



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Les infections à *Streptococcus pneumoniae* sont d'une grande fréquence, surtout aux âges extrêmes de la vie. La pneumonie à pneumocoque est l'une des premières causes de décès chez l'enfant dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, le pneumocoque constitue la première cause de méningites bactériennes chez l'enfant de moins de 2 ans. Chez le nourrisson et le sujet âgé, la mortalité des infections à pneumocoque reste élevée. D'autres groupes à risque, tels que les drépanocytaires homozygotes, les personnes splénectomisées et les personnes souffrant d'infections à VIH au stade sida, peuvent aussi développer des formes sévères, voire mortelles. L'une des difficultés rencontrées pour mettre au point un vaccin pneumococcique tient à la diversité antigénique de ce germe. En effet, quatre-vingt-neuf sérotypes capsulaires sont identifiés. L'intérêt du vaccin pneumococcique, déjà évident du fait de la mortalité élevée due à la virulence de certains sérotypes, s'est accru ces dernières années en raison de la résistance croissante de ce germe aux antibiotiques, et en particulier à la pénicilline. Cette résistance, liée à une modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP), est surtout retrouvée dans certains sérotypes (23F, 9V, 19F...). Elle concerne également d'autres pénicillines et bêta-lactamines. Il existe, de plus, des résistances multiples concernant, souvent simultanément, bêta-lactamines, chloramphénicol, tétracyclines et macrolides.

Un progrès important a été réalisé avec la mise au point de vaccins conjugués.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Streptococcus pneumoniae est un commensal du rhinopharynx, surtout chez l'enfant : il peut facilement diffuser vers l'oreille et l'arbre respiratoire.

Aussi, les **otites** se rencontrent-elles surtout entre 6 mois et 3 ans. On admet qu'au moins 30 % d'entre elles sont dues au pneumocoque. Les otites à pneumocoque de l'enfant sont plus fébriles et plus douloureuses que les otites dues à d'autres agents pathogènes.

Dans les sinusites aiguës de l'adulte, le pneumocoque est retrouvé dans 25 % des cas.

Les **infections respiratoires basses** sont dominées par la pneumonie, réalisant la classique pneumonie franche lobaire aiguë avec, schématiquement, un stade de congestion, d'hépatisation rouge puis grise, suivie de réparation. Les bronchopneumonies, de même que les pneumonies interstitielles, sont plus rares. Le risque d'infection pulmonaire augmente régulièrement à partir de l'âge de 40 ans : il passe surtout de 1,63 entre 61 et 70 ans à 3,6 au-delà de 80 ans. La létalité est évaluée entre 5 et 15 % et est plus élevée dans les pneumopathies bactériémiques : la mortalité peut alors atteindre 25 %.

Pour ce qui est des **méningites**, depuis la disparition des méningites à *Haemophilus b*, le pneumocoque est à l'origine de 49 % des méningites bactériennes tous âges confondus et est la première cause avant l'âge de 1 an. Cette méningite peut être associée à une otite moyenne aiguë : elle est caractérisée par un début brutal foudroyant et des troubles neurovégétatifs importants. Le pronostic en est globalement sévère : dans une étude française récente portant sur les enfants, la mortalité était de 10 % et les séquelles neuropsychiques précoces de 30 %.

Immunodépression, éthylisme, splénectomie, drépanocytose et âge avancé constituent des facteurs favorisant les infections sévères à pneumocoque. Le diagnostic bactériologique de l'infection pneumococcique est essentiellement direct, reposant sur l'examen direct et, surtout, sur la culture de liquides biologiques (liquide céphalorachidien, sang, liquide de ponction) ou de pus (otite).

L'**étiologie pneumococcique des pneumopathies** est plus difficile à préciser sur les seuls crachats ou prélèvements pharyngés si les hémocultures sont négatives. La recherche d'antigènes bactériens dans les produits pathologiques a d'abord été effectuée par agglutination : de nouvelles méthodes utilisant les anticorps monoclonaux sont d'une grande spécificité, mais perdent leur intérêt du fait d'une trop grande sensibilité (examen positif par un portage pharyngé). La recherche d'ADN de pneumocoque par PCR sur LCR et/ou sérum est de plus en plus pratiquée. Le diagnostic sérologique avec recherche et titrage des anticorps antipolysidiques ou antipolyside C n'est pas du domaine de la routine.

