

Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans

Etat: novembre 2005

Recommandations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et de la Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)¹. Ces recommandations remplacent les deux notices précédentes sur la vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de cinq ans (Bulletin OFSP 2001, n° 29 et Bulletin OFSP 2003, n° 35, tableau 1).

L'ESSENTIEL EN BREF

Justification

En Suisse, les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) sont les germes les plus souvent responsables d'infections bactériennes sévères et représentent, avec les méningocoques, la principale cause de méningite bactérienne chez l'enfant. Ils restent cependant largement méconnus du grand public. En effet, la plupart des parents ne connaissent ni le potentiel pathogène des pneumocoques ni l'existence d'un vaccin efficace et bien toléré. L'analyse de la situation épidémiologique actuelle indique qu'il existe un risque augmenté de maladie à pneumocoques chez les petits enfants par rapport au reste de la population. Ces recommandations ont pour objectif d'exposer le bien fondé de la vaccination des enfants de moins de 5 ans contre les pneumocoques et d'augmenter ainsi l'équité d'accès de la population à l'information concernant cette mesure de prévention.

Epidémiologie

Entre 2001 et 2004, on a enregistré en Suisse en moyenne 39 cas par an de maladies invasives à pneumocoques et un décès par an chez les enfants de moins de deux ans. L'incidence de 26 cas pour 100 000 habitants dans cette tranche d'âge est nettement supérieure à celle observée chez les enfants de cinq à seize ans (4 cas pour 100 000). Parallèlement, on estime que les maladies invasives et non invasives à pneumocoques sont responsables chaque année en Suisse d'environ 40% des 68 000 épisodes estimés d'otites moyennes aiguës (OMA) chez les enfants de moins de 2 ans et des 4000 pneumonies survenant chez les enfants de moins de cinq ans. Des comparaisons avec d'autres pays suggèrent que le nombre réel d'infections à pneumocoques en Suisse est supérieur à ces estimations.

Vaccins

Vaccin polysaccharidique

Le vaccin polysaccharidique 23-valent contre les pneumocoques (Pneumovax®-23) n'est efficace qu'à partir de l'âge de deux ans; il protège des maladies invasives sans supprimer durablement la colonisation nasopharyngée par les sérotypes du vaccin et sans induire une immunité mémoire. En Suisse, ce vaccin est recommandé en pre-

mière intention pour les personnes présentant des facteurs de risques définis dès l'âge de 5 ans, et pour toutes les personnes de plus de 65 ans. Chez les enfants de deux à cinq ans exposés à un risque accru d'infections à pneumocoques, le vaccin polysaccharidique sert à élargir la protection offerte par le vaccin conjugué.

Vaccin conjugué

Un seul vaccin conjugué 7-valent contre les pneumocoques (Prevenar®) est actuellement enregistré en Suisse. Il est bien toléré, est immunogène même chez les enfants de moins de 2 ans ou souffrant d'une immunodéficiência, induit une immunité mémoire et diminue la colonisation du nasopharynx par les sérotypes du vaccin. Il présente un rapport coût-efficacité favorable et a déjà fait ses preuves dans ce sens dans d'autres pays. Il peut être administré en même temps que les vaccins recommandés de base figurant dans le plan de vaccination (actuellement à l'exception de l'Hexavac®) mais doit être injecté en un endroit différent. Entre 2002 et 2004, le Prevenar® couvrait en moyenne 64% des sérotypes et 80% des sérogroupes de pneumocoques isolés en Suisse chez des enfants de moins de deux ans. Dans ce même groupe d'âge, l'efficacité par rapport aux sérotypes vaccinaux atteint environ 95% pour les maladies invasives et environ 50% pour les OMA. L'efficacité est d'environ 70% contre les pneumonies lobaires et de 20–25% contre les pneumonies confirmées radiologiquement, toutes étiologies confondues.

Recommandation de vaccination

1. Enfants présentant des risques accrus d'infections invasives à pneumocoques

- La vaccination avec le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) est recommandée pour les enfants présentant provisoirement un risque accru de développer une maladie invasive à pneumocoques en raison d'une naissance avant la 32^e semaine de gestation ou d'un poids à la naissance inférieur à 1500 g. Le schéma de vaccination consiste à administrer une dose de PCV7 à l'âge de 2, 4 et 6 mois, puis un rappel entre 12 et 15 mois. Une vaccination de rattrapage est indiquée jusqu'à l'âge de deux ans. On administrera alors une à deux doses de vaccin, selon l'âge de l'enfant.
- Pour les enfants atteints de maladies chroniques prédisposant au développement de maladies invasives à pneumocoques, la vaccination initiale avec le PCV7 est recommandée selon le même schéma que pour les enfants présentant provisoirement un risque accru (voir point a). Cependant, étant donné que ce groupe à risques est exposé sur une plus longue durée: 1) le rat-

¹ Membres: U. Ackermann, Berne; C. Aebi, Berne; R. Anderau, Neuchâtel; G. Bachmann, Saint-Gall; H. Binz, Soleure; D. Desgrandchamps, Baar; M. Gallacchi, Melide; U. Heining, Bâle; A. Marty-Nussbaumer, Luzern; L. Matter, Basel; K. Mühlemann, Berne; J. Roffler, Genève; C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne.

trapage de la vaccination par PCV7 est conseillé jusqu'à l'âge de cinq ans révolus et 2) la protection vaccinale devrait être élargie par l'administration d'une dose de vaccin polysaccharidique 23-valent contre les pneumocoques (PPV23) à l'âge de 24 mois. L'intervalle à respecter depuis la dernière dose de vaccin PCV7 est de huit semaines au minimum. Un deuxième rappel de PPV23 devrait être décidé de cas en cas, en tenant compte notamment de l'importance du risque, de sa durée et de la persistance d'anticorps spécifiques contre les pneumocoques. Afin de renforcer l'immunité mémoire, les enfants de 24 à 59 mois atteints de maladies chroniques ayant déjà reçu une dose de PPV23 sans administration préalable du PCV7 devraient recevoir une dose de PCV7, au minimum six à huit semaines après le PPV23.

Les facteurs de risques médicaux qui prédisposent au développement d'une maladie invasive à pneumocoques sont les suivants:

- asplénie fonctionnelle ou anatomique
- infection à VIH
- immunodéficiences congénitales (en particulier déficiences en anticorps et défaut de réponse aux polysaccharides)
- immunodéficiences secondaires à une radiothérapie, une chimiothérapie ou un traitement à base de corticostéroïdes
- fistule de liquide céphalo-rachidien
- cardiopathies ou pneumopathies chroniques

- insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique
- anémie falciforme
- implant cochléaire en place ou programmé
- malformation de la base du crâne

Grâce aux traitements existants contre le diabète, un diabète sucré chez un enfant de moins de cinq ans n'entraîne plus un risque accru de développer une maladie invasive à pneumocoques.

2. Enfants en bonne santé

Pour les enfants en bonne santé dont les parents souhaitent une protection individuelle optimale, la vaccination avec le PCV7 est recommandée comme vaccination complémentaire en même temps que les vaccinations de base recommandées (diphtérie, tétanos, coqueluche, *Haemophilus influenzae* sérotype b, poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole), selon le même schéma que pour les enfants présentant provisoirement un risque accru (voir point 1a).

