SOUS-CHAPITRE 9.7

Nouvelles approches vaccinales : quels défis ?

PAUL-HENRI LAMBERT

1 | Introduction

La vaccination est l'approche préventive qui se révèle en général la plus efficace et la moins coûteuse pour le contrôle d'une maladie infectieuse. Elle est donc particulièrement adaptée à la situation des pays en développement et à la solution de grands problèmes mondiaux de santé publique. La vaccination a fait ses preuves en permettant d'éviter 3 millions de morts chaque année par la prévention de maladies telles que poliomyélite, coqueluche, diphtérie, tétanos et rougeole (Plotkin, 2005). La recherche en matière de vaccins est cependant loin d'avoir atteint son terme. Un programme bien conduit aurait le potentiel de développer des outils vaccinaux permettant de sauver annuellement des millions de morts et de réduire significativement la morbidité liée aux grands fléaux infectieux. Cela demande une intervention du secteur public car on ne peut attendre de l'industrie des investissements suffisants pour développer des produits de relativement faible rentabilité commerciale.

2 | Vaccination du jeune enfant : priorités de recherche

2.1 Maladies cibles

Au début de ce XXI^e siècle, il persiste un fossé considérable entre la mortalité infantile observée dans les pays industrialisés et dans les pays en développement. Dans ces derniers, en 2002, la mortalité en dessous de 5 ans y était de 90/1 000 naissances viables (plus de 150/1 000 dans les pays les moins développés) à comparer à 5/1 000 dans les pays industrialisés (Unicef, 2004). Cette mortalité élevée affecte essentiellement la première année de vie et est largement due à l'impact des maladies infectieuses pour lesquelles une vaccination n'est pas encore disponible. Selon le rapport annuel de l'OMS (2004), la mortalité annuelle globale due aux maladies infectieuses chez les enfants de 0 à 4 ans était de 4 900 000 par an en 2002. Les causes principales en étaient : les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques, le paludisme, la rougeole, et le VIH (figure 9.7-1).

Mortalité globale (0-4 ans)

Figure 9.7-1

Cause de mortalité infantile (0-4 ans) dans le monde, selon le rapport annuel de l'OMS.

L'impact relatif de ces infections diffère considérablement suivant les régions du monde. En Afrique, la mortalité infantile d'origine infectieuse (2 800 000 en 2002) est dominée par les affections sus-mentionnées tandis qu'en Europe les 32 000 décès enregistrés en 2002 reflètent surtout l'impact des infections respiratoires aiguës. Il faut noter l'importance de la rougeole dans ces statistiques. Grâce à l'existence d'un vaccin efficace et surtout à l'augmentation massive de son utilisation (12 % en 1980 ; plus de 70 % dès 1991), la mortalité globale de la rougeole est passée de 4 000 000 en 1980 à 530 000 en 2003 (OMS, 2004). Cependant, la rougeole représente encore 8 % de la mortalité infantile en

Afrique et, de façon très surprenante, près de 2 % en Europe (OMS, 2004). Ces chiffres reflètent l'importance non seulement des stratégies vaccinales et des systèmes d'administration de vaccins (Clemens, 2005) mais aussi de l'information appropriée du public. Il est frustrant de noter que les principaux « réservoirs » européens de rougeole se situent en Suisse, en Italie, en Allemagne et en France.

2.2 Période néonatale

La période néonatale, de 0 à 28 jours d'âge, pourrait être une première cible pour de nouvelles stratégies vaccinales. Les infections par pneumocoques et streptocoques du groupe A dominent le tableau dans les pays en développement tandis que les nouveau-nés de pays industrialisés sont plus souvent exposés au risque d'infection par streptocoques du groupe B, de virus respiratoire syncytial (VRS), cytomégalovirus (CMV) et herpès de type 2. Cependant, les stratégies vaccinales de l'enfance n'ont guère de chance d'influencer ces maladies vu le délai nécessaire pour l'induction d'une réponse protectrice. C'est donc la vaccination maternelle qui serait la mieux adaptée à ces problèmes. Aujourd'hui, cette approche est utilisée avec succès pour la prévention du tétanos néonatal et, dans certaines régions, à la grippe, mais son application aux autres infections néonatales cibles causées par le pneumocoque, le VRS ou le CMV nécessite un important effort de recherche.