Rappel épidémiologique et surveillance

En France, les infections pneumococciques sont surveillées par le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP), le réseau de laboratoire Epibac et un réseau de pédiatres hospitaliers. Le CNRP recueille, en collaboration avec les observatoires régionaux du pneumocoque, les informations sur la résistance aux antibiotiques et sur les sérotypes pneumococciques impliqués dans les diverses infections. Les prévalences des souches de sensibilité diminuée ou résistantes étaient en 2006 de 38 % pour la pénicilline G, de 23 % pour les tétracyclines et de 42 % pour l'érythromycine. Malgré une baisse de la fréquence des souches de sensibilité diminuée à ces antibiotiques amorcée depuis 2003, la France se situe toujours parmi les pays européens ayant les plus forts niveaux de résistance du pneumocoque.

La surveillance de l'incidence des méningites et des infections bactériémiques à pneumocoque se fait grâce au réseau Epibac. En 2005, l'incidence annuelle estimée des méningites était de 1,2 cas/100 000 habitants et celle des infections bactériémiques de 11,2 cas/100 000 habitants, soit près de 700 cas de méningites et 7 000 cas d'infections bactériémiques à pneumocoque par an [figures 1 et 2]. En 2005, une diminution de l'incidence de ces infections a été observée chez les enfants de moins de 2 ans (de 41 à 28 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans entre 1998-2002 et 2005); celle-ci est attribuée à l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent (7-valent, PCV7) des enfants de moins de 2 ans introduite en 2003 pour les enfants présentant des facteurs de risques médicaux ou liés à leur mode de vie. En 2006, l'incidence des méningites et des infections bactériémiques à pneumocoque a été de même niveau qu'en 2005 chez les enfants de moins de 2 ans. L'incidence des méningites à pneumocoque était de 6 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2006 *versus* 5,4 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2005. L'incidence des infections bactériémiques à pneumocoque était de 17,5 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2006 *versus* 17,1 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2005.

Cette stabilisation de l'incidence chez le jeune enfant intervient alors que la couverture vaccinale par le PCV7 a augmenté. Les remboursements de PCV7 ont progressé de 20 % chez les enfants de moins de 1 an entre 2005 et 2006 et la proportion des enfants qui ont reçu une primovaccination complète estimée à 44 % au premier trimestre 2006 était estimée à 56 % au premier trimestre 2007 lors de deux enquêtes réalisées sur un échantillon d'enfants de 6 à 12 mois (Gaudelus *et al.*).

L'analyse des sérotypes des souches de pneumocoque isolées de méningites et d'infections bactériémiques en 2006 reçues par le Centre national de référence du pneumocoque montre que cette stabilisation de l'incidence chez les enfants de moins de 2 ans résulte d'une augmentation des cas dus à des souches de sérotype non vaccinal associée à une diminution des cas dus à des souches de sérotype vaccinal [figure 3].

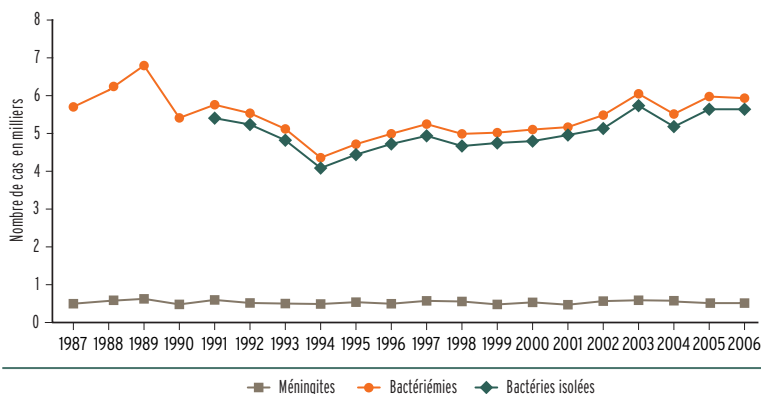
Un recueil de données relatives aux méningites bactériennes chez l'enfant est également effectué depuis 2001 dans la majorité des services de pédi-

trie français par un Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant.

Pour les pneumonies, il n'existe pas de surveillance précise. On estime cependant que, en France, l'incidence des pneumonies se situe entre 100 000 et 120 000 cas par an, le nombre de décès étant compris entre 3 500 et 11 000, essentiellement chez le sujet âgé. L'incidence des otites serait de 200 000. Le total des cas annuels d'infections à pneumocoque est évalué à 455 000.

