

Mise au point

Efficacité du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®) contre les infections invasives à pneumocoque : bénéfice attendu pour les enfants en France

Clinical effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar®) against invasive pneumococcal diseases: prospects for children in France

S. Black^a, H. Shinefield^a, R. Cohen^{b,f}, D. Floret^{c,f}, J. Gaudelus^{d,f},
C. Olivier^{e,*f}, P. Reinert^{b,f}

^a Northern California Kaiser Permanente, Oakland, Californie, États-Unis

^b Service de pédiatrie, centre hospitalier intercommunal de Créteil, France

^c Service d'urgence et réanimation pédiatriques, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

^d Service de pédiatrie générale, hôpital Jean-Verdier, AP-HP, Bondy, France

^e Service de pédiatrie générale, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes cedex 01, France

^f Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), France

Reçu le 29 décembre 2003 ; accepté le 25 mars 2004

Disponible sur internet le 18 mai 2004

Résumé

Le vaccin pneumococcique polysaccharidique heptavalent conjugué à la protéine porteuse CRM197 (PNC7V; Prevenar®, Wyeth, Paris) cible les sérotypes (appartenant aux groupes 14, 6, 19, 18, 23, 9, et 4) les plus souvent responsables des infections pneumococques invasives (IIP) chez l'enfant. Une étude randomisée, contrôlée, menée en double insu chez 37 868 enfants en Californie du Nord, a retrouvé une efficacité vaccinale (per protocol) de 97,7 % contre les IIP dues aux sérotypes vaccinaux. Le vaccin PNC7V a reçu un avis favorable du Comité des spécialités pharmaceutiques (CPMP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) en octobre 2000, et l'autorisation de mise sur le marché en février 2001 par procédure centralisée. Le vaccin PNC7V a été recommandé pour la plupart des enfants de deux mois à deux ans par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France en mars 2002, après avis du Comité technique des vaccinations. *S. pneumoniae* est aujourd'hui, en France, la première cause de méningite bactérienne et de mortalité par infection bactérienne communautaire chez l'enfant de moins de deux ans. La couverture théorique du vaccin contre les infections pneumococques invasives de l'enfant en France est de l'ordre de 80 %, ce qui représente une des meilleures couvertures en Europe, et les sérotypes contenus dans le vaccin couvrent 90 % des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline. Les caractéristiques françaises particulières en termes d'épidémiologie, de mode de vie, et d'attitudes thérapeutiques nécessitent un suivi précis des conséquences de la vaccination au niveau national durant les prochaines années. Ainsi, un programme de surveillance a été mis en place 1) pour déterminer l'impact futur de la vaccination à grande échelle par PNC7V sur l'incidence des infections pneumococques invasives, 2) pour suivre l'évolution du portage et l'écologie du pneumocoque, et 3) pour exercer une « vaccinovigilance » active.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

A seven-valent pneumococcal polysaccharide—CRM197 carrier protein conjugate vaccine (PNC7V; Prevenar®, Wyeth, Paris) targets the serotypes (belonging to serogroups 14, 6, 19, 18, 23, 9, and 4) most often responsible for invasive pneumococcal disease (IPD) among children. A randomized, controlled, double-masked study among 37,868 children in northern California (Northern California Kaiser Permanente, USA)

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.olivier@lmr.ap-hop-paris.fr (C. Olivier).

provided a per protocol vaccine efficacy value of 97.7% against invasive pediatric IPD due to the vaccine serotypes. The PNC7V vaccine was registered by the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) in October 2000; a favorable “Community Marketing Decision” under the Centralized Procedure was granted in February 2001. PNC7V was recommended for most infants by the Conseil Supérieur d’Hygiène Publique de France in March 2002, on the advice of the Comité Technique des Vaccinations, as *S. pneumoniae* in children less than 2 years of age is the primary cause of bacterial meningitis and of mortality associated with community-acquired bacterial infections. The theoretical coverage of the vaccine towards pneumococcal invasive disease in France is about 80%, which represents one of the best serotype coverage estimates in Europe, and vaccines serotypes account for 90% of penicillin-nonsusceptible strains. Distinctive characteristics in France in terms of epidemiology, life style, and therapeutic attitudes justify a precise follow up of the consequences of the vaccination on a national level during the coming years. Hence, surveillance programs have been established: (i) to ascertain the future impact of large-scale PNC7V vaccination on invasive pneumococcal disease incidence, (ii) to follow the evolution of carriage and ecology of the pneumococcus, and (iii) to establish an active “vaccinogilance”.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Vaccin ; Pneumocoque

Keywords: Vaccine, conjugate; Streptococcus pneumoniae

Les infections pneumococciques représentent un problème important de santé publique pédiatrique en France, en Europe, et à travers le monde. La tolérance et l’efficacité du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (PNC7V) ont été établies chez l’enfant de moins de deux ans, grâce à une importante étude randomisée, contrôlée, en double insu, au terme de 15 années de recherche et de développement. Bien que le vaccin soit recommandé sans restriction chez tous les enfants américains de moins de deux ans, la plupart des pays d’Europe le réserve aux enfants présentant des facteurs de risque surajoutés à celui lié à l’âge inférieur à deux ans. En France, le vaccin PNC7V a été commercialisé en avril 2001, dans le cadre d’une procédure européenne centralisée. Il est remboursé par la Sécurité sociale depuis le 26 décembre 2002. L’évaluation d’une telle vaccination reposera sur une détermination précise de l’impact sur l’incidence de la mortalité et des séquelles graves dues aux infections invasives à pneumocoque, le suivi du portage nasopharyngé, le repérage d’éventuels nouveaux sérotypes responsables d’infection invasive ou non, et sur l’évolution des profils de résistance du germe aux antibiotiques.

1. L’essai d’efficacité vaccinale en Californie du nord

1.1. Méthodes

Sur une période de trois ans (octobre 1995 à novembre 1998), 37 868 nourrissons bien portants ont été vaccinés aux âges de deux, quatre et six mois, avec un rappel entre 12 et 15 mois, de façon concomitante avec les vaccins pédiatriques usuels, conformément au calendrier vaccinal. Les enfants participant à cet essai contrôlé en double insu au sein du système d’organisation de soin (HMO) Kaiser Permanente de Californie du Nord (NCKP) ont été randomisés en deux groupes visant à comparer l’efficacité du PNC7V (Prevenar[®], Wyeth, New York, États-Unis) sur les infections invasives à pneumocoque à celle du vaccin conjugué méningococcique du groupe C (MNCC, Meningitec[®], Wyeth, New

Tableau 1

Inclusion dans l’essai NCKP^a sur le vaccin PNC7V^b (octobre 1995–août 1998)

Nombre de doses	Nombre d’enfants ayant reçu une ou plusieurs doses PNC7V	Groupe témoin ^c
1	18 927	18 941
2	17 174	17 196
3	14 565	15 536
4	10 940	10 995

^a Northern California Kaiser Permanent.