2.3 Période post-néonatale

La période post-néonatale précoce (0-6 mois d'âge) représente une autre cible très actuelle pour la recherche vaccinale. On estime que 2 à 2,2 millions d'enfants meurent chaque année à la suite de maladies infectieuses touchant cette période de vie. Cela reflète une fenêtre de vulnérabilité liée au déclin de l'immunité d'origine maternelle dans un contexte de maturation progressive du système immunitaire de l'enfant (Siegrist, 2001). Trois groupes de maladies cibles caractérisent cette période de vie :

- infections respiratoires aiguës ;
- maladies diarrhéiques ;
- formes infantiles de malaria, tuberculose et VIH.

2.3.1 Infections respiratoires

Parmi les infections respiratoires, le pneumocoque est la cible principale dans les pays en développement, tandis que le VRS et l'influenza dominent le tableau dans la plupart des pays industrialisés. Bien qu'un nouveau vaccin (« vaccin

conjugué ») existe pour la prévention des infections pneumococciques chez l'enfant, ce vaccin ne comporte qu'un nombre limité de sérotypes et ne protège donc que partiellement dans le contexte de la diversité antigénique du pneumocoque et de la variation de la distribution de ces sérotypes selon les régions géographiques concernées. En outre, il apparaît maintenant que l'immunité conférée par le vaccin pourrait influencer l'épidémiologie du pneumocoque et, à moyen terme, permettre l'émergence de sérotypes non « couverts » par le vaccin (Lambert, 2005). Ce phénomène de remplacement implique la nécessité d'une adaptation régulière du vaccin aux changements épidémiologiques locaux et représente un défi non négligeable. La porte reste donc ouverte pour de nouveaux vaccins, éventuellement protéiques, susceptibles d'échapper ou d'être plus facilement adaptés à l'évolution épidémiologique. La recherche de nouvelles approches vaccinales pour le pneumocoque demeure certainement une priorité de santé publique.

Par ailleurs, il faut noter l'importance croissante de la coqueluche du nourrisson, qui apparaît avant l'âge habituel de la vaccination et prend la forme d'une maladie sévère et parfois létale. Le nombre de cas de coqueluche sévère observés dans les premières semaines de vie aux États-Unis et en Europe a augmenté de plus de 60 % en 10 ans (Tanaka, 2003). Cela reflète les modifications épidémiologiques liées à une diminution de l'immunité d'origine maternelle. La coqueluche du nourrisson est donc une cible réémergente pour de nouveaux vaccins. Cette priorité est globale car on note encore à ce jour 48 millions de cas annuels de coqueluche dans le monde et l'on estime à 295 000 la mortalité qui y est associée dans les six premiers mois de la vie (Crowcroft, 2003). La recherche de nouvelles stratégies vaccinales qui permettraient d'induire une immunité partielle dès les premières semaines de vie devrait apporter une solution à ce problème.

Un autre défi important est celui du VRS. Ce virus est une des premières causes d'hospitalisation du jeune enfant, mais il n'y a pas de vaccin efficace contre cette infection. Les deux tiers des enfants hospitalisés ont moins de 6 mois. Tant l'impact humain que la charge financière sont donc considérables (2,6 milliards de dollars par an aux États-Unis). Il est à noter que des données récentes suggèrent que le VRS affecte également de nombreux pays en développement. Le VRS est une des premières causes d'hospitalisation infantile en fin de saison humide tant en Gambie (Weber, 2002) que dans des zones rurales d'Indonésie (Djelantik, 2003).

2.3.2 Maladies diarrhéiques

Bien que leur morbidité et mortalité demeurent élevées, l'impact global des maladies diarrhéiques de l'enfant a diminué au cours des 20 dernières années.

La mortalité annuelle est ainsi passée de 4 600 000 en 1980 à 2 197 000 en 2002 (Bryce, 2005). Cela reflète une meilleure prise en charge des malades car la mortalité est plus affectée que la morbidité liée à ces maladies (Kosek, 2003). Les causes principales sont :

- les infections par rotavirus (111 millions de cas, 2 millions d'hospitalisations, 440 000 morts annuellement (Parashar, 2003) ;
- les shigelloses ;
- les *E. coli* pathogènes. Plusieurs vaccins contre le rotavirus sont actuellement à un stade avancé de développement et leur efficacité protectrice est très prometteuse. Les vaccins contre les shigelloses (Sansonetti, 2004) et les infections à *E. coli* sont encore au stade de recherche et leur développement représente une priorité essentielle en santé publique. La disponibilité de vaccins efficaces permettrait de compléter le succès relatif des approches thérapeutiques et de réduire encore le fardeau sanitaire et économique lié aux maladies diarrhéiques.

