

Upotreba kombiniranih cjepiva u aktivnoj prevenciji zaraznih bolesti

doc. dr. sc. Miroslav Harjaček

Klinika za dječje bolesti Zagreb

Opći cilj kombiniranih cjepiva je uporaba učinkovitog cjepiva koje se jednostavnije primjenjuje (manji broj uboda) na ciljnu populaciju, a što omogućuje pojednostavljenje programa cijepljenja i osnažuje politiku aktivne prevencije zaraznih bolesti. Uključivanjem manje toksičnog acelularnog pertusisa u šesterovalentna kombinirana cjepiva koja sadrže antigene difterije i tetanusa, te cjepiva protiv H. influenzae, hepatitisa B i inaktiviranog polia taj cilj je postao stvarnost. Po stupnju opće procijepljenosti djece Hrvatska pripada u vrlo razvijene zemlje s prosječnom procijepljenošću djece >90%. Nasuprot odličnoj provedbi obaveznog programa cijepljenja, sadašnji kalendar cijepljenja u RH je zastario i zahtijeva nužne promjene sukladne razvoju znanosti i neospornim iskustvima brojnih zemalja

Cijepljenje predstavlja jedno od najvećih medicinskih dostignuća dvadesetog stoljeća. Uspješnim cijepljenjem omogućena je eradicacija velikih boginja diljem svijeta i divljeg soja poliomijselitisa sa zapadne polutke. Od 2002. godine je i RH postala "poly-free country". Cijepljenje je nadalje značajno reduciralo morbiditet i mortalitet povezan s mnogim teškim bolestima, uključujući difteriju,¹ tetanus,² hripavac³ i infekciju *Haemophilus influenzae* tipa b (Hib),^{4,5}. Globalni efekti cijepljenja na socijalne i ekonomske aspekte društva prikazani su na slici 1.

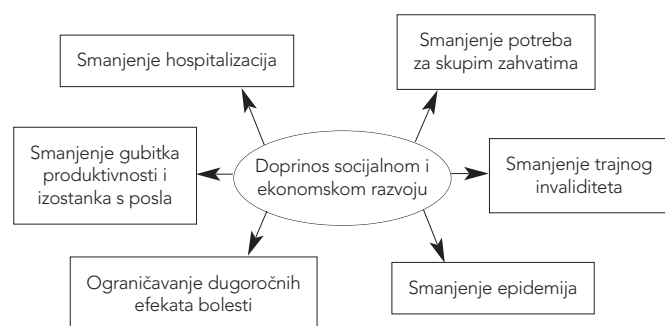
Dok je program masovnog cijepljenja uspješan potrebno je održavati visoku stopu procijepljenosti kako ne bi došlo do povrata bolesti. To je lijepo vidljivo u porastu incidencije hripavca u mnogim zemljama u kojima je došlo do pada procijepljenosti. U Engleskoj i Welsu, na primjer, incidencija hripavca dramatično je porasla kada je stupanj procijepljenosti pao s više od 80% 1972. godine na otprilike 30% 1975. godine, kao rezultat straha javnosti od nuspojava cjelostaničnog cjepiva.^{6,7,11} Povjerenje britanske javnosti ponovo je vraćeno 1980. godine boljim informiranjem javnosti i uporabom manje reaktogenog cjelostaničnog cjepiva.⁶ Godine 1992. postignut je stupanj procijepljenosti od 92%, što je omogućilo brz pad incidencije bolesti (2300 slučajeva godišnje).⁸ Slično je povjerenje javnosti u cjepivo protiv hripavca palo sredinom sedamdesetih godina u Japanu nakon smrti dviju osoba, što je rezultiralo povećanjem incidencije bolesti i smrću 46 osoba.^{9,10} Za razliku od ovih događaja, u Francuskoj, u kojoj je stav javnosti prema cijepljenju bio trajno pozitivan i održavan je visok stupanj procijepljenosti pučanstva,