Effets indésirables

Le PCV7 provoque principalement des réactions locales (10–25%) et de la fièvre ≥ 38 °C (15–21%), rarement > 39 °C (1–2,5%). Les autres effets indésirables observés sont rares et sans lien de causalité prouvé: réactions allergiques (1 pour 25 000), réactions anaphylactiques (1 pour 2 500 000), convulsions fébriles (1 pour 100 000), épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (1 pour 650 000) et thrombocytopénies (1 pour 2 500 000). Les enfants dont

Tableau 1: **Nouveautés dans les recommandations vaccinales pour la prévention des maladies invasives à pneumocoques chez les enfants âgés de moins de cinq ans.**

Ancien	Nouveau
Indication	
- Tous les enfants de moins de 5 ans appartenant à des groupes à risque définis	- Tous les enfants de moins de 5 ans appartenant à des groupes à risque définis et les enfants en bonne santé de moins de 2 ans dont les parents souhaitent cette vaccination recommandée complémentaire
- Diabète sucré y compris	- Le diabète sucré de l'enfant n'est plus considéré comme une indication à une vaccination contre les pneumocoques
Schéma de vaccination	
- <i>Primovaccination avec PCV7^a</i> 2–6 mois: 3 doses (intervalle 4–8 semaines) 7–11 mois: 2 doses (intervalle 4–8 semaines) 12–23 mois: 2 doses (intervalle 8 semaines) 24–59 mois: 1 dose ^c	- <i>Primovaccination avec PCV7^a</i> 2–6 mois: 3 doses (intervalle 4–8 semaines) 7–11 mois: 2 doses (intervalle 4 semaines) 12–23 mois: 1 dose (2 ^{ème} dose = rappel) 24–59 mois: 1 dose ^c
- <i>Rappel avec PCV7^a</i> 12–15 mois: 1 dose, au minimum 6–8 semaines après la primovaccination	- <i>Rappel avec PCV7^a</i> 12–15 mois: 1 dose, au minimum 8 semaines après la primovaccination
- <i>Rappel avec PPV23^b</i> Tous les groupes à risques, sauf les prématurés et les enfants de faible poids à la naissance: Dès 24 mois: 1 dose, au minimum 8 semaines après la dernière dose de PCV7 Groupes à risque définis: 2 ^{ème} dose après trois ans	- <i>Rappel avec PPV23^b</i> Tous les enfants atteints de maladies chroniques définies: Dès 24 mois: 1 dose, au minimum 6–8 semaines après la dernière dose de PCV7 2 ^{ème} dose: de cas en cas, selon la persistance du risque et des anticorps anti-pneumocoques

^a Vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques

^b Vaccin polysaccharidique 23-valent contre les pneumocoques

^c Groupes à risques, sauf prématurés nés < 32 ^{ème} semaine et enfants avec poids de naissance < 1500 g

le poids de naissance est inférieur à 2500 g développent plus fréquemment que les enfants de poids normal après la troisième dose de PCV7 une rougeur ou une tuméfaction d'environ 3 cm de diamètre à l'endroit de l'injection. Les enfants nés avant la 38^e semaine de gestation présentent plus souvent une tuméfaction locale allant jusqu'à 2,4 cm de diamètre que les enfants nés à terme. Les effets indésirables, en particulier la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ et $> 38,5^{\circ}\text{C}$, semblent plus fréquents après l'administration simultanée d'un vaccin hexavalent (DTPa-HB-IPV/Hib, Infanrix[®]hexa) et du PCV7 qu'après l'administration du vaccin hexavalent seul.

INTRODUCTION

Les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) sont, avec les méningocoques, la principale cause de méningite chez l'enfant. Les souches pathogènes de *S. pneumoniae* sont munies d'une capsule qui les protège des nombreux mécanismes de défense immunitaires de l'être humain. Actuellement, 90 sérotypes différents sont distingués en fonction de leurs polysaccharides capsulaires. Seule une partie d'entre eux provoquent des maladies invasives. Le seul réservoir naturel de *S. pneumoniae* est le nasopharynx, souvent colonisé depuis la petite enfance et à partir duquel les pneumocoques peu-

Tableau 2: Incidence des maladies invasives à pneumocoques chez les enfants de moins de cinq ans, comparaison internationale

Pays	Recommandation de vacciner (vaccination généralisée ou des groupes à risque, année d'introduction)	Périodes d'observation	Tranche d'âge	Incidence/100 000 et année	Source
USA	Enfants de 6 semaines à 23 mois (depuis 2000) Enfants de 24 à 59 mois appartenant à des groupes à risque	1998–2003	1998/99		
			<12 mois	168	[4–6]
			12–23 mois	208	
			24–35 mois	63	
			<5 ans	96	
			2003		
<12 mois	41				
12–23 mois	36				
24–35 mois	13				
<5 ans	23				
CAN	Enfants de 2 à 23 mois (depuis 2002) Enfants de 24 à 59 mois appartenant à des groupes à risque	1994–1998	≤ 5 mois	23–44	[7]
			6–11 mois	70–125	
			12–23 mois	71–131	
			24–35 mois	13–37	
			36–47 mois	13–27	
			48–59 mois	4–18	
AUS	Enfants: 2/4/6 mois (depuis 2005); rattrapage pour les enfants d'un an Enfants jusqu'à 5 ans appartenant à des groupes à risque	2003	<2 ans	99	[8, 14]
D	Enfants dès 2 mois appartenant à des groupes à risque	1997–2000	<2 ans <5 ans	16 9	[15, 16]
F	Enfants de 2 à 23 mois appartenant à des groupes à risque (définition très large des facteurs de risque, équivalent de facto à une recommandation de vaccination généralisée dès 2002)	2003	<1 an	39	[17, 18]
E & W	Enfants de 2 à 59 mois appartenant à des groupes à risque	1996–1998	<1 an	38	[19, 20]
I Pouilles Piémont	Enfants de 3 à 36 mois appartenant à des groupes à risque (vaccinations généralisées dans quelques régions)	1994–1998	0–4 ans	1	[21–23]
			<2 ans <2 ans	6 11	
ES	Enfants de 2 à 23 mois (depuis 2004) Enfants appartenant à des groupes à risque	1998–2000	0–11 mois	110	[24, 25]
			12–23 mois	76	
			24–35 mois	39	
			36–47 mois	27	
			48–59 mois	24	
NL	Enfants de 2 à 23 mois (depuis 2001) Enfants appartenant à des groupes à risque	1999	<5 ans		
			Méningite Bactériémie	8 6	[12, 26]
A	Enfants de 2 à 23 mois (depuis 2003) Enfants appartenant à des groupes à risque	2001–2003	<24 mois	15	[10, 27]
			24–59 mois	8	
CH	Enfants appartenant à des groupes à risque (depuis 2001)	2001–2004	<12 mois	19	Données déclarées
			12–23 mois	34	
			24–59 mois	15	

CAN = Canada, AUS = Australie, D = Allemagne, F = France, E & W = Angleterre et Pays de Galles, I = Italie, ES = Espagne, NL = Pays-Bas, A = Autriche, CH = Suisse

vent migrer dans les sinus, l'oreille moyenne ou les poumons. Une maladie invasive à pneumocoques (MIP) est définie par l'isolement de l'agent infectieux dans un prélevement normalement stérile [1, 2].