2.3.3 Paludisme du jeune enfant

Le développement de vaccins contre le paludisme, le VIH et la tuberculose est bien sûr d'importance primordiale et les efforts entrepris dans ce domaine font l'objet d'autres chapitres de ce rapport. Le besoin de tels vaccins pour l'adulte ne fait l'objet d'aucune discussion (voir ci-dessous). Il faut cependant noter l'intérêt de disposer de vaccins susceptibles d'induire dès l'enfance une protection de longue durée. On sait par exemple que, dans des régions de haute endémie, l'infection malarique peut être décelée dès les premières semaines de vie (Riley, 2000).

2.3.4 Considérations stratégiques

L'intérêt de développer de nouvelles stratégies vaccinales adaptables à la période néonatale ou post-néonatale précoce est également renforcé par des considérations stratégiques. En effet, pour des raisons d'accès aux structures sanitaires, il est habituel, dans les pays en développement, d'obtenir des taux de couverture vaccinale beaucoup plus élevés dans les jours ou semaines qui suivent la naissance que plus tard dans l'enfance (figure 9.7-2).

Figure 9.7-2

Couverture vaccinale (% d'enfants vaccinés) au Mali et en Éthiopie pour des vaccins donnés à la naissance (BCG), à 4-6 mois (3^e dose du vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche, DTP3), ou à 9 mois (rougeole).

3 | Vaccination de l'adolescent et de l'adulte : où en est-on ?

3.1 Les grandes cibles prioritaires

Au niveau mondial, on reconnaît l'importance primordiale des trois grandes maladies infectieuses qui touchent différentes tranches d'âge dans les pays en développement : paludisme, tuberculose et sida. Les efforts visant au développement de vaccins sont considérables mais encore insuffisants.

3.1.1 Paludisme et autres maladies parasitaires

Plusieurs candidats-vaccins contre le paludisme (mortalité annuelle en 2002 : 1,1 millions), ont atteint le stade des essais cliniques et les données récentes obtenues avec l'un d'entre eux, RTS-S, permettent d'entrevoir un espoir de succès (Alonso, 2004). Il ne faut cependant pas se leurrer car l'obtention de 30-50 % de protection pendant quelques mois ne peut encore être considérée comme une solution à cette maladie. Des équipes françaises sont directement impliquées dans la recherche vers une nouvelle génération de vaccins antimalariques et ces efforts devraient permettre d'augmenter les effets protecteurs obtenus à ce

jour (Ballou, 2004). Le développement de vaccins contre les autres maladies parasitaires d'importance mondiale est malheureusement négligé par les grands organismes internationaux. Cela est particulièrement regrettable dans le cas de la schistosomiase où cette situation freine considérablement la concrétisation de très fructueux efforts de recherche (Capron, 2005).

3.1.2 Tuberculose

La tuberculose (mortalité annuelle en 2002 : 1,8 millions) est un autre défi majeur pour lequel un nouveau vaccin serait hautement désirable. On sait que le BCG est largement utilisé dans le monde mais, bien que son efficacité soit reconnue chez le jeune enfant, le BCG n'est pas suffisamment efficace à long terme pour influencer significativement l'épidémiologie de la tuberculose chez l'adulte. Son efficacité dans cette tranche d'âge est faible dans les conditions rencontrées dans la plupart des pays en développement. Cependant, des progrès spectaculaires ont été enregistrés dans la recherche fondamentale consacrée à *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) et à ses interactions avec l'hôte infecté. Le déchiffrement du génome de la bactérie, auquel ont contribué des équipes françaises de premier plan, a permis d'élaborer des stratégies de recherche de vaccins très innovatrices (figure 9.7-3). Elles illustrent la révolution biotechnologique qui caractérise la recherche actuelle en vaccinologie. Deux grandes stratégies dominent le tableau (Kaufmann, 2005). Une première approche consiste à identifier les molécules d'antigènes mycobactériens susceptibles d'induire une protection, puis à cloner les gènes et produire les antigènes correspondants par génie génétique et à évaluer leur capacité protectrice. Une deuxième approche vise à développer des vaccins mycobactériens vivants. En partant de la connaissance du génome de Mtb ainsi que de celui du BCG, on peut soit insérer des gènes de Mtb dans le BCG afin d'augmenter son efficacité protectrice, soit « enlever » des gènes de virulence de Mtb et développer des souches atténuées *de novo* de Mtb. Les résultats obtenus à ce jour (dont certains, en France) nous démontrent qu'il est effectivement possible de développer des candidats-vaccins ayant une efficacité supérieure au BCG chez l'animal. Ces données sont extrêmement encourageantes mais elles doivent être confirmées chez l'homme.