FIGURE 1

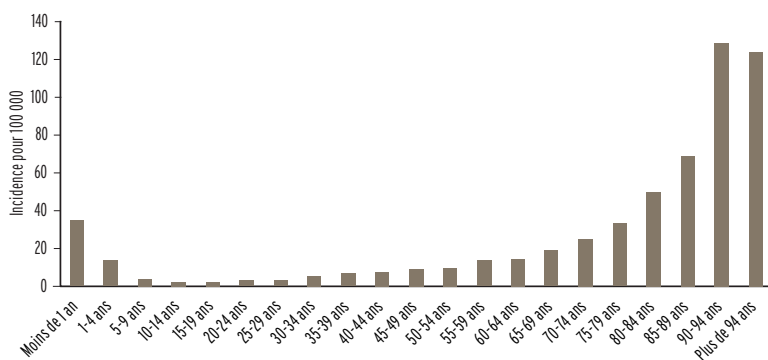
Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1987-2006



Source : réseau Epibac.

FIGURE 2

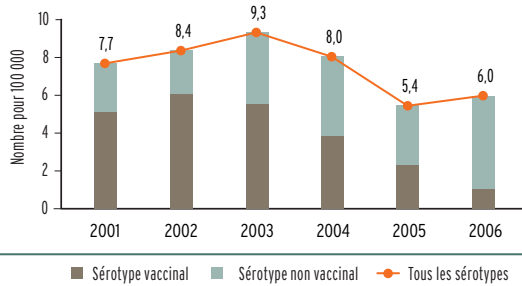
Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2006



Source : réseau Epibac.

FIGURE 3

Incidence pour 100 000 enfants de moins de 2 ans des méningites à pneumocoque selon le sérotype vaccinal ou non vaccinal, France 2001-2006



Source : réseau Epibac, CNRP.

Centre de référence

Centre national de référence des pneumocoques : Hôpital européen Georges-Pompidou, Laboratoire de microbiologie, 20 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15.

VACCINATION

On dispose en France de deux types de vaccins pneumococciques différents : le vaccin polysidique non conjugué et le vaccin polysidique conjugué.

Le vaccin polysidique non conjugué

Caractéristiques du vaccin

La virulence de *Streptococcus pneumoniae* est liée en grande partie à sa capsule de nature polysidique. Les polysides capsulaires du pneumocoque induisent chez la souris et chez l'homme une réponse thymo-indépendante, c'est-à-dire que ces antigènes ne peuvent se fixer que sur les récepteurs des lymphocytes B matures pour induire une réponse anticorps. Cette réponse se caractérise par la synthèse d'IgM, mais aussi d'IgG2 et d'IgA. Malheureusement, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'immaturité immunologique explique la faible antigénicité du vaccin polysidique dans cette tranche d'âge.

Le vaccin polysidique Pneumo 23® contient 25 µg de polyside purifié de vingt-trois sérotypes : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F. Chez l'adulte, la réponse en anticorps après une injection est variable suivant les sérotypes : elle est constamment faible pour le 23F.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin doit être administré en une seule injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à cinq ans (il existe un risque de réaction locale importante en cas d'injections rapprochées). Chez le sujet immunodéprimé ou asplénique, où le risque d'infections graves est majeur, un intervalle de trois ans entre deux injections est conseillé.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

Pour les personnes de plus de 5 ans, la vaccination pneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valent¹ est recommandée, tous les cinq ans, chez les sujets suivants :

- les sujets splénectomisés ;
- les drépanocytaires homozygotes ;
- les patients atteints d'un syndrome néphrotique ;
- les insuffisants respiratoires ;
- les patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- les insuffisants cardiaques ;
- les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

Cette vaccination doit être proposée, lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement, aux sujets ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficié.

En cas de splénectomie programmée, le vaccin sera administré au moins deux semaines avant l'intervention. La prophylaxie par pénicilline associée demeure nécessaire pour les malades drépanocytaires et les aspléniques.

Contre-indications

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin est une contre-indication. La vaccination n'est pas recommandée chez les personnes ayant été vaccinées depuis moins de trois ans. Une infection pneumococcique récente ne constitue pas une contre-indication à cette vaccination.

Effets indésirables

De légères réactions locales transitoires telles que douleur, érythème, induration ou œdème surviennent chez environ 50 % des sujets vaccinés. La fréquence des réactions d'intensité sévère de type réactions au site d'injection, poussées fébriles ou myalgies est inférieure à 1 %. Enfin, de sévères réactions allergiques (urticaire, angioœdème, réactions anaphylactoïdes) ont été très rarement rapportées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

1. Dirigé contre vingt-trois sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

Efficacité

Si le taux de protection théorique se situe entre 85 et 90 %, il faut préciser que l'immunogénicité est souvent faible, non seulement pour le sérotype 23F, mais aussi pour les sérotypes 6, 10A, 18B, 19F et 22.