Objectifs de ce Supplément. Les recommandations de vaccination contre les pneumocoques en vigueur depuis 2001 devaient être réadaptées et les changements se fonder sur des bases scientifiques. Ce document, destiné d'abord aux médecins, offre une vue d'ensemble sur la question et donne la possibilité d'approfondir certains points par les références bibliographiques citées. Il contient les données épidémiologiques les plus actuelles, permettant au médecin d'éclairer les parents sur les risques de maladies invasives à pneumocoques encourus par leurs enfants et sur la possibilité de les prévenir par la vaccination. Les présentes recommandations doivent donc contribuer à une meilleure information de la population suisse et favoriser ainsi l'égalité d'accès à l'information concernant cette mesure de prévention.

Méthodes. Ces recommandations ont été élaborées par la Commission fédérale pour les vaccinations et l'Office fédéral de la santé publique. Elles se fondent sur les données épidémiologiques les plus récentes en matière de fréquence et de gravité des maladies invasives à pneumocoques en Suisse, sur les dernières publications scientifiques consacrées aux caractéristiques des vaccins conjugués heptavalents ainsi que sur les recommandations de vaccinations en vigueur dans d'autres pays.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Etranger

Les infections à *S. pneumoniae* constituent une des causes principales de maladies et de décès chez les enfants de moins de cinq ans dans les pays en développement. L'OMS estime que, chaque année, les pneumocoques entraînent plus d'un million de décès chez les enfants de cette tranche d'âge [3].

Aux Etats-Unis, les pédiatres soignent chaque année

entre quatre et huit millions d'OMA dues à des infections à pneumocoques. En 2000, soit juste avant l'introduction de la vaccination généralisée, les maladies invasives chez les enfants de moins de cinq ans représentaient 17 000 cas par an, dont 700 cas de méningites et 200 décès [4]. Depuis que les enfants de moins de deux ans sont vaccinés contre les pneumocoques, l'incidence des maladies invasives a reculé de plus de trois quarts dans ce groupe cible (tableau 2) [5,6]. Le Canada [7] et l'Australie [8] ont suivi l'exemple des Etats-Unis et ont eux aussi formulé des recommandations en faveur d'un vaccin conjugué contre les pneumocoques.

En Europe, l'incidence des maladies invasives à pneumocoques varie d'un pays à l'autre, tout en se situant largement en dessous de celles des Etats-Unis et du Canada, l'Espagne seule faisant exception (tableau 2). Cela pourrait s'expliquer en partie par le fait qu'on pratique moins d'hémocultures en Europe chez les enfants hautement fébriles traités ambulatoirement [9]. Si l'Autriche [10], la Belgique [11], la Hollande [12] et le Luxembourg [13] recommandent le vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques pour tous les enfants de moins de deux ans, la plupart des pays le conseillent seulement pour les personnes appartenant à des groupes à risque.

Suisse

Surveillance. Les maladies invasives à *S. pneumoniae* sont soumises à déclaration obligatoire par les laboratoires depuis 1999 [28] et à déclaration complémentaire obligatoire par les médecins depuis 2001 [29]. En outre, le Centre national pour les pneumocoques invasifs (CNPn) a été ouvert en 2002 [30] à l'Institut pour les maladies infectieuses de l'Université de Berne. Il a pour tâche de typiser les souches envoyées par les laboratoires suisses et d'en tester la résistance aux antibiotiques. Depuis 1998, les médecins associés au réseau Sentinella [31] participent également à la surveillance des OMA et des pneumonies: ils envoient frottis de gorge et du nasopharynx au CNPn afin de déterminer la proportion de cas dus aux pneumocoques, de typiser les souches isolées – comme cela se pratique pour les souches invasives – et de tester leurs résistances [32].

Tableau 3: Incidence des maladies invasives à pneumocoques en Suisse, par âge, 2001–2004

Classe d'âge (ans)	2001		2002		2003		2004		2001–2004*	
	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000	n	n/100 000
0	14	19	5	7	9	13	27	38	14	19
1	28	36	25	34	20	28	29	40	25	34
2–4	38	16	32	13	35	16	30	13	34	15
5–16	32	3	23	2	45	4	41	4	35	4
17–64	295	6	315	7	333	7	373	8	326	7
>64	413	37	481	42	480	42	500	43	466	41
Données manquantes	5		3		2				10	
Total	825	11	884	12	924	13	1000	14	908	12

* Moyenne annuelle

Tableau 4: **Létalité des maladies invasives à pneumocoques en Suisse, par âge, 2001–2004**

Classe d'âge (ans)	2001		2002		2003		2004		2001–2004*	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	2	14	0	0	1	11	2	7	1	9
1	0	0	0	0	1	5	0	0	0	1
2–4	1	3	1	3	0	0	0	0	1	1
5–16	0	0	2	9	0	0	1	2	1	2
17–64	24	8	25	8	26	8	31	8	27	8
>64	51	12	61	13	83	17	81	16	69	15
Total	78	9	89	10	111	12	115	12	98	11

* Moyenne annuelle

Fardeau de la maladie. Les enfants de moins de cinq ans et les personnes âgées de plus de 65 ans sont les catégories les plus touchées par les MIP (tableau 3). Le risque le plus élevé se situe dans le groupe des enfants de moins de 2 ans, où il est deux fois plus élevé que chez les enfants de 2 à 4 ans. Si l'on considère comme repère les incidences dans les tranches d'âge de 5 à 16 ans et 17 à 64 ans pour les années 2001 à 2004 (6 cas/100 000), on constate, par comparaison, que le risque de maladie est triplé pour les moins d'un an, presque sextuplé pour les enfants d'une année et plus que doublé pour les enfants de deux à quatre ans. Au cours de cette même période, une moyenne annuelle de 73 cas de maladies invasives à pneumocoques par an a été enregistrée chez les enfants de moins de cinq ans, dont 39 cas (53%) pour ceux âgés de moins de deux ans.

Le taux de létalité le plus élevé de MIP, soit 9%, a été observé chez les enfants de moins d'un an. Pendant la période considérée, on note une moyenne de deux décès d'enfants de moins de cinq ans par an (tableau 4).

Chez l'enfant de moins de 5 ans, on estime à 68 000 le nombre annuel d'épisodes d'OMA et à 4000 le nombre de cas de pneumonie, dont environ 40% sont imputables aux pneumocoques [33, 34].

Clinique. On a recensé, en moyenne annuelle, 28 pneumonies, 23 bactériémies sans foyer et 17 méningites dans le groupe des enfants de moins de 5 ans et 10 pneumonies, 14 bactériémies sans foyer et 12 méningites dans celui des moins de deux ans (tableau 5). Les

séquelles, principalement consécutives aux méningites, ne font pas l'objet d'un recensement en Suisse. Si l'on se réfère à des données internationales [35–39], on devrait s'attendre en Suisse à ce que 25 à 36% des personnes ayant souffert d'une méningite à pneumocoques présentent des séquelles neurologiques, notamment paralysies, convulsions, surdité et déficits cognitifs. Annuellement, entre quatre et six enfants de moins de cinq ans et trois à quatre enfants de moins de deux ans seraient concernés.