3.1.3 VIH et sida

Le sida (mortalité annuelle en 2003 : 3 millions) s'est jusqu'à présent révélé un défi quasi impossible de la vaccinologie contemporaine. Cette situation n'est pas irrémédiable. D'autres chapitres de ce rapport s'étendent largement sur cette maladie et aux besoins de recherche qu'elle suscite. Il faut signaler que les efforts actuels auxquels participent très activement des équipes françaises mettent en évidence des points faibles du virus VIH et les opportunités préventives

Figure 9.7-3
Approches actuelles visant au développement d'un nouveau vaccin contre la tuberculose.

ou thérapeutiques qui en résultent. La variabilité antigénique, qui est à la base de la capacité du virus à échapper aux défenses immunitaires, semble pouvoir être contournée par des stratégies appropriées. Il est donc primordial de poursuivre et de renforcer les efforts de recherche entrepris dans ce domaine.

3.2 Maladies émergentes

Un autre défi global qui mérite une attention particulière est celui des maladies émergentes. L'apparition régulière de micro-épidémies de fièvres hémorragiques sévères en Afrique est une préoccupation très actuelle. Seuls des efforts concertés des secteurs public et privés permettraient le développement de vaccins « orphelins » contre ces maladies et de limiter leur impact local souvent dramatique. Par ailleurs, l'apparition récente du Sras, puis de la grippe aviaire, démontre la réalité du risque global d'épidémies et même de pandémies dont les conséquences seraient désastreuses. L'approche vaccinale est une des rares ayant la capacité d'enrayer de telles épidémies mondiales et d'éviter le piège constitué par l'émergence attendue de souches virales résistantes aux médicaments antiviraux. Il faut être conscient de la nécessité de mettre sur pied des systèmes de développement accéléré de vaccins adaptés à ces agents caractérisés par une fréquence élevée de mutations. Cela implique des nouvelles approches vaccinales (par exemple « *reverse genetics* ») et un investissement de recherche approprié.

Certaines maladies bactériennes peuvent également réémerger à la faveur de l'explosion épidémique de nouveaux sérotypes. C'est le cas d'infections causées par le méningocoque de groupe B observées récemment en Nouvelle-Zélande. Certaines stratégies de recherche d'un vaccin contre cet agent démontrent la possibilité d'utiliser au mieux les données récentes résultant des investissements faits en génomique bactérienne ; elles sont très innovatrices. La « vaccinologie inversée » se base initialement sur la caractérisation du génome. Celle-ci est suivie d'une analyse bio-informatique systématique de tous les gènes identifiés puis d'une évaluation, en expérimentation animale, des effets protecteurs de tous les produits de gènes susceptibles d'induire une protection contre tous les sérotypes connus du micro-organisme. Il s'agit de la stratégie de vaccinologie « inversée » (figure 9.7-4).

3.3 Prévention de cancers associés à des infections

Un domaine en évolution rapide est celui des vaccins dirigés contre des infections associées au développement de cancers. On connaît le succès remarquable de la vaccination contre l'hépatite B dans la prévention du cancer primitif du foie. Il est maintenant essentiel de poursuivre les efforts de recherche en vue de vaccins contre l'hépatite C, autre cause importante de tumeurs hépatiques malignes. L'obstacle majeur est celui de la variabilité antigénique mais cet obstacle ne semble pas absolu. Par ailleurs, les efforts actuels vers des stratégies vaccinales à visée thérapeutique devraient ouvrir encore plus encore le champ

Figure 9.7-4

Stratégie de vaccinologie réverse pour le développement de nouveaux vaccins.

d'application des vaccins contre les hépatites B et C. D'autres vaccins « anti-cancer », visant également à la prévention de l'infection qui en est le facteur étiologique majeur, sont en voie de développement. Il est très stimulant de voir les résultats préliminaires obtenus avec des candidats-vaccins contre le virus du papillome (HPV). Ceux-ci semblent exceptionnellement efficaces dans la prévention des stades initiaux du cancer du col utérin. De même, un vaccin contre *Helicobacter pylori* pourrait avoir un impact significatif sur l'apparition de cancers gastriques.