^b Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^c Vaccin MNCC (vaccin méningococcique conjugué du groupe C).

York, États-Unis) (Tableau 1) [1,2]. Ils ont ainsi reçu de façon concomitante, avec injection dans le bras controlatéral, soit le vaccin diphtérie–tétanos–coqueluche acellulaire (DTCa), soit le vaccin diphtérie–tétanos–coqueluche à germes entiers (DTC).

La surveillance active de la tolérance incluait des interviews téléphoniques 48 heures, 72 heures et 14 jours après chaque dose de vaccin, ainsi que l’analyse des dossiers d’hospitalisation et de passage aux urgences pour chaque épisode survenu 30 à 60 jours après la vaccination. Les effets indésirables sévères ou n’importe quel événement pouvant être rapporté au vaccin étudié étaient suivis à travers les dossiers ou par contact avec le sujet.

L’analyse per protocole a porté sur tous les épisodes d’infection invasive à pneumocoque (IIP) liés à un des sérotypes du vaccin PNC7V, apparus 14 jours ou plus après la 3^e dose vaccinale chez les enfants de moins de 16 mois ou après la 4^e dose pour les enfants âgés de plus de 16 mois. Tous les épisodes en rapport avec n’importe quel sérotype de pneumocoque ont été évalués, que l’enfant ait ou non complété la vaccination à trois injections ou reçu le rappel (analyse en « intention de traiter »).

1.2. Résultats

1.2.1. Tolérance

Chez tous les enfants, les réactions locales ont été modérées et limitées, sans aggravation avec la répétition des doses

vaccinales. Une rougeur et un gonflement modérés étaient plus fréquents au siège de l'injection du PNC7V qu'au siège de l'injection du DTCa, de même qu'une rougeur et un gonflement modérés étaient plus fréquents au siège de l'injection du PNC7V qu'après l'injection du vaccin MNCC. La fréquence des réactions plus sévères n'était pas différente selon le type de vaccin [1,3].

Lors de l'administration concomitante au vaccin DTCa, une réaction fébrile avec température ≥ 38 °C a été plus souvent observée parmi les enfants du groupe PNC7V que chez ceux du groupe témoin ($p \leq 0,003$ pour les doses 1 à 3). En ce qui concerne la survenue d'une fièvre > 39 °C, le risque n'est apparu augmenté qu'après une deuxième dose ($p = 0,029$).

Au cours de l'essai NCKP, la combinaison vaccinale utilisant le vaccin anti-coquelucheux à germes entiers (DTC) a été remplacée par celle comportant le vaccin acellulaire (DTCa), et le vaccin polio inactivé (VPI) a remplacé le vaccin polio oral (VPO). En conséquence, la fréquence de survenue d'un épisode fébrile post-vaccinal a varié, selon que l'enfant avait reçu une combinaison contenant le vaccin coqueluche à germes entiers (C) ou le vaccin acellulaire (Ca). Le pourcentage d'enfants ayant présenté une fièvre ≥ 38 °C après le PNC7V donné en même temps qu'une combinaison vaccinale Ca ou C (Ca-C) a été respectivement de 15,1–33,4 % après la première dose, 23,9–34,7 % après la deuxième dose, 19,1–40,6 % après la troisième dose, et 21,0–41,9 % après le rappel. La fréquence d'une fièvre ≥ 39 °C a varié également en fonction du type de vaccin Ca ou C (Ca-C), respectivement 0,8–1,3 % après la première dose, 2,5–3,0 % après la deuxième dose, 1,7–5,3 % après la troisième dose, et 1,3–4,5 % après le rappel [1].

Le nombre total de convulsions était plus élevé parmi les sujets du groupe témoin MNCC. Néanmoins, l'analyse statistique en fonction du type de convulsions et du mode de prise en charge du patient (au cabinet du médecin, aux urgences, ou hospitalisé) ne montrait pas de différence entre les deux groupes. Il n'y a pas eu de sur-représentation des convulsions fébriles dans les trois jours qui ont suivi l'administration du vaccin PNC7V. L'analyse des convulsions fébriles chez les patients hospitalisés montrait en revanche, une incidence plus élevée de cet événement quand le vaccin

PNC7V était associé à une combinaison vaccinale contenant le vaccin coquelucheux à germes entiers (DTC). Ainsi, les convulsions fébriles étaient plus fréquentes chez les enfants qui avaient reçu le vaccin PNC7V en même temps que le vaccin DTC (sept dans le groupe PNC7V, un dans le groupe témoin, $p = 0,039$) que lorsque le vaccin PNC7V était administré en même temps que la combinaison vaccinale contenant le vaccin coquelucheux acellulaire DTCa (quatre dans le groupe PNC7V, cinq dans le groupe témoin, $p = 0,76$).

Dans les 60 jours suivant la vaccination, on observait 1092 hospitalisations : 513 dans le groupe PNC7V et 579 dans le groupe témoin MNCC ($p = 0,047$).

La fréquence de mort subite du nourrisson observée durant cet essai était, pour les deux groupes, comparable ou même inférieure à celle attendue d'après les données de surveillance officielles américaines (incidence de 0,2/1000 dans le groupe PNC7V et de 0,4/1000 dans le groupe témoin, comparativement à une incidence de 0,5/1000 observée en Californie en 1996 et 1997) [1].

1.2.2. Efficacité

Parmi les 37 868 enfants inclus dans l'étude, 18 927 ont reçu une ou plusieurs doses de PNC7V et 18 941 au moins une dose de vaccin contrôle (Tableau 1). Le pourcentage d'enfants ayant reçu une primovaccination complète (3 doses de PNC7V ou de MNCC) ainsi que le pourcentage de ceux ayant eu un rappel (4^e dose) étaient comparables dans les deux groupes (respectivement près de 80 et 60 %). L'efficacité vaccinale était calculée à la fin des inclusions (août 1998), en fin d'étude (avril 99), puis un an plus tard, les enfants ayant été suivis jusqu'en mars 2000. Les valeurs de l'efficacité vaccinale concernant les sérotypes inclus dans le vaccin variaient de 97,4 à 100 % en per protocole, c'est à dire chez les enfants complètement vaccinés (ayant reçu 3 doses minimum chez les moins de 16 mois et 4 doses chez les 16 mois et plus) ; l'efficacité en intention de traiter c'est-à-dire chez tous les enfants, qu'ils aient reçu une seule dose de vaccin ou qu'ils aient reçu les trois doses de la primovaccination avec ou sans appel, concernant les sérotypes vaccinaux, variait entre 93,9 et 100 % (Tableau 2).