broj oboljelih od hripavca je bio malen. Važno je napomenuti da čak i ako se bolest smatra eradicanom u određenoj zemlji, važno je održavati visok stupanj procijepljenosti pučanstva jer uvijek postoji mogućnost unosa patogenog organizma iz zemalja u kojima je bolest endemična. Takav se slučaj dogodio u Nizozemskoj 1992-93. godine ponovnom pojavom poliomijselitisa.¹¹ U Hrvatskoj je procijepljenost od 90% za DTP (difterija, tetanus i pertusis) i OPV (oralni živi polio) postignuta 1995. godine i taj postotak pokazuje laganu tendenciju porasta (1998. -94%). Procijepljenost s MPR-om (morbili, parotitis, rubela) zadnjih je desetak godina oko 90-93%, ali nikada nije dostignuto željenih 95% (u zadnje se vrijeme govori o potrebi 100-postotne procijepljenosti). Daleko najbolju procijepljenost postiže se protiv tuberkuloze (BCG) jer se cijepljenje obavlja u rodilištima (od 92 do 99%). Procijepljenost ponovnim cijepljenjem, odnosno tzv. docijepljivanje, općenito je bolja. U zadnjih deset godina za DTP ono je od 86 do 95%, za polio od 89 do 96%, MPR od 93 do 97% a protiv difterije i tetanusa (u školskoj dobi) od 82 do 97%.¹² Stoga nesumnjivo po stupnju opće procijepljenosti djece Hrvatska pripada u vrlo razvijene zemlje s prosječnom procijepljenošću djece >90%. Nasuprot odličnoj provedbi obaveznog programa cijepljenja, sadašnji kalendar cijepljenja u RH je zastario i zahtijeva nužne promjene sukladne razvoju znanosti i neospornim iskustvima brojnih zemalja.

Acelularno vs. cjelostanično cjepivo protiv hripavca

Prvo cjepivo protiv hripavca uvedeno je nakon strogog istraživanja provedenog od Britanskog medicinskog istraživačkog vijeća između 1942. i 1954. godine.⁹ To cjelostanično cjepivo značajno je smanjilo morbiditet i mortalitet od hripavca i omogućilo bolju kontrolu incidencije bolesti i osnivanje brojnih nacionalnih zaklada za kontrolu hripavca.⁷ Cjelostanično cjepivo je također pokazalo dobru i dugotrajnu tolerabilnost.^{6,7} Ipak, briga javnosti zbog nuspojava cjelostaničnog cjepiva stimulirala je razvoj acelularnog cjepiva, koje se sastoji od visokopročišćenih dijelova *Bordetella pertusis* za koje se vjeruje da su bitni u induciranju imuniteta (TABLICA 1).^{13,14}

Acelularno cjepivo se rutinski koristi u Japanu od 1981. godine,¹⁵ u SAD-u od 1991. godine,¹⁶ a već dulje vrijeme i diljem Europe.⁶ Ta cjepiva imaju dobru učinkovitost i u usporedbi s cjelostaničnim cjepivima imaju manju učestalost i blaže kratkotrajne lokalne i sistemske nuspojave. Na primjer, u kliničkoj studiji u Americi provedenoj na 2200 dojenčadi koja su cijepljena u 2., 4. i 6. mjesecu života dva



Slika 1. Globalni efekti cijepljenja na socijalne i ekonomske aspekte društva

cjelostanična cjepiva pokazala su značajniju reaktogenost u usporedbi s 13 acelularnih vrsta cjepiva.¹⁷ Pojava vrućice je značajno smanjena acelularnim cjepivom, što je za posljedicu imalo manji broj febrilnih konvulzija.⁷ Nada da acelularno cjepivo neće biti povezano s reverzibilnim neurološkim reakcijama nije se ostvarila.⁷ Ipak, incidencija neuroloških komplikacija je znatno niža s acelularnim cjepivom nego s cjelostaničnim,⁷ što je dovelo do rutinske primjene acelularnih pertusis cjepiva u kombinaciji s difterijom i tetanusom u većini zemalja, ali ne i u Hrvatskoj (s izuzetkom prve doze Di-Te-Per-a).