Sur le plan clinique, les études sont discordantes : l'efficacité semble comprise entre 50 et 70 % pour ce qui est des infections sévères avec bactériémies. L'efficacité vaccinale est faible chez les immunodéprimés. Après vaccination, les anticorps détectables ont une durée de cinq ans chez l'adulte et de trois ans chez le sujet âgé et les sujets aspléniques. Il faut préciser que le vaccin pneumococcique non conjugué n'induit pas d'immunité muqueuse et ne modifie donc pas le portage pharyngé.

Le vaccin polysidique conjugué

Caractéristiques du vaccin

Depuis 2001, un vaccin pneumococcique 7-valent², conjugué à une protéine diphtérique, est disponible en France. Ce vaccin contient les sept sérotypes suivants : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F.

Comme le vaccin *Haemophilus* conjugué, il est immunogène dès le deuxième mois de vie pour les sept sérotypes qu'il contient.

D'après les données du Centre national de référence des pneumocoques, ce vaccin couvrirait théoriquement 77 % des sérotypes rencontrés dans les méningites, 84 % dans les bactériémies et 80 % dans les otites moyennes aiguës avant son introduction.

Le spectre d'activité théorique était encore plus élevé pour les pneumocoques résistant à la pénicilline (91 % pour les méningites, 100 % pour les bactériémies et 96 % pour les otites).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire.

Le schéma de vaccination varie selon l'âge :

- Nourrissons âgés de 2 à 6 mois : deux doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins deux mois entre les doses et rappel à 12 mois. Le schéma de vaccination par trois doses avec un intervalle d'un mois entre chaque dose et rappel entre 12 et 15 mois est maintenu pour les prématurés et les enfants à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoques.
- Entre 6 et 11 mois : deux injections à au moins deux mois d'intervalle suivies d'un rappel un an plus tard.
- Entre 12 et 23 mois : une dose.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

2. Dirigé contre sept sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

Politique vaccinale, recommandations

Pour les enfants de moins de 2 ans

La vaccination de l'ensemble des enfants de moins de 2 ans par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent est recommandée depuis mai 2006 ; le schéma de vaccination est de trois injections à un mois d'intervalle, la première injection étant administrée à l'âge de 2 mois, et un rappel entre 12 et 15 mois.

Pour les enfants de 24 à 59 mois

La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 2 ans pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection par le VIH ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique,
 - un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
- brèche ostéoméningée ;
- diabète ;
- candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires.

Pour ces enfants, le schéma vaccinal est de deux doses de vaccin conjugué à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué.

Associations vaccinales

Ce vaccin peut être administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques, conformément aux schémas de vaccination recommandés. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points d'injection. Il convient de se référer au libellé de l'AMM.

Effets indésirables

Ce vaccin est généralement bien toléré lorsqu'il est administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques. Chez le nourrisson, des réactions au site d'injection d'intensité modérée telles qu'érythème, œdème et douleur (25 %), et des poussées fébriles supérieures à 38 °C (33 %) ou à 39 °C (2 %) peuvent survenir dans les 24 à 48 heures suivant l'injection. Des cas de somnolence et de perte d'appétit ont également été fréquemment observés chez l'enfant.

Selon Black *et al.*, la tolérance du vaccin est apparue équivalente chez les nouveau-nés à terme et les prématurés.

Des réactions graves de type convulsions ont été rapportées, selon une fréquence de l'ordre de 6/100 000 doses.

Les données récentes de pharmacovigilance, reposant sur 27 millions de doses distribuées majoritairement aux États-Unis, font état de :

- réactions au site d'injection (érythèmes, œdèmes) : 10,5/100 000 doses ;
- réactions fébriles supérieures à 38 °C : 4,4/100 000 doses ;
- effets indésirables graves (œdèmes diffus, convulsions, bronchospasmes) : 6/100 000 doses.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Ce vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.

Efficacité

Dans un essai clinique américain portant sur plus de 37 000 enfants, l'efficacité de ce vaccin contre des infections invasives graves a été de 94 % vis-à-vis des sérotypes vaccinaux. Au cours de cette étude, il a été également démontré une diminution significative des pneumopathies et des otites récidivantes.