Dans l'étude fondée sur la seule évaluation des sérotypes vaccinaux en per protocole, il y a eu un échec de la vaccina-

Tableau 2

Efficacité du vaccin PNC7V^a dans l'étude NCKP^b (août 1998–mars 2000) sur les infections invasives pneumococciques (IIP) liées aux sérotypes vaccinaux

Date	Analyse	Nombre d'IIP		Efficacité vaccinale (%)	Intervalle de confiance 95 %
		PNC7V	Groupe témoin ^c		
août 1998	« Per protocole »	0	17	100	75,7–100
	« En intention de traiter »	0	22	100	81,7–100
avril 1999	« Per protocole »	1 ^d	39	97,4	84,8–99,9
	« En intention de traiter »	3 ^e	49	93,9	81,0–98,8
mars 2000	« Per protocole »	1 ^d	44	97,7	86,7–99,9
	« En intention de traiter »	3 ^e	55	94,5	83,2–98,9

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^b Northern California Kaiser Permanente.

^c Vaccin MNCC (vaccin méningococcique conjugué du groupe C).

^d Un enfant complètement vacciné (4 doses).

^e Un enfant complètement vacciné (4 doses) ; un enfant partiellement vacciné (1 dose) ; un enfant devenu immunodéficient après traitement pour une leucémie.

tion : un enfant ayant reçu la vaccination complète, y compris le rappel, a développé une pneumonie bactérienne causée par le sérotype 19F de *S. pneumoniae* (Tableau 2). Dans la population ayant reçu une ou plusieurs doses de vaccin (intention de traiter), il y a eu deux échecs supplémentaires de la vaccination : un enfant ayant reçu une seule dose de vaccin a présenté une bactériémie avec un sérotype 6B 317 jours plus tard, et un autre enfant vacciné devenu secondairement immunodéprimé à cause d'un traitement pour une leucémie a présenté une infection avec un sérotype 19F (Tableaux 3 et 4).

Tableau 3

Types d'infections invasives pneumococciques (IIP) (sérotypes vaccinaux uniquement) après vaccination avec le vaccin PNC7V^a lors de l'étude NCKP^b (avril 1999 et mars 2000, analyse « en intention de traiter »)

Date	Type d'IIP	Nombre de cas	
		PNC7V	Groupe témoin ^c
avril 1999	Bactériémie	1	29
	Pneumonie avec bactériémie	1	8 ^d
	Septicémie	1 ^f	6
	Méningite	0	5 ^e
	Cellulite avec bactériémie	0	1
	Total	3	49
mars 2000	Bactériémie	1	32
	Pneumonie avec bactériémie	1	10
	Septicémie	1	7
	Méningite	0	5
	Cellulite avec bactériémie	0	1
	Total	3	55

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^b Northern California Kaiser Permanente.

^c Vaccin MNCC (vaccin méningococcique conjugué du groupe C).

^d Un enfant décédé.

^e Un enfant décédé.

^f Un enfant décédé

Tableau 4

Identification des sérotypes responsables d'infections invasives pneumococciques après vaccination par le PNC7V^a au NCKP^b (mars 2000, analyse « en intention de traiter »)

	Nombre de résultats positifs	
	PNC7V ^a	Groupe témoin ^c
Sérotypes vaccinaux	3 ^e	55
Sérotypes apparentés ^d	1 ^f	4 ^f
Sérotypes non inclus dans le vaccin et non apparentés	3 ^g	3 ^g
Total	7	62

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^b Northern California Kaiser Permanente.

^c Vaccin MNCC (vaccin méningococcique conjugué du groupe C).

^d Avec possible réaction croisée.

^e Groupe PNC7V : sérotypes 6B, 19F, et 19F.

^f Groupe PNC7V : sérotypes 23A ; groupe témoin : sérotypes 6A, 9N, 18B, et 19A.

^g Groupe PNC7V : sérotypes 10F, 38, et 38 ; groupe témoin : sérotypes 3, 11A, et 38

Concernant les IIP liées aux sérotypes apparentés, un seul cas a été observé dans le groupe PNC7V (infection à sérotype 23A) alors que quatre cas ont été relevés dans le groupe témoin (sérotypes 6A, 9N, 18B, 19A). Il n'y a pas eu d'augmentation des IIP liées à des sérotypes non vaccinaux dans le groupe PNC7V. Ainsi, six cas d'IIP causées par des pneumocoques de sérotypes non vaccinaux (et non-apparentés) sont survenus durant l'étude, trois dans le groupe PNC7V et trois dans le groupe témoin. (Tableau 4).

L'efficacité spécifiquement liée au sérotype a pu être calculée pour six des sept sérotypes contenus dans le vaccin (le nombre insuffisant d'IIP dues au sérotype 4 a empêché d'évaluer l'efficacité vis-à-vis de ce sérotype) ; elle variait de 100 % pour les sérotypes 9V, 14, 18C et 23F, à 88,9 % pour le sérotype 6B, et 84,6 % pour le sérotype 19F (Tableau 5).

2. Suivi épidémiologique après mise sur le marché

En février 2000, le vaccin PNC7V a été autorisé aux États-Unis. Il a été recommandé pour tous les enfants âgés de moins de deux ans par l'Académie américaine de pédiatrie en août 2000 et par le « Advisory Committee on Immunization Practices » (ACIP), aux « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC), en octobre 2000 [4,5]. Le vaccin a également été recommandé chez les enfants âgés de deux à cinq ans présentant un déficit immunitaire, ou une maladie chronique les exposant à une IIP. Enfin, la vaccination était proposée dans d'autres groupes d'enfants âgés de 24 à 59 mois : noirs américains, natifs de l'Alaska, indiens d'Amérique, enfants fréquentant les crèches, enfants socialement ou économiquement désavantagés résidant dans des logements surpeuplés, ou ne correspondant pas aux standards habituels, ainsi que les enfants sans domicile, ceux chroniquement exposés à la fumée du tabac ou avec des antécédents d'otite moyenne sévère ou récurrente (dans l'année précédant la vaccination ou ayant antérieurement reçu un aérateur transtympanique).

La surveillance des IIP a été mise en place au niveau du NCKP à partir de 1995. Il a ainsi été possible d'évaluer l'impact de l'introduction et de l'utilisation en routine du vaccin PNC7V à partir d'avril 2000 dans une population de plus de 200 000 enfants californiens âgés de moins de cinq ans.