Résistance aux antibiotiques. Par comparaison avec les données internationales, la proportion de pneumocoques invasifs résistants est faible en Suisse [40], bien qu'elle varie d'une région à l'autre et d'une tranche d'âge à l'autre. Il y a davantage de pneumocoques invasifs résistants en Suisse romande qu'en Suisse allemande et au Tessin [30, 34]. Les enfants de moins de cinq ans sont également plus touchés que les enfants plus âgés et les adultes (tableau 6). Tous âges confondus, les résistances les plus fréquentes ont été observées pour le cotrimoxazole et l'érythromycine. La pénicilline a un effet diminué ou s'avère inefficace dans 12 à 13% des isolats de pneumocoques obtenus chez des enfants de moins de 5 ans. La proportion des pneumocoques résistant simultanément à la pénicilline et à un autre antibiotique a progressé de 1,1 à 2,6% entre 2002 et 2004 dans toutes les classes d'âge. La proportion de triple résistance n'a pas dépassé 1%.

Tableau 5: **Manifestations cliniques des maladies invasives à pneumocoques en Suisse, par âge, fréquence moyenne par an, 2001–2004**

Classe d'âge (ans)	Pneumonie (Pn)		Méningite (Men)		Pn + Men		Bactériémie sans foyer		Autre	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
0	2	16	6	41	0	0	5	37	1	6
1	8	32	6	23	0	0	9	36	2	10
2–4	18	54	5	14	0	0	9	27	2	5
5–16	20	56	6	16	0	1	7	20	2	7
17–64	241	74	19	6	4	1	49	15	14	4
>64	365	78	14	3	6	1	70	15	12	3
total	654	72	54	6	10	1	149	17	33	4

* Pourcentage par ligne

Tableau 6: **Proportion (%) des isolats de pneumocoques résistant aux antibiotiques, Centre national pour les pneumocoques invasifs, Suisse, 2002–2004, par classe d'âge**

	2002			2003			2004		
	n	I ^a	R ^b	n	I	R	n	I	R
Pénicilline									
Total ^c	546	6,8	4,0	901	8,3	2,8	968	7,7	2,7
<5 ans	56	5,4	5,4	63	12,7	1,6	87	11,5	1,1
≥5 ans	456	7,2	3,7	786	7,6	2,9	773	7,0	2,3
Erythromycine									
Total ^c	546		13,0	901		14,0	968		13,3
<5 ans	56		16,1	63		17,5	87		20,7
≥5 ans	456		12,1	786		13,4	773		11,6
TMP/SMX^d									
Total ^c	546	4,2	14,5	901	2,4	13,9	968	6,6	15,6
<5 ans	56	1,8	12,5	63	3,2	25,4	87	5,7	18,4
≥5 ans	456	4,6	14,7	786	2,4	12,8	773	6,0	15,0
Lévofloxacine									
Total ^c	546	0,4	0,4	901	0,9	0	968	1,4	0,2
<5 ans	56	1,8	0	63	1,6	0	87	0	0
≥5 ans	456	0,2	0,2	786	0,9	0	773	1,7	0,3
Pénicilline+érythromycine ou pénicilline+TMP/SMX									
Total ^c	546		1,1	901		2,2	968		2,6
<5 ans	56		0	63		1,6	87		1,1
≥5 ans	456		1,1	786		2,3	773		2,3
Pénicilline+érythromycine+TMP/SMX									
Total ^c	546		0,7	901		1,0	968		0,8
<5 ans	56		0	63		1,6	87		1,1
≥5 ans	456		0,7	786		0,9	773		0,6

^a Résistance intermédiaire (CMI Pénicilline: >0,06 mg/l; CMI TMP/SMX: 1–2 mg/l; CMI Lévofloxacine: 4 mg/l)

^b Résistance (CMI Pénicilline: >1mg/l; CMI Erythromycine: >0,25 mg/l; CMI TMP/SMX: >4 mg/l; CMI Lévofloxacine: >8 mg/l)

^c Contient également des cas sans indication d'âge

^d Triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole)

VACCINATION

Vaccin polysaccharidique

Le seul vaccin polysaccharidique contre les pneumocoques (PPV) disponible en Suisse est commercialisé par Sanofi Pasteur MSD sous le nom de Pneumovax®-23 [41]. Il s'agit d'un mélange de polysaccharides capsulaires des 23 sérotypes de pneumocoques les plus fréquents ou les plus invasifs [42]. Ce vaccin contient du phénol mais pas de thiomersal. Il n'est immunogène qu'à partir de l'âge de deux ans et protège contre les maladies invasives sans supprimer durablement la colonisation du nasopharynx par les pneumocoques des sérotypes du vaccin et sans induire d'immunité mémoire [1]. En Suisse, ce vaccin est recommandé pour tous les enfants à partir de cinq ans qui présentent des facteurs de risque définis et pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus [43]. Chez les enfants de deux à cinq ans appartenant à un groupe à risque, il élargit la protection offerte par le vaccin conjugué [44, 45].

Vaccin conjugué

Produit. Le seul vaccin conjugué contre les pneumocoques enregistré en Suisse est commercialisé par Wyeth Pharmaceuticals SA sous le nom de Prevenar® [41]. Il s'agit d'une préparation heptavalente qui contient les polysaccharides capsulaires de sept sérotypes de pneumocoques: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. Les polysaccharides sont liés à une protéine porteuse CRM₁₉₇, une forme inactivée de toxine diphtérique. Du phosphate d'aluminium est utilisé comme adjuvant. Le vaccin ne contient pas de thiomersal [42].

Couverture. Parmi les isolats envoyés au CNPn, la proportion de sérotypes et sérogroupes contenue dans le vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques est plus élevée chez les enfants que chez les adultes. La couverture par le vaccin 7-valent la plus élevée se rencontre chez les enfants de moins de deux ans, étant en moyenne de 63,5% pour les sérotypes et de 79,7% pour les sérogroupes (tableau 7).

Tableau 7: **Couverture potentielle (%) par le vaccin heptavalent conjugué des sérotypes et sérogroupes déterminés par le Centre national pour les pneumocoques invasifs, Suisse, 2002–2004, par tranche d'âge**

	2002			2003			2004		
	n	Séro- types ^a	Séro- groupes ^b	n	Séro- types	Séro- groupes	n	Séro- types	Séro- groupes
Total ^c	546	44,1	56,8	901	46,2	57,2	968	44,8	56,5
<2 ans	31	48,4	74,2	36	75,0	86,1	61	67,2	78,7
2–4 ans	25	56,0	60,0	27	48,1	51,9	26	50,0	61,5
5–16 ans	20	50,0	55,0	32	37,5	43,8	30	60,0	63,3
>16 ans	436	42,9	55,7	754	45,0	56,6	743	42,0	54,1

^a 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

^b 4, 6, 9, 14, 18, 19, 23

^c Contient également des cas sans indication d'âge

Immunogénicité. Les anticorps humains dirigés contre les polysaccharides de la capsule des pneumocoques sont spécifiques des sérotypes [1]. Bien que la concentration minimale d'anticorps nécessaire à une protection contre les maladies invasives ne soit pas clairement définie [46], on recommande une concentration minimale d'anticorps de 0,35 g/ml [47].