Nadamo se da će i u RH cjelostanično pertusis cjepivo uskoro biti zamijenjeno jednako efikasnim, ali znatno manje toksičnim acelularnim cjepivom u svim dozama za primovakcinaciju i docjepljivanje.

Prednosti i nedostaci kombiniranih cjepiva

Sva cjepiva (osim BCG-a), pojedinačna ili kombinirana, živa, umrtvljena ili rekombinantna, mogu se dati istovremeno, u istom posjetu i u svakoj kombinaciji ako je to potrebno. Broj kombinacija je vrlo širok, a širi se pojavom svakog novog cjepiva ili novog kombiniranog cjepiva. Nedavni napredci u razvoju cjepiva, kao što je acelularno cjepivo protiv hripavca i inaktivirano cjepivo poliovirusa pojačane snage (eIPV), desili su se istovremeno s napredcima u razvoju multivalentnih kombiniranih cjepiva. Takva cjepiva omogućuju jednostavniju primjenu u usporedbi s monovalentnim cjepivima, a zadovoljavajuće su sigurnosti i imunogenosti. Opći cilj kombiniranih cjepiva je uporaba učinkovitog cjepiva koje se jednostavnije primjenjuje (manji broj uboda) na ciljanu populaciju, a što omogućuje pojednostavljenje programa cijepjenja i osnažuje politiku aktivne prevencije zaraznih bolesti.¹⁸ Multivalentna cjepiva poboljšavaju suradljivost pacijenata, što omogućuje dobru procijepjenost populacije, a protiv bolesti za koje bi pojedini bolesnici mogli smatrati da su nebitne (TABLICA 2).¹⁹ Da bi kombinirana cjepiva uopće dobila dozvolu za korištenje, moraju zadovoljiti dva osnovna kriterija: da su manje reaktogena i da nisu manje efikasna od cjepiva koja se primjenjuju u pojedinačnim dozama (TABLICA 3).

Najstarija kombinacija cjepiva – difterija, tetanus i cjelostanično cjepivo protiv hripavca (DTwP) – postala su temelj programa cijepjenja s dokazanom uspješnošću prije više od 40 godina.²⁵ Sposobnost zaštite protiv infekcije s hemofilusom, a u kombinaciji s DTP cjepivom trebao bi biti najveći korak prema eliminiranju invazivnog oblika Hib infekcije. Osim navedenih prednosti, multivalentna

Tablica 1. Usporedba različitih DiTePer cjepiva koja sadrže acelularni pertusis (aP) s obzirom na broj antigena pertusisa (vrijednosti antigena u mikrogramima)^{13,14}

Cjepivo	PT	FHA	PERT	FIM
Daptacel	10	5	3	5
Infanrix	25	25	8	--
Tripedia	23	23	--	--

PT= toksin pertusisa; FHA=filamentozni hemaglutinin; pert=pertaktin; fim= fimbrije.

Tablica 2. Usporedba najčešćih nuspojava cijelostaničnih i acelularnih pertusis cjepiva

	Cjelostanično (wP)	Acelularno cjepivo (aP)
Povišena temperatura (>38.5°C)	50%	15%
Nemir / plač	+++	+
Incidencija febrilnih konvulzija	1:2000	< 1:10,000
Incidencija HHE* reakcije	1:2000	< 1:10,000

*Hipotonično-hiporesponsibilna reakcija (preneseno iz više izvora)