Parallèlement, une étude finlandaise visant à évaluer l'efficacité du vaccin contre l'otite moyenne aiguë due au pneumocoque a montré une efficacité de 57 % dans les otites provoquées par les sérotypes contenus dans le vaccin ; en revanche, l'impact du vaccin sur le nombre total d'otites, quelle qu'en soit la cause, n'a été que de 6 %.

Aux États-Unis, la vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin conjugué 7-valent a entraîné une diminution très importante des infections invasives graves à pneumocoque chez les moins de 5 ans, évaluée par les CDC à 75 % quatre ans après son introduction. La vaccination a eu aussi un impact positif sur l'incidence des infections invasives graves à pneumocoque dans les tranches d'âge non vaccinées, en particulier chez les personnes âgées. Ce bénéfice indirect est attribué à une réduction du portage chez les enfants vaccinés par le vaccin conjugué, réduisant le risque d'exposition des personnes non vaccinées.

Une diminution des hospitalisations des moins de 2 ans pour pneumopathie a été mise en évidence après l'introduction de la vaccination aux États-Unis. Enfin, la vaccination a eu un impact positif sur l'incidence des infections invasives graves dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. Cet impact est lié au fait que les souches de sérotypes couverts par le vaccin sont plus fréquemment résistantes que les souches d'autres sérotypes.

Cette vaccination a aussi entraîné aux États-Unis une faible augmentation des cas dus à des souches de pneumocoques de sérotypes non inclus dans le vaccin. Cette augmentation est restée modérée dans la population générale, mais des augmentations plus importantes venant atténuer l'impact positif du vaccin conjugué 7-valent ont été observées dans certaines populations à haut

risque d'infection à pneumocoque (patients séropositifs pour le VIH, enfants indigènes d'Alaska).

Si l'impact bénéfique du vaccin conjugué 7-valent a été très important aux États-Unis, une surveillance attentive des sérotypes circulants est nécessaire afin de mesurer l'importance de l'effet de remplacement des sérotypes couverts par le vaccin par ceux non couverts.

D'autres vaccins conjugués anti-pneumococciques comportant plus de valences (10, 11, voire 13 valences) sont très avancés dans leur développement. Ils contiennent notamment soit les sérotypes occupant une large place dans les pays en développement tel le type 1, soit des sérotypes émergents dans les pays riches tels les types 3 et 19 A, ou encore les 5 et 7F.

Références

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au schéma vaccinal de la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent du 17 octobre 2008.**
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Le pneumocoque et sa pathologie, 19^e colloque, Paris, 15 mars 2002.**
Méd Mal Infect 2002 ; 32 (suppl. 1) : 1s-86s.
- Bingen E, Levy C, De la Rocque F, *et al.*
Bacterial meningitis in children : a French prospective study.
Clin Infect Dis. 2005 ; 41 : 1059-1063.
- Black S, Shinefield H.
Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine : evidence from Northern California.
Eur J Pediatr 2002 ; 161 Suppl 2 : S127-31.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, *et al.*
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.
Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95.
- Centers for Disease Control and Prevention.
Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998-2003.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005 ; 54(36) : 893-7.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P.
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.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, *et al.*
Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.
N Engl J Med 2001 ; 344 : 403-9.
- Eskola J, Black ST, Shinefield H.
Pneumococcal conjugate vaccine.
In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 589-624.
- Fedson DS, Musher DM.
Pneumococcal Polysaccharide.
In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 529-588.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.*
Efficacy of pneumococcal vaccination in adults.
Arch Intern Med 1994 ; 154 : 2666-77.
- Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, *et al.*
Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization.
Ann Intern Med. 2006 ; 144 : 1-9.
- Gaudelus J, Cohen R, Hovart J.
Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007, comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques : analyse des carnets de santé.
Médecine et Enfance 2007 ; 27 (6) : 307-10.

- Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D 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.
Bull Epidemiol Hebd 2004 ; 34 : 165-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2004/34/BEH_34_2004.pdf

- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR.
Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA : a time-series analysis.
Lancet. 2007 ; 369 : 1179-86.

- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, *et al.*
Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*.
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 1455-63.

- Lepoutre A, Georges S, Varon E, Lévy-Bruhl D.
Évolution des infections invasives à pneumocoque, France, 2005.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 37-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/6/beh_6_2007.pdf

- Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D et les microbiologistes du réseau Epibac et du réseau des observatoires régionaux du pneumocoque.
Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque en France. Première analyse des données 2006. Mise en ligne le 18 janvier 2008.
http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le_point_sur/vaccination_pneumo_180108/index.html

- Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, *et al.*
Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage.
JAMA. 2007 ; 297 : 1784-1792.