A la différence du vaccin polysaccharidique 23-valent, le vaccin heptavalent confère une immunité même aux enfants de moins de deux ans. Plusieurs études contrôlées ont montré qu'un mois après l'administration de la troisième dose du PCV7, 89 à 100% des enfants de 4 à 6 mois présentaient une concentration d'anticorps $\geq 0,15$ g/ml [48–51], 82 à 99% une concentration $\geq 0,5$ g/ml [48, 51] et 51 à 90% une concentration $\geq 1,0$ g/ml [49, 50], selon le sérotype. Des études ont montré une concentration d'anticorps après vaccination 4 à 27 fois plus élevée (selon le sérotype) que celle mesurée avant l'administration du vaccin [49, 50]. Avant le rappel de la

deuxième année, les concentrations étaient pratiquement retombées à leur niveau de départ, excepté pour les sérotypes 6B [48, 51] et 14 [48–51], pour ensuite augmenter de 4 à 15 fois après le rappel [48–51]. Dans une étude finlandaise conduite sur une plus longue période, les valeurs sont restées 3 à 7 fois supérieures à l'âge de deux ans par rapport à des sujets n'ayant pas reçu le PCV7 [52].

L'immunogénicité du PCV7 a pu être démontrée aussi bien chez des enfants en bonne santé que chez des personnes exposées à un risque accru de développer une maladie invasive à pneumocoques; cela a été le cas pour des personnes VIH positives [53], des enfants avec une anémie falciforme [54], des prématurés et des nourrissons de faible poids de naissance [55], des porteurs d'implants cochléaires [56], des personnes sans réponse immunitaire au vaccin polysaccharidique [57], des receveurs de cellules souches hématopoïétiques [58] et des patients ayant subi une splénectomie [59].

Tableau 8: **Efficacité du vaccin conjugué heptavalent contre les maladies invasives à pneumocoques en conditions d'étude contrôlée**

	Efficacité (%)		Pays	Source
	Selon protocole ^a (95% IC)	Intention de traitement ^b (95% IC)		
Enfants en bonne santé (n = 37 868)			USA	[48]
Tous les sérotypes PCV7	97 (83–100)	94 (80–99)		
4		Pas de cas		
6B		86 (-11–100)		
9V		100 (-142–100)		
14		100 (60–100)		
18C		100 (49–100)		
19F		85 (32–98)		
23F		100 (15–100)		
Tous les sérotypes		89 (74–96)		
Enfants avec un poids à la naissance inférieur à 2500 g (n = 1756)			USA	[55]
Tous les sérotypes PCV7	100			
Enfants nés avant la 38^e semaine de gestation (n = 4340)				
Tous les sérotypes PCV7	100			

^a Uniquement les cas apparus plus de 14 jours après la troisième dose de vaccin

^b Tous les cas apparus après randomisation

Tableau 9: **Efficacité du vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques dans les cas de pneumonies et d'otites moyennes aiguës (OMA) en conditions d'étude contrôlée**

	Efficacité (%)		Pays	Source
	Selon protocole ^a (95% IC)	Intention de traitement ^b (95% IC)		
Pneumonie (n = 37 868)			USA	[60]
Diagnostic clinique		11 (1–21)		
Confirmation par radiographie		33 (7–52)		
Consolidation		73 (38–88)		
Bactériémie	86	88		
Pneumonie				
Confirmation par radiographie	22 (11–31)		méta-analyse	[61]
OMA (n = 37 868)			USA	[48]
Tous les épisodes	7 (4–10)	6 (4–9)		
Fréquence OMA 3/4 ^a	9 (9–15)	9 (4–14)		
Fréquence OMA 4/5 ^a	12 (2–21)	10 (2–17)		
Fréquence OMA 5/6 ^a	23 (7–36)	12 (0–23)		
Tympanostomie	20 (2–35)	20 (4–34)		
OMA (n = 1662)			Finlande	[62]
Toute forme		6 (-4–16)		
Confirmation par culture		34 (21–45)		
Tous les sérotypes PCV7	54 (41–64)	57 (44–67)		
4		49 (-176–91)		
6B		84 (62–93)		
9V		54 (-48–86)		
14		69 (20–88)		
18C		58 (-4–83)		
19F		25 (-14–51)		
23F		59 (35–75)		
Sérotypes à réaction croisée		51 (27–67)		
Autres sérotypes		-33 (-80–1)		
OMA (n = 1490)				[63]
Tympanostomie à 2–24 mois		4 (-19–23)		
Tympanostomie à 25 mois–5 ans		39 (4–61)		

^a Nombre d'épisodes par enfant en 6 mois pendant une durée de 1 an

^b Tous les cas apparus après randomisation

Efficacité. En conditions d'étude contrôlée et sur une période d'observation allant jusqu'à 3,5 ans, le vaccin heptavalent protège 97% des enfants contre les MIP induites par les sérotypes vaccinaux et 89% des enfants contre les MIP de tous sérotypes. L'efficacité spécifique à chaque sérotype varie entre 85 et 100% [48]. On a pu observer sur une période de 2,5 ans que les enfants dont le poids de naissance est inférieur à 2500 g et les enfants nés avant la 38^e semaine de gestation sont aussi protégés à 100% (tableau 8) [55]. Le PCV7 empêche l'apparition de pneumonies prouvées radiologiquement dans 22 à 33% des cas, de pneumonies lobaires dans 73% des cas (période d'observation: jusqu'à 3,5 ans) [60, 61], et d'OMA dans 6% des cas, toutes étiologies confondues. L'efficacité contre les OMA induites par des sérotypes contenus dans les vaccins conjugués est de 57% (période d'observation: jusqu'à 3,25 ans; tableau 9) [48, 62].

L'analyse des MIP au sein d'une population de 16 millions d'habitants aux Etats-Unis avant et après l'introduction généralisée du PCV7 confirme également l'efficacité du vaccin à l'échelle de la population. C'est ainsi que, dans le groupe cible principal des enfants de moins de

deux ans, l'incidence de toutes les MIP est passée de 188 à 59 cas pour 100 000 (-69%), celle des MIP induites par des sérotypes du vaccin 7-valent de 156 à 34 cas pour 100 000 (-78%), enfin l'incidence par sérotype a baissé dans des proportions allant de 63 à 83%. La légère augmentation (en chiffres absolus) des MIP induites par des sérotypes non vaccinaux – phénomène qui a été observé pendant cette même période – n'a pas été significative du point de vue statistique. En revanche, l'incidence des MIP parmi les adultes non vaccinés a diminué significativement – de 8 à 32% selon les classes d'âge considérées – ce qui permet de déduire qu'il existe une immunité de groupe [5].

Cinq des sérotypes (6B, 9V, 14, 19F, 23F) de pneumocoques inclus dans le vaccin heptavalent (ou dans des vaccins de valence supérieure) sont souvent résistants à la pénicilline et à d'autres antibiotiques [64]. Des études randomisées contrôlées [65–67] et des études de surveillance de population [5, 68–72] fournissent des indices quant à une baisse de la colonisation par des pneumocoques résistants après l'administration du vaccin conjugué. La diminution de souches résistantes et celle des MIP dues à ces souches est, chez les personnes vacci-

nées, de l'ordre de 16 à 70% pour la pénicilline [5, 66–68, 70, 72], de 49 à 82% pour les macrolides [5, 67–70], de 33 à 38% pour le cotrimoxazole [66, 67, 71] et de 44 à 70% pour au moins 3 classes de substances [5, 67]. Cette évolution s'explique peut-être en partie par une tendance à réduire la consommation d'antibiotiques [72], ou alors il faut y voir le résultat d'une prévention vaccinale efficace qui permet de moins prescrire d'antibiotiques [73]. Une étude randomisée et contrôlée, effectuée au Portugal [74] et deux études de population conduites aux Etats-Unis [75,76] indiquent que le vaccin heptavalent reste sans effet sur la résistance aux antibiotiques.

