meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1997, **76** : 178-181

MENDELMAN PM, FEELEY L, BIRD S, STAUB T, MATTHEWS H et coll. Immunogenicity and safety of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-*Neisseria meningitidis* conjugate vaccine in 7.5 µg liquid formulation : a comparison of three lots with the 15.0 µg lyophilized formulation. *Vaccine* 1997, **15** : 775-781

MEYRAN M, DESFONTAINE M, LAROCHE R. Méningococcies en milieu militaire : émergence du sérotype C. Vaccination antiméningococcique A + C systématique à l'incorporation. *Bull Epidémiol Hebd* 1992, **48** : 228-229

MUHLEMANN K, ALEXANDER ER, PEPE M, WEISS NS, SCHOPFER K et coll. Invasive *Haemophilus influenzae* disease and epiglottitis among swiss children from 1980 to 1993 - Evidence for herd immunity among older age groups. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 265-268

NEILSEN G, BODSWORTH N, WATTS N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J Infect Dis* 1997, **176** : 1064-1067

OCHNIO J, SCHEIFELE D, HO M. Hepatitis A virus infections in urban children. Are preventive opportunities being missed ? *J Infect Dis* 1997, **176** : 1610-1613

PABST HF, SPADY DW, CARSON MM, STELFOX HT, BEELER JA, KREZOLEK MP. Kinetics of immunologic responses after primary MMR vaccination. *Vaccine* 1997, **15** : 10-14

PATEL MS, COLLIGNON PJ, WATSON CR, CONDON RJ, DOHERTY RR et coll. New guidelines for management and prevention of meningococcal disease in Australia. *Med J Australia* 1997, **166** : 598-601

PELTOLA H, KAYUTY H, SIVONEN A, MAKELA P. *Haemophilus* type b capsular polysaccharide vaccine in children : a double-blind field study of 100 000 vaccinees 3 months to 5 years in Finland. *Pediatrics* 1977, **60** : 730-737

PELTOLA H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Europe : lessons learned. *Pediatr Infect Dis* 1998, **17** : S126-S132

PLANS RUBIO P. Critical value of prevalence for vaccination programmes. The case of hepatitis A vaccination in Spain. *Vaccine* 1997, **15** : 1445-1450

- 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
- POLLARD AJ, BOOY R. Keeping the meningococcus out of the media. *Br Gen Pract* 1997, **47** : 201-203
- PRATS G, DOMINGUEZ AD, SALLERAS L. *Haemophilus influenzae*. Epidemiología de la enfermedad invasiva. *Med Clin* 1996, **107** : 422-428
- RAJAN E, ALBLOUSHI S, OFARRELL B, SHATTOCK A, COURTNEY MG et coll. Two year old hepatitis A vaccine is as good as new. *Vaccine* 1996, **14** : 1439-1441
- REINERT P, LEROUX MC, BOUCHER J. Eradication des méningites à *Haemophilus influenzae* b dans le département du Val-de-Marne. *Méd Mal Infect* 1997, **27** : 505-506
- RESTI M, AZZARI C, MANNELLI F, ROSSI ME, LIONETTI P, VIERUCCI A. Ten-year follow-up study of neonatal hepatitis B immunization. Are booster injections indicated. *Vaccine* 1997, **15** : 1338-1340
- SCHEIFELE D, LAW B, MITCHELL L, OCHNIO J. Study of booster doses of two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines including their interchangeability. *Vaccine* 1996, **14** : 1399-1406
- SELLORS J, PICKARD L, MAHONY JB, JACKSON K, NELLIGAN P et coll. Understanding and enhancing compliance with the second dose of hepatitis B vaccine. A cohort analysis and a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J* 1997, **157** : 143-148
- SEVERO CA, ABENSUR P, BUISSON Y, LAFUMA A, DETOURNAY B, PECHEVIS M. An outbreak of hepatitis A in a French day-care center and efforts to combat it. *Eur J Epidemiol* 1997, **13** : 139-144
- SUTCLIFFE PA, REA E. Outbreak of measles in a highly vaccinated secondary school population. *Can Med Assoc J* 1996, **155** : 1407-1413
- TOTOS G, GIZARIS V, PAPAEVANGELOU G. Hepatitis A vaccine. Persistence of antibodies 5 years after the first vaccination. *Vaccine* 1997, **15** : 1252-1253
- UKKONEN P. Rubella immunity and morbidity : impact of different vaccination programs in Finland 1979-1992. *Scand J Infect Dis* 1996, **28** : 31-35
- 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
- VIDOR E, XUEREF C, BLONDEAU C, BAJARD A, FRANCON A et coll. Analysis of the antibody response in humans with a new inactivated hepatitis A vaccine. *Biologicals* 1996, **24** : 235-242
- WENGER JD. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease and impact of *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines in the United States and Canada. *Pediatr Infect Dis* 1998, **17** : S132-S136
- WIEDERMANN G, KUNDI M, AMBROSCH F, SAFARY A, D'HONDT E, DELEM A. Inactivated hepatitis A vaccine : long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997, **15** : 612-615
- ZUCKERMAN J, PEYRON F, WALLON M, GAY F, DELOLME H et coll. Comparison of the safety and immunogenicity of two inactivated hepatitis A vaccines. *Adv Ther* 1997, **14** : 116-124