4 | Nécessité de vaccins mieux adaptés à l'état immunologique de l'individu vacciné

4.1 Vaccination dans le très jeune âge

La vaccination dans le jeune âge est très souvent la clé du succès des stratégies préventives. Elle peut cependant se heurter à des obstacles techniques liés à l'immaturité relative du système immunitaire. On sait qu'un vaccin efficace chez l'adulte peut s'avérer sans effet protecteur chez le jeune enfant. C'est le cas, par exemple, d'un vaccin contre le méningocoque du groupe B développé à Cuba : son efficacité, de 73 % chez l'adulte, passe à 47 % chez l'enfant de 5 ans et devient nulle chez le nourrisson (Tappero, 1999). Ces résultats reflètent la difficulté d'induire une réponse suffisante dans un contexte d'immaturité immunologique auquel s'ajoutent souvent des effets inhibiteurs liés à la persistance d'anticorps d'origine maternelle.

On sait également que le très jeune enfant présente une susceptibilité accrue aux infections par des organismes intracellulaires, tels que certains virus (herpès,

CMV, varicelle) ou bactéries (*listeria*, tuberculose). Cela reflète une immaturité des réponses immunitaires innées ainsi qu'une réponse suboptimale des lymphocytes T.

Cette immaturité du système immunitaire limite la capacité de l'enfant à répondre de façon optimale aux vaccins qui lui sont le plus nécessaires. Des données récentes, chez l'animal, indiquent cependant la possibilité de court-circuiter ces déficits en utilisant de nouveaux types de formulations vaccinales. Des recherches fondamentales devraient permettre de mieux comprendre la dynamique du développement du système immunitaire et de mieux définir les déficits à circonvier par des approches vaccinales appropriées. On sait que la réponse de l'enfant à des vaccins polysaccharidiques, tels que des vaccins constitués de capsules de pneumocoques, est particulièrement déficiente avant deux ans d'âge. Cela correspond à une incapacité des lymphocytes B immatures de répondre à des antigènes indépendants de lymphocytes T. Une première solution à ce problème a été trouvée en construisant des vaccins dans lesquels le polysaccharide est conjugué à un autre vaccin protéique. Cependant, ces vaccins nécessitent plusieurs administrations chez le nourrisson et la production d'anticorps induite ne persiste que pendant quelques mois. Par exemple, trois doses de vaccin contre le méningocoque de groupe C confèrent une protection efficace à huit mois d'âge mais les anticorps induits ne sont plus décelables à quinze mois. Cet exemple démontre la nécessité de mieux comprendre les bases moléculaires et cellulaires de ces réponses vaccinales et de mieux définir les stratégies permettant d'induire des réponses suffisantes dans un contexte d'immunodéficience fonctionnelle partielle (Lambert, 2005). Ces réponses précoces sont caractérisées par un déficit d'expression d'un des gènes codant pour une cytokine, l'IL-12, essentielle au stade initial de la réponse immune (Gans, 1999). Seule une stimulation avec des molécules adjuvantes appropriées permet de déclencher l'expression de ce gène. De même, la migration et la persistance de cellules formatrices d'anticorps au niveau de la moelle osseuse sont déficientes dans le très jeune âge. Seules des stratégies vaccinales appropriées seraient susceptibles de contourner ce problème mais elles restent à définir.

4.2 Vaccination chez les personnes très âgées

Au moment où la population âgée prend une importance croissante en santé publique, il est urgent de bénéficier de vaccins mieux adaptés au système immunitaire affaibli par l'âge. Le vieillard est la cible préférentielle de certaines infections virales (influenza, VRS) et bactériennes (pneumocoque). Les vaccins existants n'ont qu'une efficacité partielle qui diminue généralement au cours du vieillissement. Il n'est donc pas raisonnable d'espérer résoudre ces problèmes sans en connaître les déterminants. Un phénotype d'« immunosénescence » est maintenant reconnu (Lambert, 2005). Il est défini par le caractère évanescant

des réponses anticorps induites par un vaccin et par une restriction du répertoire de cellules T capables de participer à ces réponses. Des recherches sur l'optimisation des stratégies vaccinales dans ces groupes d'âges sont essentielles pour limiter l'impact des infections qui les affectent.