Effets indésirables des vaccins. Une étude portant sur 18 927 enfants montre que le PCV7 provoque principalement des réactions locales et de la fièvre. Une rougeur à l'endroit de l'injection, une tuméfaction et une douleur au toucher ont été observées dans respectivement 10 à 14%, 10 à 12% et 15 à 24% des cas. La rougeur et la tuméfaction ont dépassé 3 cm de diamètre dans 0,1 à 0,6% des cas. Entre 15 et 20% des enfants ont eu une fièvre ≥ 38 °C et 1 à 2,5% une fièvre > 39 °C dans les 48 heures qui ont suivi l'injection [48]. Une surveillance post-marketing conduite aux Etats-Unis pendant les deux premières années après l'introduction généralisée du vaccin heptavalent a estimé l'incidence d'effets indésirables déclarés à un effet indésirable pour 7576 doses vaccinales, sur un total de 31,5 millions de doses vendues. Pour plus de la moitié, il s'agissait de réactions locales et de fièvre, et trois quarts des cas concernaient des patients auxquels on avait administré simultanément d'autres vaccins que le PCV7. Parmi les déclarations d'effets indésirables plus sérieux, on trouve des réactions allergiques (1 sur 25 000), des réactions anaphylactiques (1 sur 2 500 000), des convulsions fébriles (1 sur 100 000), des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (1 sur 650 000) et des thrombocytopenies (1 sur 2 500 000), sans qu'il soit toutefois possible d'établir avec certitude un lien de causalité [77]. D'autres études effectuées à plus petite échelle ont montré que le PCV7 était également bien toléré dans les cas d'infections par VIH [53] et d'anémie falciforme [54]. Une réserve est cependant de mise pour deux autres groupes à risque: après l'injection de la troisième dose, les enfants avec un poids de naissance inférieur à 2500 g ont développé plus fréquemment que les bébés de poids normal une rougeur et une tuméfaction locales d'un diamètre de plus de 3 cm à l'endroit de l'injection. On observe de même une tuméfaction d'un diamètre supérieur à 2,4 cm de diamètre plus souvent chez les bébés nés avant la 38^e semaine de gestation que chez les bébés nés à terme [55].

Interactions. Le vaccin heptavalent peut être administré en même temps que n'importe quel autre vaccin de base

recommandé dans le Plan de vaccination suisse [78]. Des études attestent que la bonne tolérance et l'immunogénicité du PCV7 ne sont pas modifiées par l'administration conjointe à d'autres vaccins, comme le vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTPa acellulaire), le vaccin contre la poliomyélite (IPV inactivé), *Haemophilus influenzae de type b* (Hib) [48, 51, 79], le vaccin contre l'hépatite B (HB) [48] ou encore celui contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) [48, 50]. L'injection simultanée du vaccin conjugué hexavalent Infanrix®hexa (DTPa-HB-IPV/Hib) ne nuit aucunement à l'immunogénicité du vaccin heptavalent, mais peut augmenter la fréquence des effets indésirables, notamment de la fièvre ≥ 38 °C et $> 38,5$ °C [80]. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de données suffisantes pour permettre une administration simultanée avec d'autres vaccins hexavalents (Hexavac®) [42]. Le PCV7 ne réduit en rien l'immunogénicité des vaccins de base qui seraient administrés conjointement [51, 79, 80].

Rapport coût-efficacité. En Suisse, deux études ont été consacrées au rapport coût-efficacité des vaccins conjugués contre les pneumocoques. Ess et al. [81] ont analysé l'effet d'une vaccination généralisée de cinq cohortes de naissance fictives, chacune formée de 80 000 enfants, avec un vaccin conjugué heptavalent. Le schéma de vaccination, soit quatre doses, se conforme aux instructions du fabricant. En se basant sur la perspective des assureurs maladie, les auteurs de l'étude arrivent à un rapport coût-bénéfice de 39 300 CHF par année de vie gagnée ajustée sur la qualité (QALY). Une campagne de rattrapage pour tous les enfants de moins de deux ans fait état de 33 600 CHF par QALY. Enfin, avec une estimation de 162 000 CHF par QALY, le rapport coût-bénéfice d'un rattrapage de vaccination auprès de tous les enfants de moins de cinq ans est nettement inférieur. Dans une cohorte de naissance fictive formée de 80 000 enfants, Jaccard et al. [82] ont comparé le rapport coût-bénéfice de deux vaccins (vaccin conjugué contre les méningocoques du groupe C [MenC] versus MenC/PCV9) et deux stratégies de vaccination (vaccination généralisée avec 3 doses à l'âge de 2, 4 et 6 mois versus une dose à 12 mois). Pour l'administration de 3 doses, le rapport coût-bénéfice du vaccin combiné est de 32 000 CHF par QALY et est largement indépendant du taux de couverture vaccinale.

Par comparaison, le rapport coût-bénéfice de la vaccination contre la grippe des personnes de plus de 65 ans en Suisse est de 1144 CHF [83] et celui de différentes stratégies de vaccination contre l'hépatite B entre 8820 et 23 380 CHF par année de vie gagnée [84]. A l'échelle internationale, la somme de 100 000 US\$ par QALY constitue la limite supérieure d'un rapport coût-bénéfice jugé acceptable [81].

Recommandation

Indication de vaccination

1. Enfants présentant un risque accru de maladies invasives à pneumocoques

La prévention d'une MIP par la vaccination est conseillée pour toutes les personnes présentant un risque accru d'en souffrir [44,45]. Sont plus particulièrement concernés:

- a) les enfants de moins de deux ans présentant un risque accru transitoire en raison:
 - d'un poids à la naissance inférieur à 1500 g
 - d'une prématurité (naissance avant la 32^e semaine de gestation)
- b) les enfants de moins de cinq ans présentant les conditions médicales chroniques suivantes:
 - asplénie anatomique ou fonctionnelle
 - infection à VIH
 - immunodéficiences congénitales (en particulier déficiences en anticorps et défaut de réponse aux polysaccharides)
 - immunodéficiences à la suite d'une irradiation, d'une chimiothérapie ou d'un traitement à base de corticostéroïdes
 - fistule de liquide céphalo-rachidien
 - maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques
 - insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique
 - anémie falciforme
 - présence ou attente d'un implant cochléaire
 - malformation de la base du crâne

Grâce aux traitements existants contre le diabète, le diabète sucré chez un enfant de moins de cinq ans n'entraîne plus un risque accru de développer une maladie invasive à pneumocoques.

Il n'existe pas de données quant à l'efficacité du vaccin heptavalent chez les enfants à partir de 5 ans révolus. En cas d'indication vaccinale, le vaccin 23-valent sera donc administré à ce groupe d'âge [43].

2. Enfants en bonne santé

Les MIP sont des maladies graves. En Suisse, elles sont trois fois plus fréquentes chez les enfants de moins de cinq ans que dans les classes d'âge entre 5 et 65 ans. L'incidence chez les enfants de moins de deux ans (26 cas sur 100 000) dépasse de 73% celle des enfants âgés de deux à quatre ans (15 cas sur 100 000). Un vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques est enregistré en Suisse. Efficace, bien toléré, présentant un rapport coût-bénéfice favorable, il couvre 64 à 80% des souches invasives isolées chez les enfants de moins de deux ans. La couverture diminue à mesure que l'enfant grandit, baissant même jusqu'à moins de 50%.