2.1. Impact après un an chez les enfants âgés de moins de deux ans

Entre avril 2000 et mars 2001, une moyenne de 52,6 % des enfants âgés de moins de deux ans ont reçu au moins une dose vaccinale. Le pourcentage des enfants ayant été complètement vaccinés (selon les recommandations de l'ACIP) était nettement plus faible (14,1 %). Néanmoins, l'impact sur les infections pneumococciques invasives s'est révélé plus grand qu'attendu puisqu'on a observé une réduction de 58,2 % des infections dues aux sérotypes contenus dans le vaccin com-

Tableau 5

Efficacité du PNC7V^a (sérotypes vaccinaux uniquement) sur les infections invasives pneumococciques lors de l'étude NCKP^b (avril 1999 et mars 2000, analyse « en intention de traiter »)

Date	Sérotipe	PNC7V ^a	Groupe témoin ^c	Efficacité vaccinale (%)	Intervalle de confiance 95 %
avril 1999					
	19F	2	13	84,6	32,0–98,4
	14	0	11	100	60,2–100
	18C	0	9	100	49,3–100
	6B	1	7	85,7	–11,2–99,7
	23F	0	6	100	15,1–100
	9V	0	3	100	–142–100
	4	0	0	–	–
	Total	3	49	93,9	81,0–98,8
mars 2000					
	19F	2	13	84,6	32,0–98,4
	14	0	11	100	60,2–100
	18C	0	11	100	60,2–100
	6B	1	9	88,9	31,5–99,1
	23F	0	6	100	15,1–100
	9V	0	4	100	–12,4–100
	4	0	1	100	–121–100
	Total	3	55	94,5	86,4–98,1

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^b Northern California Kaiser Permanente.

^c Vaccin MNCC (vaccin méningococcique conjugué du groupe C).

parativement au taux moyen observé dans les quatre années précédant la mise sur le marché du vaccin (Tableaux 6 et 7). Il n'a pas été observé d'augmentation de fréquence des infections invasives à pneumocoque dont les sérotypes ne sont pas contenus dans le vaccin [2].

Tableau 6

Pourcentage d'enfants ayant reçu une ou plusieurs doses de PNC7V^a et d'enfants complètement vaccinés compte tenu de leur âge après commercialisation du vaccin comparé au pourcentage de réduction des infections invasives pneumococciques au cours de la même période

Couverture vaccinale	Moyenne pour les 12 premiers mois de l'étude (avril 2000–mars 2001) (%)	Vaccination complète ^b	pourcentage de réduction des IIP par comparaison avec les quatre ans précédant l'autorisation de vaccination
≥ 1 dose			
âge < 1 an	57,8	16,2	87,3
âge < 2 ans	52,6	14,1	58,2
Couverture vaccinale	Moyenne pour les 12 mois suivants (avril 2001–mars 2002) (%)	Vaccination complète ^{b,c}	pourcentage de réduction des IIP par comparaison avec les quatre ans précédant l'autorisation de vaccination
≥ 1 dose			
âge < 1 an	86,8	64,4	91,6
âge < 2 ans	82,5	19,4	95,2

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

^b Vaccination complète compte tenu de l'âge selon les recommandations de l'ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices).

^c Les taux de vaccination complète sont bas du fait d'une indisponibilité partielle en vaccins pendant cette période.

Tableau 7

Incidence (cas annuels/100 000 personnes) des infections invasives pneumococciques liées aux sérotypes vaccinaux, aux sérotypes apparentés et aux sérotypes non vaccinaux et non apparentés, chez les enfants âgés de moins de deux ans

	avril 1996–mars 2000 ^a	avril 2000–mars 2001	avril 2001–mars 2002
Sérotypes vaccinaux	91,31	38,22	4,41
Sérotypes vaccinaux apparentés^b	11,33	8,82	5,88
Sérotypes non vaccinaux et non apparentés	7,57	1,47	7,35

^a Valeur moyenne.

^b Avec possible réaction croisée.

2.2. Impact après deux ans chez les enfants âgés de moins de deux ans

L'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux a continué à diminuer depuis l'introduction du vaccin jusqu'au premier trimestre 2002 (observations non publiées). Ainsi, après 24 mois, il y avait une réduction de 95,2 % de l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de deux ans (Tableaux 6 et 7).

Comme au cours de l'année précédente, il n'y a pas eu d'augmentation des infections invasives dues à des sérotypes non contenus dans le vaccin.

2.3. Impact chez les enfants plus âgés et les adultes

La fréquence des IIP a été comparée avant (moyenne des 5 années précédant la commercialisation du vaccin) et après mise sur le marché du vaccin (moyenne des 2 années après commercialisation) chez plus de trois millions d'enfants et

Tableau 8

Impact du vaccin PNC7V^a sur les infections invasives pneumococciques (tous sérotypes confondus) chez les enfants plus âgés et les adultes

Groupe d'âge (années)	Cas annuels/100 000 personnes		pourcentage de réduction (intervalle de confiance 95 %)	p
	avril 1995 mars 2000	avril 2000 mars 2002		
5–19	2,60	2,13	18 % (–27,48)	0,388
20–39	5,72	2,41	58 % (41,71)	< 0,001
40–59	10,20	8,70	15 % (–3,30)	0,099
60+	35,39	30,34	14 % (2,25)	0,026
Tous âges (≥ 5 ans)	11,37	9,27	18 % (10,26)	< 0,001

^a Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

d'adultes membres du réseau NCKP. Chez les enfants de moins de cinq ans on a observé une réduction de 62 % de la fréquence des IIP [2]. Sur l'ensemble des sujets âgés de plus de cinq ans, cette réduction variait entre 10 et 26 % ($p < 0.001$), atteignant 58 % chez les 20–39 ans (Tableau 8).

2.4. Utilisation des antibiotiques

En se fondant sur les fiches d'utilisation d'antibiotiques dans la population suivie par le réseau NCKP, on a observé, pour chaque cohorte de 100 enfants suivis jusqu'à l'âge de trois ans et demi, que les enfants ayant reçu le vaccin pneumococcique conjugué recevaient 35 prescriptions d'antibiotiques en moins que les enfants non vaccinés. Cela correspond (analyse multivariée) à une réduction de l'ordre de 5,7 % des prescriptions d'antibiotiques chez les enfants du groupe PNCV7 comparativement à ceux du groupe témoin.

2.5. Immunité du groupe et sérotypes non vaccinaux

Compte tenu de la couverture vaccinale et de l'efficacité du vaccin, la réduction de l'incidence des IIP s'est révélée plus importante que prévue, suggérant que des nourrissons et enfants en bas âge non vaccinés ont également été protégés (Tableau 6) [2]. Ceci est en faveur d'une immunité du groupe dont bénéficient les individus non vaccinés, et qui semble confirmée par une réduction significative des IIP notée dans la population des plus de cinq ans. De plus, aucune augmentation de la fréquence des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux n'a été observée durant l'essai clinique ou durant les deux premières années de la généralisation de la vaccination ; une surveillance continue est nécessaire pour déterminer si la poursuite de cette vaccination va ultérieurement modifier la répartition des sérotypes.

3. Application de la vaccination PNC7V en Europe

L'étude d'efficacité clinique du vaccin PNC7V ayant été faite aux États-Unis, et du fait de la variation de l'épidémiologie des infections invasives dues à *S. pneumoniae* d'une région du globe à l'autre, il est important de démontrer d'une part que le vaccin est aussi immunogène et bien toléré dans une nouvelle population d'enfants, et d'autre part que les sept sérotypes contenus dans le vaccin recouvrent en grande partie les sérotypes responsables des IIP dans cette nouvelle population pédiatrique.