Conclusions

La vaccination a pris une place essentielle en santé publique car cette approche permet de contrôler des maladies infectieuses avec un rapport coût-efficacité inférieur à celui de toutes les autres stratégies disponibles. Cela est particulièrement vrai dans la situation critique de nombreux pays en développement mais c'est également le plus souvent applicable dans les pays industrialisés. On peut se réjouir de voir aujourd'hui un nombre croissant de maladies prévenues par la vaccination. On est cependant très loin de réaliser le potentiel offert par la recherche dans ce domaine. À long terme, seuls des vaccins permettront d'intervenir efficacement contre le sida, paludisme ou la tuberculose ou de prévenir le fléau pédiatrique majeur que représentent les infections respiratoires aiguës et les diarrhées causées par des shigelles ou des rotavirus. Seuls des vaccins nous permettront d'arrêter l'évolution des pandémies attendues d'influenza ou d'autres maladies émergentes. Il serait donc quasi suicidaire de ne pas investir dans la recherche nécessaire à la réalisation des objectifs majeurs en vaccinologie. Cela nécessite une participation active du secteur public tant en recherche fondamentale qu'en recherche appliquée, et une collaboration étroite avec le secteur privé.

Références bibliographiques

- Alonso PL. *et al.* (2004). Efficacy of the RTS,S/AS02A vaccine against *Plasmodium falciparum* infection and disease in young African children : randomised controlled trial. *Lancet*, **364** : 1411-1420.
- Ballou WR. *et al.* (2004). Update on the clinical development of candidate malaria vaccines. *Am J Trop Med Hyg*, **71** : 239-247.
- Bryce J. *et al.* (2005). WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*, **365** : 1147-52.
- Capron A. *et al.* (2005). Schistosomes : the road from host-parasite interactions to vaccines in clinical trials. *Trends Parasitol*, **21** : 143-9.
- Clemens J., Jodar L. (2005). Introducing new vaccines into developing countries : obstacles, opportunities and complexities. *Nat Med*, **11** : S12-5.

- Crowcroft NS. *et al.* (2003). How best to estimate the global burden of pertussis ? *Lancet Inf Dis*, **3** : 413-8.
- Djelantik IG. *et al.* (2003). Incidence and clinical features of hospitalization because of respiratory syncytial virus lower respiratory illness among children less than two years of age in a rural Asian setting. *Pediatr Infect Dis J*, **22** : 150-7.
- Gans HA. *et al.* (1999) IL-12, IFN-gamma, and T cell proliferation to measles in immunized infants. *J Immunol*, **162** : 5569-5575.
- Kaufmann SH., McMichael AJ. (2005). Annulling a dangerous liaison : vaccination strategies against AIDS and tuberculosis. *Nat Med*, **11** : S33-44.
- Kosek M. *et al.* (2003). The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*, **81** : 197-20.
- Lambert PH. *et al.* (2005). Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses ? *Nat Med*, **11** : S54-62.
- OMS (2004). Rapport sur la santé dans le monde. Organisation mondiale de la santé.
- Parashar UD. *et al.* (2003). The global burden of diarrhoeal disease in children. *Bull World Health Organ*, **81** : 236.
- Riley EM., Plotkin SA. *et al.* (2005). Vaccines : past, present and future. *Nat Med*, **11** : S5-S11. (2000). Lack of association between maternal antibody and protection of African infants from malaria infection. *Infect Immun*, **68** : 5856-63.
- Sansonetti PJ. (2004). War and peace at mucosal surfaces. *Nat Rev Immunol*, **4** : 953-64.
- Siegrist CA. (2001). Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine*, **19** : 3331-3346.
- Tanaka M. *et al.* (2003). Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA*, **290** : 2968-75.
- Tappero JW. *et al.* (1999). Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines : a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*, **281** : 1520-7.
- Unicef (2004). La situation des enfants dans le monde 2004.
- Weber MW. *et al.* (2002). An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. *Bull World Health Organ*, **80** : 562-8.