Dans ce contexte, la Commission fédérale pour les vaccinations et l'Office fédéral de la santé publique recommandent le vaccin heptavalent pour les enfants de moins de deux ans dont les parents souhaitent une protection optimale contre les pneumocoques. Le PCV7 sera administré à titre complémentaire, parallèlement aux vaccinations de base prévues par le plan de vaccination (diphtérie, tétanos, coqueluche, *H. influenzae* type b, poliomyélite, rougeole, oreillons, rubéole).

Schéma de vaccination

1. Enfants présentant un risque accru d'infections invasives à pneumocoques

- a) Pour les prématurés (naissance avant la 32^e semaine de gestation) et pour les enfants de très faible poids à

Tableau 10: **Schéma de vaccination des enfants de moins de cinq ans avec le vaccin conjugué heptavalent contre les pneumocoques (PCV7) et le vaccin polysaccharidique 23-valent contre les pneumocoques (PPV23), selon l'âge au début de la vaccination**

Age (mois)	Primovaccination PCV7		Rappel PCV7		Rappel PPV23	
	Doses	Intervalle (semaines)	Doses	Age (mois)	Doses	Age (mois)
Enfants avec un risque transitoire: naissance avant la 32^e semaine de gestation^a, poids de naissance inférieur à 1500 g						
2-6 ^b	3	4-8	1	12-15	–	–
7-11	2	4	1	12-15 ^c	–	–
12-23	1		1	^c	–	–
Enfants atteints de maladies chroniques: asplénie, VIH, immunodéficiences, fistule de LCR, cardiopathie ou pneumopathie, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, anémie falciforme, implant cochléaire, malformation de la base du crâne						
2-6 ^b	3	4-8	1	12-15	1	24 ^d
7-11	2	4	1	12-15 ^c	1	24 ^d
12-23	1		1	^c	1	24 ^{c, d}
24-59	1		–		1	^{c, d}
Enfants en bonne santé						
comme les enfants avec un risque transitoire						

^a Ne pas tenir compte de la prématurité

^b Première dose recommandée à l'âge de 2 mois

^c Au minimum 8 semaines après la dernière dose de PCV7

^d Deuxième rappel à fixer de cas en cas (voir texte)

la naissance (moins de 1500 g), une dose de PCV7 est recommandée à l'âge de 2, 4 et 6 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois. Le vaccin est administré en injection intramusculaire dans la partie antéro-latérale de la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les enfants plus âgés. Il est possible d'administrer en même temps d'autres vaccins prévus par le plan de vaccination, mais les produits devraient être administrés en un autre site d'injection. Les vaccinations de rattrapage prévoient, selon l'âge, une à deux doses de vaccin. Il est conseillé de les faire avant l'âge de deux ans révolus (tableau 10).

- b) Pour les enfants atteints de maladies chroniques, les recommandations sont les mêmes que pour les prématurés et pour les enfants de très faible poids à la naissance (voir point a) en ce qui concerne la primo-vaccination et les rappels de vaccin heptavalent. Il est toutefois conseillé d'administrer les vaccins de rattrapage jusqu'à l'âge de 5 ans révolus (tableau 10). Par ailleurs, on administrera dès l'âge de 24 mois une dose de PPV23 contre les pneumocoques pour élargir la protection (tableau 10). L'administration d'une deuxième dose de rappel du PPV23 devrait être décidée de cas en cas, en tenant compte notamment de l'importance du risque, de sa durée et de la persistance d'anticorps spécifiques contre les pneumocoques. Les enfants âgés de 24 à 59 mois atteints de maladies chroniques qui ont déjà reçu une dose de PPV23 devraient recevoir également une dose de PCV7, après un intervalle de huit semaines au minimum. En effet, la réponse immunitaire déclenchée par le vaccin conjugué, dépendant des cellules T, permet d'obtenir une meilleure protection vaccinale qu'avec le seul vaccin polysaccharidique.

2. Enfants en bonne santé

Les recommandations applicables aux prématurés et aux enfants de très faible poids à la naissance (voir point 1a) s'appliquent par analogie aux enfants en bonne santé dont les parents souhaitent une protection optimale.

Cette recommandation remplace les deux recommandations précédentes sur la vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de cinq ans (OFSP Bulletin 2001, n° 29 et OFSP Bulletin 2003, n° 35).

BIBLIOGRAPHIE

1. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). Vaccines. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004. S. 529–588.
2. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA (Hrsg.). Vaccines. 4. Ausgabe, Pennsylvania: Elsevier; 2004. S. 589–624.
3. World Health Organization. Pneumococcal vaccines – WHO position paper. WER 2003; NO 14:110–119.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2000; 49: 1–35.
5. 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.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 2004. Active bacterial core surveillance report, emerging infections program network, *Streptococcus pneumoniae*, 2003.
7. National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. Can Commun Dis Rep 2002; 28: 1–32.
8. Australian Government, Department of Health and Ageing. Immunisation provider guidelines: national childhood pneumococcal vaccination program. Canberra, 2004.
9. Rüggeberg JU, Ketteler K, MacKenzie CR, Von Kries R, Reinert RR, Schrotten H. Blood culture sampling rates at a German pediatric university hospital and incidence of invasive pneumococcal disease. Infection 2004; 32: 78–81.
10. Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. Impfplan 2005 Österreich. Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates (Impf-ausschuss) vom 9. November 2004. Wien, 2004.
11. Conseil Supérieure d'Hygiène. Calendrier vaccinal de base recommandé par le CSH. Brüssel, 2004.
12. Ruitenbergh EJ, Houweling H. Algemene vaccinatie tegen meningokokken C en pneumokokken; samenvatting van het advies van de Gezondheidsraad. Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 938–40.
13. Conseil Supérieure d'Hygiène. Vaccination anti-pneumococcique chez l'enfant. Luxembourg, 2004.
14. Roche P, Krause V, Andrews R, Carter L, Coleman D, Cook H, et al. Invasive pneumococcal disease in Australia, 2002. Commun Dis Intell 2003; 27: 466–77.
15. 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.
16. Robert Koch-Institut. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut / Stand: Juli 2004. Epidemiol Bull 2004; 30: 243.
17. Scarlett Georges, Anne Perrocheau, Edith Laurent, Daniel Lévy-Bruhl et les bactériologistes du réseau Epibac. Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, et *S. pyogenes* en France en 2001–2002. BEH 2004; n° 34: 165–168.
18. Institut de Veille Sanitaire. Avis du Conseil supérieure d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®). BEH 2002; n° 24: 119–120.
19. 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.
20. Department of Health. Update on the influenza and pneumococcal immunisation programmes. Chief Medical Officer letter 2004; 4: 11–13.
21. Principi N, Marchisio P. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. Acta Paediatr Suppl 2000; 89: 40–3.