3.1. Tolérance et immunogénicité du vaccin PNC7V

Les études d'immunogénicité et de tolérance du vaccin PNC7V administré simultanément aux autres vaccins pédiatriques conformément aux calendriers vaccinaux européens, ont confirmé les résultats observés dans les études américaines et satisfait aux critères définis par l'Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux (EMEA), qui a donc donné un avis favorable à l'introduction du vaccin en octobre 2000.

3.2. Épidémiologie des IIP chez les enfants européens

Streptococcus pneumoniae est la première cause de méningite bactérienne chez les enfants de moins de deux ans dans de nombreux pays [6–22]. Chez les enfants âgés de 6 à 24 mois, l'incidence annuelle des IIP varie de 10 à 40 cas pour 100 000 dans des pays comme le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne et le Royaume-Uni, tandis qu'elle est comprise entre 50 et 170 cas pour 100 000 chez les enfants espagnols.

Le vaccin PNC7V couvre environ 71 à 86 % des souches isolées lors des IIP chez les enfants européens de moins de deux ans, la couverture étant plus élevée dans les pays de l'Europe du Sud que dans ceux de l'Europe du Nord [23]. Au-delà de l'âge de deux ans, la couverture vaccinale vis-à-vis des sérotypes pneumococciques responsables d'IIP tend à diminuer, en particulier du fait de l'augmentation du nombre de cas en rapport avec le sérotype 1 [9,24–27].

4. Données épidémiologiques récentes sur le pneumocoque et les IIP chez l'enfant en France

4.1. Méningites pneumococciques (1993–2001)

Grâce aux données relevées par le réseau Epibac qui réunit près des deux-tiers des laboratoires hospitaliers de France, l'Institut national de veille sanitaire observe l'évolution de l'incidence des infections invasives communautaires ainsi que certaines caractéristiques épidémiologiques des patients atteints par ces infections.

Ainsi, en 1997, l'incidence des infections invasives (isolément dans le sang ou dans le LCR) à *S. pneumoniae*, était de 45/100 000 chez les nourrissons de moins d'un an et de 12/100 000 chez ceux de 1–4 ans [28]. L'incidence des

méningites à pneumocoque était d'environ 1/100 000 dans la population générale, et atteignait 4 à 10/100 000 chez les moins de deux ans. Parmi les bactéries à l'origine des méningites de l'enfant, la fréquence relative de *S. pneumoniae* était de 60 % chez les 2–11 mois, 33 % chez les 1–2 ans et 42 % chez les 3–14 ans [28].

Les sérotypes et sérogroupes de pneumocoque responsables des infections invasives de l'enfant sont connus grâce au rapport d'activité du Centre national de référence du pneumocoque (CNRP) portant sur l'année 1996. À l'époque, 69,4 % des souches responsables d'infections invasives chez l'enfant, correspondaient aux sérotypes vaccinaux. Étant donné la protection croisée observée dans l'étude NCKP en ce qui concerne les sérogroupes vaccinaux, en particulier les sérotypes 6A et 19A relativement fréquents, la couverture vaccinale pouvait être estimée à 79,6 % pour les infections invasives chez l'enfant en 1996 en France. Elle était de 85,4 % pour les méningites et de 77,6 % pour les bactériémies. Enfin, concernant les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), plus de 90 % d'entre eux étaient couverts par les sept sérotypes du vaccin.

En avril 2000, une enquête nationale rétrospective sur les méningites à pneumocoque de l'enfant sur la période 1993–1995 a été publiée par le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP) [19]. Le nombre estimé de cas annuels chez l'enfant de plus d'un mois et de moins de 16 ans était de 150 à 200 avec un âge médian d'un an, une mortalité allant de 8 à 12 % et un taux de séquelles de 30 %. Une brèche méningée post-traumatique recherchée le plus souvent a posteriori, était présente dans 11 % des cas alors qu'une splénectomie et une immunosuppression étaient rares puisque respectivement observées dans 2,5 et moins d'1 % des cas.

L'Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant, également mis en place par le GPIP, réunit 259 services hospitaliers pédiatriques et 169 laboratoires de microbiologie français : il a enregistré 449 cas de méningites bactériennes en 2001, lesquels représentent environ deux tiers du nombre total estimé de cas annuels (« observations non publiées »). Ces données confirment que le pneumocoque est le premier germe en cause chez l'enfant de moins de deux ans, devant le méningocoque qui prédomine chez l'enfant plus grand. Ainsi, le pneumocoque était retrouvé près d'une fois sur deux (46,2 %) dans la tranche d'âge 3–24 mois, et une fois sur quatre au-delà de 24 mois.

Sur les 126 cas de méningites bactériennes à pneumocoque observés, il s'agissait sept fois sur dix d'enfants de moins de deux ans et le recueil rétrospectif d'informations sur le mode de garde montrait que globalement, sept sur dix étaient gardés à la maison, deux sur dix en crèche ou halte-garderie et un sur dix en nourrice. Une pathologie sous-jacente augmentant le risque d'infection pneumococcique n'était rapportée que chez 6 % des sujets. La mortalité globale était de 11 %.

La distribution des sérogroupes en cause en fonction de l'âge montrait que chez les moins de deux ans, 86 % des sérogroupes étaient inclus dans le vaccin contre 79 % chez

les enfants âgés de deux ans et plus. Enfin, 60 % des souches étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) et plus de 90 % d'entre elles étaient couvertes par le vaccin.

Il est intéressant de constater que ces données épidémiologiques sont superposables à celles obtenues sur la période 1993–1995 lors de l'enquête rétrospective du GPIP sur les méningites à pneumocoque de l'enfant et que la couverture conférée par le vaccin vis-à-vis des méningites à pneumocoques observées chez l'enfant en 2001 est similaire à celle estimée par le Centre national de référence du pneumocoque (CNRP) en 1996.

4.2. Infections pneumococciques invasives (1999–2001)

Une enquête nationale a récemment confirmé l'ampleur des infections pneumococciques invasives infantiles en France et actualisé leurs caractéristiques épidémiologiques.

Cette enquête, conduite auprès de 32 services de réanimation pédiatrique affiliés au Groupe francophone d'urgence et de réanimation pédiatrique, soit 60 % des centres, avait pour but d'évaluer rétrospectivement les décès par infection bactérienne communautaire chez les enfants âgés de dix jours à 18 ans au cours des années 1999 et 2000 [20]. Sur 100 dossiers touchant des enfants sans pathologie sous-jacente les prédisposant à l'infection, l'étude révèle que le pneumocoque a été responsable de trois-quarts des méningites mortelles (26 cas), et de près de quatre décès sur dix, toutes pathologies bactériennes communautaires confondues, chez les enfants âgés de plus de deux mois.

4.3. Bactériémies (1991–1999)

La prédominance de *S. pneumoniae* dans les bactériémies communautaires de l'enfant a été confirmée à travers plusieurs enquêtes menées au niveau national [29] et local [30]. *S. pneumoniae* représente plus de la moitié des germes rencontrés et près de 80 % des bactériémies occultes. Un facteur de risque a été retrouvé dans 10 à 20 % des cas et la tranche d'âge la plus exposée se situe entre 6 et 24 mois voire 3 à 36 mois suivant les auteurs. Les sérogroupes les plus fréquemment retrouvés (14, 6, 23, 19, 9, 4), en concordance avec les résultats du CNRP, correspondaient à ceux contenus dans le vaccin heptavalent conjugué, suivis par le sérotype 1, non inclus dans le vaccin.

Au total, le vaccin Prevenar® semble actuellement bien adapté à la situation épidémiologique française puisqu'il couvre environ 80 % des sérogroupes des souches impliquées dans les infections invasives avant trois ans, et plus de 90 % des PSDP.

5. Introduction du vaccin pneumococcique conjugué PNC7V en France

La bonne immunogénicité du vaccin PNC7V selon le schéma vaccinal français (primo-vaccination à 2, 3 et 4 mois)

et l'absence d'interférence cliniquement significative avec les vaccins pédiatriques recommandés en France et susceptibles d'être administrés simultanément au vaccin PNC7V (principalement pentavalents, hépatite B, ROR), ont été montrées dans les études cliniques contrôlées présentées à l'occasion de l'AMM européenne (obtenue le 2 février 2001) pour lequel le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP) a donné une opinion positive le 19 octobre 2000. Le même CSP a autorisé en février 2002, l'administration simultanée du vaccin PNC7V avec le vaccin méningococcique du groupe C conjugué. Enfin, en septembre 2003, le CSP autorisait l'administration concomitante du vaccin PNC7V avec Infanrix hexa® (DTCa/Hib (PRT-T)/IPV/HepB) mais concluait que les données disponibles sur l'interférence avec les autres vaccins hexavalents étaient insuffisantes [23].

Le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué PNC7V a été commercialisé en France en avril 2001 à l'issue de la procédure centralisée européenne. C'est en mars 2002 que le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé le vaccin, sur la base de l'avis du Comité technique des vaccinations [31].

La vaccination est fortement recommandée chez les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque, comme les drépanocytaires, aspléniques et immunodéprimés. La recommandation inclut également les enfants de moins de deux ans exposés à un ou plusieurs facteurs de risque liés au mode de vie identifiés dans la littérature (garde plus de 4 heures par semaine avec plus de 2 enfants hors fratrie, allaitement de moins de 2 mois, famille d'au moins 3 enfants d'âge pré-scolaire). Enfin, le vaccin est officiellement remboursé depuis le 26 décembre 2002 [32] et au calendrier vaccinal (recommandations particulières) depuis février 2003 [33].

5.1. Conditions de mise en place de la vaccination et suivi de l'évolution des infections invasives à pneumocoques de l'enfant

Le vaccin pneumococcique conjugué exerce une pression de sélection sur les pneumocoques du rhinopharynx. Le résultat est une diminution du portage des sérotypes vaccinaux qui s'accompagne d'une augmentation du portage de sérotypes non contenus dans le vaccin [34]. En conséquence, la mise en place de la vaccination doit s'accompagner de la surveillance de l'évolution du portage du pneumocoque chez les enfants vaccinés et les non-vaccinés à leur contact.

L'impact attendu de diminution de la résistance aux antibiotiques, si la vaccination est suffisamment large, peut être minimisé si les antibiotiques continuent à être utilisés aussi massivement qu'actuellement en France. Cela signifie qu'une surveillance épidémiologique s'impose parallèlement à une politique d'utilisation plus prudente des antibiotiques.

Concernant les infections invasives, le suivi à moyen terme des 18 000 enfants vaccinés lors de l'étude de phase III du NCKP, ainsi que deux années de suivi épidémiologique

depuis la commercialisation du vaccin en Californie du Nord et dans sept autres États [1,2,35] montrent que l'incidence des infections invasives dues aux sérotypes non vaccinaux n'augmente pas. Malgré ces données rassurantes à court terme, il est indispensable qu'une surveillance nationale à court, moyen et long terme soit effectuée en France où l'épidémiologie du pneumocoque n'est pas strictement identique à celle observée aux États-Unis, sans compter l'influence possible de différences liées au mode de vie dans notre pays (durée moyenne de l'allaitement maternel, mode de garde, âge moyen d'entrée en crèche et en maternelle) et aux attitudes thérapeutiques (politique de prescription des antibiotiques).

5.2. Études de surveillance épidémiologique

Les moyens pour suivre l'impact de la vaccination en France sont en place grâce aux réseaux épidémiologiques existants qui surveillent l'évolution des infections invasives à pneumocoque (Epibac–Institut national de veille sanitaire, Centre national de référence des pneumocoques, Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant) ainsi qu'aux études de surveillance épidémiologiques déjà en cours.

L'épidémiologie du portage nasopharyngé du pneumocoque fait également l'objet d'un suivi particulier. Ainsi, une étude du portage rhino-pharyngé de *S. pneumoniae* chez des nourrissons ayant une otite moyenne aiguë a commencé en septembre 2001 : l'objectif est de surveiller l'évolution des sérotypes pneumococciques nasopharyngés, de leur résistance aux antibiotiques et du remplacement depuis l'introduction du vaccin PNC7V. Il est prévu d'inclure 720 enfants chaque année, soit au total 3600 enfants pendant les cinq années de suivi prévues. Les résultats de la période septembre 2001–juin 2002 portent sur 668 enfants âgés de 6 à 24 mois ayant présenté une otite moyenne aiguë et qui ont eu un prélèvement nasopharyngé (« observations non publiées »). Les résultats globaux étaient de 72,5 % de portage de *S. pneumoniae* et 66,4 % de souches ayant une sensibilité diminuée à la pénicilline. Dans 86 % des cas, le sérotype de la souche prélevée était inclus dans le vaccin PNC7V. Seuls 8 % des enfants étaient vaccinés durant cette première année, ce qui était insuffisant pour comparer le portage dans la population vaccinée et celle non vaccinée. Cette analyse devrait être possible dès la seconde année de l'enquête (septembre 2002–juin 2003).