22. D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco PL, Rizzo C, Monaco M, Massari M, Demicheli V, Pantosti A; Italian PNC-Euro working group. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005; 23(19): 2494–500.
23. Ministero della Salute. Piano nazionale vaccini 2005–2007. Rom, 2005.
24. Bernaola Iturbe E, Aristegui Fernandez J, Herranz Aguirre M, Garcia Calvo C, Fernandez Perez C; Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumococica en el Pais Vasco-Navarra. Estudio de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre 0–5 años en el Pais Vasco y Navarra. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 301–9.
25. Reinert R. Pneumococcal conjugate vaccines – a European perspective. *Int J Med Microbiol* 2004; 294: 277–94.
26. Spanjaard L, van der Ende A, Rumke H, Dankert J, van Alphen L. Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to *Streptococcus pneumoniae* in The Netherlands. *Acta Paediatr Suppl* 2000; 89: 22–6.
27. Rendi-Wagner P, Georgopoulos A, Kundi M, Mutz I, Mattauch M, Nowak J, et al. Prospective surveillance of incidence, serotypes and antimicrobial susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* among hospitalized children in Austria. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 826–31.
28. Département fédéral de l'intérieur. Ordonnance du 13 janvier 1999 sur les déclarations de médecin et de laboratoire. Berne, 1999.
29. Département fédéral de l'intérieur. Ordonnance sur les déclarations de médecin et de laboratoire, modification du 6 décembre 2000. Berne, 2001.
30. Office fédéral de la santé publique. Surveillance des infections invasives et non invasives à pneumocoques en 2002. *Bull OFSP* 2003; n° 22: 368–372.
31. Office fédéral de la santé publique. Swiss Sentinel Surveillance System: reporting themes by year. <http://www.bag.admin.ch/sentinella/system/x/themen.htm>
32. Mühlmann K, Matter HC, Tauber MG, Bodmer T; Sentinel Working Group. Nationwide surveillance of nasopharyngeal *Streptococcus pneumoniae* isolates from children with respiratory infection, Switzerland, 1998–1999. *J Infect Dis* 2003; 187: 589–96.
33. Office fédéral de la santé publique. Sentinella 1999–2000: Rapport annuel du système de déclaration Sentinella en Suisse. Berne, 2002.
34. Office fédéral de la santé publique. Epidémiologie des infections invasives et non invasives à pneumocoques en 2003. *Bull OFSP* 2004; n° 52: 994–1000.
35. Pikiš A, Kavaliotis J, Tsikoulas J, Andrianopoulos P, Venzon D, Manios S. Long-term sequelae of pneumococcal meningitis in children. *Clin Pediatr* 1996; 35: 72–8.
36. Arditi M, Mason EO Jr, Bradley JS, Tan TQ, Barson WJ, Schutze GE, et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102: 1087–97.
37. Kornelisse RF, Westerbeek CM, Spoor AB, van der Heijde B, Spanjaard L, Neijens HJ, et al. Pneumococcal meningitis in children: prognostic indicators and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1390–7.
38. Bohr V, Rasmussen N, Hansen B, Gade A, Kjersem H, Johnsen N, et al. Pneumococcal meningitis: an evaluation of prognostic factors in 164 cases based on mortality and on a study of lasting sequelae. *J Infect* 1985; 10: 143–57.
39. King BA, Richmond P. Pneumococcal meningitis: clinical course and resource use in Western Australian children. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 606–10.
40. Jacobs MR. Worldwide trends in antimicrobial resistance among common respiratory tract pathogens in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 8 (Suppl): S 109–19.
41. Swissmedic. Liste des vaccins autorisés, état au 22.4.05. Bern, 2005.
42. Documed AG. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2005. Basel, 2005.
43. Office fédéral de la santé publique. Recommandations pour la vaccination antipneumococcique avec le vaccin polyosidique 23-valent. *Bull OFSP* 2000; n° 42; 8–9.
44. Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. *Bull OFSP* 2001; n° 29: 516–522.
45. Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans: compléments aux recommandations parues en 2001. *Bull OFSP* 2003; n° 35: 599–601.
46. Lee LH, Frasch CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2003; 21: 2190–6.
47. WHO expert committee on biological standardization. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Provisional report, adopted in November 2003.
48. 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. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 187–95.
49. 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.
50. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger KS, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 1998; 101: 604–11.
51. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 2003; 21: 3653–62.
52. Ekstrom N, Ahman H, Verho J, Jokinen J, Vakevainen M, Kilpi T, Kayhty H. Kinetics and avidity of antibodies evoked by heptavalent pneumococcal conjugate vaccines PncCRM and PncOMPC in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Infect Immun* 2005; 73: 369–77.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. Rose M, Hey C, Kujumdshiev S, Gall V, Schubert R, Zielen S. Immunogenicity of pneumococcal vaccination of patients with cochlear implants. *J Infect Dis* 2004; 190: 551–7.
57. Zielen S, Buhning I, Strnad N, Reichenbach J, Hofmann D. Immunogenicity and tolerance of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in nonresponders to the 23-valent pneumococcal vaccine. *Infect Immun* 2000; 68: 1435–40.
58. Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 213–22.
59. Musher DM, Ceasar H, Kojic EM, Musher BL, Gathe JC Jr, Romero-Steiner S, et al. Administration of protein-conjugate pneumococcal vaccine to patients who have invasive disease after splenectomy despite their having received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2005; 191: 1063–7.
60. Black S, Shinefield H, Ray P, et al. Efficacy of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Wyeth Lederle) in 37 000

- infants and children: impact on pneumonia, otitis media and an update on invasive disease. 2nd International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, March 2000, Sun City, South Africa (abstract O19).
61. Lucero MG, Dulalia VE, Parreno RN, Lim-Quianzon DM, Nohynek H, Makela H, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004977.
 62. 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.
 63. Palmu AA, Verho J, Jokinen J, Karma P, Kilpi TM. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 732–8.
 64. Whitney CG, Pickering LK. The potential of pneumococcal conjugate vaccines for children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 961–70.
 65. Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Greenberg D, Abramson O, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271–8.
 66. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180: 1171–6.
 67. Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 532–40.
 68. Black S, Shinefield H, Baxter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485–9.
 69. Stephens DS, Zughaier SM, Whitney CG, Baughman WS, Barker L, Gay K, et al. Incidence of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment. *Lancet* 2005; 365: 855–63.
 70. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Mitchel E, et al. Reduction in high rates of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 641–8.
 71. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. *J Infect Dis* 2004; 190: 2031–8.
 72. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish Members of the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Trends in antimicrobial resistance in 1,968 invasive *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Spanish hospitals (2001 to 2003): decreasing penicillin resistance in children's isolates. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5571–7.
 73. Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 951–8.
 74. Frazao N, Brito-Avo A, Simas C, Saldanha J, Mato R, Nunes S, et al. Effect of the Seven-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine on Carriage and Drug Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children Attending Day-Care Centers in Lisbon. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 243–252.
 75. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1015–22.
 76. Schutze GE, Tucker NC, Mason EO Jr. Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1125–9.
 77. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 1702–10.
 78. Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Classeur «Maladies infectieuses – Diagnostic et prévention», Supplement VIII. Plan de vaccination suisse 2005, état: janvier 2005. Berne, Edition 2005.
 79. Käyhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M, Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 108–14.
 80. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 70–7.
 81. Ess SM, Schaad UB, Gervais A, Pinösch S, Szucs TD. Cost-effectiveness of a pneumococcal immunisation program for infants in Switzerland. *Vaccine* 2003; 21: 3273–3281.
 82. Jaccard Ruedin H, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine* 2003; 21: 4145–4152.
 83. Piercy J, Miles A. The economic impact of influenza in Switzerland – inter-pandemic situation. Schlussbericht von MAPI VALUES im Auftrag des BAG. Bern, 2003.
 84. Zurn P, Danthine JP. Ökonomische Evaluation verschiedener Hepatitis-B-Impfstrategien in der Schweiz. *Soz Präventivmed* 1998; 43 Suppl 1: S61–4, S134–7.