L'évaluation globale de l'impact d'une politique vaccinale à l'échelon national nécessite de connaître et de suivre les différents paramètres susceptibles d'interférer avec les effets de la vaccination. Dans le cas particulier du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué, il faut surveiller l'évolution de la consommation globale d'antibiotiques chez l'enfant, et regarder la consommation par pathologie. Le vaccin devrait diminuer la circulation des souches résistantes et réduire l'incidence des infections à pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. La vaccination peut

également avoir un impact favorable sur les habitudes de prescription d'antibiotiques en prévenant la survenue de la principale cause de bactériémie occulte. En revanche, ces effets bénéfiques attendus peuvent être remis en cause à moyen ou long terme si une attitude plus raisonnée d'utilisation des antibiotiques ne se met pas progressivement en place.

Enfin, il faut également mettre en perspective les bénéfices observés (ou escomptés), avec le taux de couverture vaccinal atteint (ou visé) avec le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent.

5.3. Suivi national de pharmacovigilance

Lors du développement clinique américain, la tolérance au vaccin PNC7V a été évaluée chez plus de 18 000 nourrissons qui ont reçu le vaccin simultanément aux vaccins pédiatriques du calendrier vaccinal. Une réaction au site d'injection et de la fièvre étaient les effets indésirables les plus communément rapportés.

Depuis la commercialisation du vaccin aux États-Unis en février 2000 et en Europe en février 2001, plus de 50 millions de doses de vaccin PNC7V ont été distribuées. Ainsi, le recul est quantitativement considérable puisqu'il équivaut à 17 années de vaccination universelle des nourrissons en France. En ce qui concerne la durée du suivi, il est aujourd'hui de plus de trois ans depuis la mise sur le marché, et de près de huit ans vis-à-vis des dizaines de milliers d'enfants vaccinés dans les études de phase III ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché.

Il existe maintenant sept rapports biannuels de pharmacovigilance publiés (« Periodic Safety Update Reports ») s'étendant du 17 février 2000 au 16 août 2003 (50,6 millions de doses), soumis aux autorités sanitaires aux États-Unis (FDA), en Europe (EMEA), ainsi qu'en France (AFSSAPS) et dans d'autres états membres. L'analyse de ces rapports confirme la bonne tolérance au vaccin PNC7V, et permet l'amélioration continue de la qualité des informations aux médecins praticiens (mise à jour du résumé des caractéristiques du produit).

Le vaccin PNC7V peut entraîner des réactions locales, mais le plus souvent modérées et proches, en nature et en fréquence, de celles observées avec les vaccins coquelucheux acellulaires ou le vaccin conjugué anti-*Haemophilus b*, réputés pour leur bonne tolérance.

Une augmentation significative quoique limitée, des réactions fébriles, est observée lorsqu'on associe le vaccin PNC7V au vaccin coquelucheux à germe entier, ce qui justifie les recommandations faites (traitement antipyrétique prophylactique) en cas d'association des deux vaccins. Dans l'étude française comparant la tolérance et l'immunogénicité du vaccin pentavalent à germe entier (DTCP-Hib), administré seul ou en association avec le vaccin PNC7V, la fréquence de fièvre > 39 °C était relevée dans 4,1 à 5,7 % des cas en fonction de la dose chez les nourrissons recevant l'association, cette fréquence étant comparable à celle observée chez les enfants recevant le vaccin pentavalent seul [36].

Parallèlement au suivi de l'impact sur la mortalité et la morbidité liées aux infections pneumococciques chez l'enfant, une surveillance étroite de la tolérance au vaccin à l'échelon national est nécessaire afin de confirmer la bonne tolérance du produit en France. L'AFSSAPS effectue, pour chaque médicament nouveau, un recueil national de pharmacovigilance. Pour le vaccin PNC7V Prevenar[®], un recueil complémentaire d'informations est en cours en partenariat avec des pédiatres libéraux, avec un objectif de surveiller une large population pédiatrique. De plus, un projet de suivi longitudinal observationnel prospectif sur une cohorte d'environ 100 000 enfants (sur 3 ans) devrait être mis en place en 2004 afin de renforcer la surveillance pharmacoépidémiologique pendant les premières années d'utilisation large du vaccin en France. Complémentaire du recueil réalisé par l'AFSSAPS, ce suivi de cohorte vise à évaluer la tolérance à court et moyen terme ainsi que l'incidence des infections pneumococciques chez les enfants vaccinés par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué.

5.4. Études chez les sujets présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque

Si la démonstration de l'efficacité clinique et de la tolérance du vaccin a été faite chez les nourrissons bien portants, certaines données complémentaires doivent être apportées concernant certaines populations particulièrement exposées aux infections invasives à pneumocoque, au premier rang desquelles se trouvent les drépanocytaires et les aspléniques, les sujets infectés par le VIH, les déficits immunitaires congénitaux ou secondaires.

D'ores et déjà, la vaccination par le vaccin PNC7V est fortement recommandée chez ces enfants eu égard à leur risque intrinsèque élevé d'infections pneumococciques invasives et sur la base des données déjà disponibles montrant la capacité du vaccin pneumococcique conjugué à induire une réponse et une mémoire immunitaire [5,37]. En particulier, plusieurs études montrent que la réponse sérologique suivant l'administration de PNC7V chez les drépanocytaires, est comparable à celle observée chez des enfants sans pathologie sous-jacente [5,38,39]. Enfin, l'expérience accumulée sur un vaccin conjugué similaire (vaccin conjugué *Haemophilus b*) dans ces populations à haut risque d'infections par les bactéries encapsulées a montré tout l'intérêt de vacciner ces enfants avec un tel vaccin. Parmi les études en cours chez les populations présentant des pathologies à risque, plusieurs sont conduites en France. Ainsi, une étude est en cours chez des enfants drépanocytaires, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'une primo-vaccination par le vaccin PNC7V aux âges de deux, trois et quatre mois. D'autres études menées chez les sujets VIH et les patients ayant reçu une greffe de cellules souches devraient permettre de compléter nos connaissances sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués dans ces populations.

Enfin, concernant le prématuré et l'enfant hypotrophe, l'étude du NCKP qui incluait 1756 nourrissons de petit poids

de naissance (< 2500 g) et 4340 enfants nés avant 38 semaines d'âge gestationnel a montré que ces enfants bénéficiaient du même niveau d'efficacité protectrice clinique que les enfants eutrophiques nés à terme [40] alors qu'ils étaient exposés à un risque accru d'infection pneumococcique invasive (risque ratio de 1,6 si âge gestationnel < 38 semaines et de 2,6 si poids de naissance < 2500 g).

6. Conclusion

Dix ans après la généralisation de la vaccination contre l'*Haemophilus influenzae* type b, qui a entraîné la réduction impressionnante du nombre de méningites liées à ce germe (cinq ou six par an au lieu de plus de quatre cents auparavant), une prophylaxie efficace existe contre les infections invasives à pneumocoque, première cause actuelle de méningite bactérienne et de mortalité par infection communautaire chez l'enfant de moins de deux ans en France.

Le vaccin PNC7V a fait la démonstration de son efficacité après trois années de vaccination universelle aux États-Unis chez le nourrisson et l'enfant en bas-âge, et son profil de tolérance a été évalué grâce à un important recul (plus de 50 millions de doses).

La couverture théorique du vaccin vis-à-vis des infections pneumococciques invasives en France est d'environ 80 %, ce qui représente une des couvertures les plus élevées en Europe. Les particularités en terme d'épidémiologie, de mode de vie et d'attitudes thérapeutiques, justifient un suivi précis des conséquences de la vaccination à l'échelon national au cours de ces prochaines années.

Les études de surveillance mises en place ainsi que le travail des réseaux épidémiologiques existants devraient permettre de mesurer l'impact de la vaccination large des nourrissons en France. En particulier, cela repose sur une évaluation précise du bénéfice en termes de mortalité et de séquelles graves des méningites à pneumocoque, du suivi du devenir des sérotypes de remplacement tant au niveau des infections invasives qu'ils pourraient éventuellement induire que de l'évolution de leur profil de résistance aux antibiotiques.

Références

- [1] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;9:187–95.
- [2] Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Post licensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1105–7.
- [3] Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757–63.
- [4] American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362–6.
- [5] Advisory Committee on Immunization Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1–35.
- [6] Diez-Domingo J, Pereiro I, Morant A, Gimeno C, Lerma M, Oyaguez I, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in children in Spain, 1996–1998. *J Infect* 2002;45:139–43.
- [7] Dominguez A, Salleras L, Cardenosa N, Ciruela P, Carmona G, Martinez A, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease in Catalonia (Spain). A hospital-based study. *Vaccine* 2002;20:2989–94.
- [8] Kyaw MH, Christie P, Jones IG, Campbell H. The changing epidemiology of bacterial meningitis and invasive non-meningitic bacterial disease in Scotland during the period 1983–99. *Scand J Infect Dis* 2002;34:289–98.
- [9] von Kries R, Hermann M, Hachmeister A, Siedler A, Schmitt HJ, Al-Lahham A, et al. Prediction of the potential benefit of different pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in German children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1017–23.
- [10] Sleeman K, Knox K, George R, Miller E, Waight P, Griffiths D, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* 2001;183:239–46.
- [11] Eriksson M, Henriques B, Ekdahl K. Epidemiology of pneumococcal infections in Swedish children. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:35–9.
- [12] Kaltoft MS, Zeuthen N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0–6 years in Denmark: a 19-year nationwide surveillance study. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:3–10.
- [13] Miller E, Waight P, Efstratiou A, Brisson M, Johnson A, George R. Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996–1998. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:11–6.
- [14] Syriopoulou V, Daikos GL, Soulis K, Michos A, Alexandrou H, Pavlopoulou I, et al. Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:30–4.
- [15] Venetz I, Schopfer K, Muhlemann K. Paediatric, invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985–1994. *Swiss Pneumococcal Study Group. Int J Epidemiol* 1998;27:1101–4.
- [16] Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kalliokoski R, Leinonen M. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland. *JAMA* 1992;268:3323–7.
- [17] Dabernat H, Stahl JP, Goulet V. Le groupe d'étude de la Ligue française pour la prévention des maladies infectieuses. Méningites bactériennes en France. Étude dans six départements métropolitains en 1995–1997. *Med Mal Infect* 2000;30:588–94.
- [18] Gaudelus J, Cohen R, Reinert P. Epidemiology of pneumococcal infections in French children. *Acta Paediatr Suppl* 2000;89:27–9.
- [19] Olivier C, Bégué P, Cohen R, Floret D. Méningites à pneumocoque de l'enfant. Résultat d'une enquête nationale (1993–1995). *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 18 avril 2000(n° 16/2000):67–9.
- [20] Floret D. Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. Les décès par infection bactérienne communautaire. Enquête dans les services de réanimation pédiatrique français. *Arch Pédiatr* 2001;8(Suppl 4):705s–11s.
- [21] Ovetchkine P, Cohen R, Gaudelus J. Mortalité par infections à *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant. Étude rétrospective sur cinq ans en Île-de-France. *Arch Pédiatr* 2001;8(Suppl 4):747s–51s.
- [22] Fletcher MA, Tetelboum R, Fritzell B. Time to recommend pneumococcal vaccination for all children in Europe: experience in France. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 2):S132–4.
- [23] Commission des Communautés Européennes. Décision de la commission du 16/09/2003 modifiant la décision C(2001)210 relatif à l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain « Prevenir-Vaccin pneumococcique osidique conjugué adsorbé » Annexe 1 - Résumé des caractéristiques du produit.
- [24] Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use, part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122–40.

- [25] Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis* 2000;30:100–21.
- [26] McIntosh ED, Booy R. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: what is the true burden and what is the potential for prevention using 7 valent pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child* 2002;86:403–6.
- [27] Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr* 2002;161(Suppl 2):S135–9.
- [28] de Benoist AC, Laurent E, Goulet V. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B, en France en 1997. Évolution 1991–1997. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 13 avril 1999(n° 15/1999):57–9.
- [29] Grimpel E, Floret D, le GPII. Bactériémies et septicémies à pneumocoque : enquête nationale multicentrique. *Med Mal Infect* 1994;24S:975–81.
- [30] Olivier C, Joly-Guillou ML, Sanni E, Boussougant Y. Bactériémies et septicémies communautaires en pédiatrie générale ; expérience de deux années consécutives : 1998 et 1999. *Flammarion Med Sc Journées Parisiennes de Pédiatrie* 2000:17–27.
- [31] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®) 8 mars 2002. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 11 juin 2002(n° 24/2002):119–20.
- [32] Arrêté du 20 décembre 2002 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux. *Journal Officiel de la République Française* 26 décembre 2002:21650.
- [33] Calendrier vaccinal 2003. Avis du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France, 17 janvier 2003. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 4 février 2003(n° 6/2003):33–40.
- [34] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- [35] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [36] Reinert P, Guy M, Girier B, Szelechowski B, Baudouin B, Deberdt P, et al. Tolérance et immunogénicité du vaccin pneumococcique 7 valent conjugué (Prevenar) administré en association avec un vaccin pentavalent avec la valence coquelucheuse à germe entier (DTC-P/Hib) chez des enfants français à deux, trois et quatre mois. *Arch Pediatr* 2003;10:1048–11045.
- [37] Nachman S, Kim S, King J, Abrams EJ, Margolis D, Petru A, et al. Safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2003;112:66–73.
- [38] Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K, Kurth S, Murakami S, Hohne C, et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998;133:275–8.
- [39] O'Brien KL, Swift AJ, Winkelstein JA, Santosham M, Stover B, Luddy R, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM(197) among infants with sickle cell disease. *Pneumococcal Conjugate Vaccine Study Group. Pediatrics* 2000;106:965–72.
- [40] Shinefield H, Black S, Ray P, Fireman B, Schwalbe J, Lewis E. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182–6.