Tablica 3. Prednosti korištenja kombiniranih cjepiva

- Prevencija većeg broja zaraznih bolesti
- Smanjen broj uboda i boli prilikom cijepjenja, te posjeta liječniku
- Lakša prilagodba uvođenju novih antigena
- Smanjenje broja izgubljenih mogućnosti cijepjenja

cjepiva posjeduju veliki potencijal smanjenja troškova – dodatak Hib cjepiva četverovalentnom cjepivu pokazao se kao vrlo isplativo rješenje.²⁰ Međutim, pojavili su se i potencijalni problemi smanjene imunogenosti Hib i drugih komponenti unutar kombiniranih cjepiva. Razlozi nisu sasvim razjašnjeni, no navodi se slabija razgradnja antigena adsorbiranih na aluminijev hidroksid, kompeticija istih nosača u različitim dijelovima vakcine, epitopska supresija i drugi, zasad hipotetski razlozi (TABLICA 4).²¹

U slučaju Hib-a razlika u postignutom titru nakon 3 dojenačke doze anti-Hib protutijela je 6,1 prema 10,4 µg/ml, a istodobno je razina protutijela prema difteriji također niža (5,9 prema 7,7 IU/ml), dok je protiv tetanusa viša (3,9 prema 2,5 IU/ml).²¹ Radi boljeg razumijevanja potrebno je ove podatke usporediti s pragom kliničke zaštite koji iznose za Hib najmanje 0,15 µg/ml (neki izvori iznose 1,0), za difteriju 0,1 IU/ml i za tetanus 0,01 (neki izvori: 0,1) IU/ml.^{22,23} Kombinirano ili odvojeno davanje ovih cjepiva nije statistički značajno utjecalo na titrove protiv antigena pertusisa i sva tri tipa polia. Dok je neosporno da je razina zaštitnih antitijela protiv Hib-a u kombiniranim cjepivima niža od razine titrova samostalno primijenjenog cjepiva, nedvojbeno je dokazano u brojnim studijama da su razine antitijela bile nekoliko puta više od potrebne razine kliničke zaštite.

U Velikoj Britaniji je tijekom posljednjih godina primijećen porast učestalosti invazivnog Hib oboljenja od 0,65 na 100.000 djece mlađe od 5 godina 1998. godine na 4,6 na 100.000 u 2002. godini. Izraženiji porast dogodio se istovremeno s privremenim prijelazom s toksoida difterije-tetanusa-pertusis divlje vrste (DTwP) na kombinirana cjepiva DTaP/Hib i također uvođenjem istovremenog cjepiva protiv meningokoka C.²⁴ Između 1993. i 2001. u Velikoj Britaniji je učinkovitost cjepiva Hib bila 56,7%.²⁵ U Njemačkoj, međutim, učinkovitost cjepiva Hib je procijenjena na 98,8%.²⁶ Za razliku od Velike Britanije, gdje se preporučuje režim od 3 doze cjepiva protiv Hib-a u dobi od 2, 3 i 4 mjeseca i bez docjepljivanja, Njemački savjetodavni odbor za cjepiva preporučuje režim od 4 doze u dobi od 2, 3, 4 i docjepljivanje u dobi od 11 mjeseci. Dodatni učinak od postojanja programa koji traži docjepljivanje nakon dobi od 11 mjeseci bio je jasan; izravnavanjem za brojeve primarnih doza, relativni rizik od invazivnog Hib oboljenja za nerevakcinirane je kod njemačke djece bio 6,1.²⁶ Nadalje, u toj studiji je nađena visoka učinkovitost cjepiva protiv Hib-a koja sadrže DTaP od 96,7% (95% CI 87,7-99,1) kod potpuno primivakcinirane djece (3 doze bez doze docjepljenja) (TABLICA 5). S obzirom na broj slučajeva u Velikoj Britaniji koji su se pojavili nakon prve godine života, njihovi rezultati sugeriraju da odsutnost doze za docjepljivanje u imunizacijskom kalendaru u Velikoj Britaniji može biti moguće objašnjenje za smanjenu učinkovitost kombiniranih cjepiva DTaP/Hib u toj zemlji.²⁷

Tablica 4. Potencijalni problemi kombiniranih cjepiva

- Neželjene interakcije komponenti cjepiva (kemijska inkompatibilnost, supresija od strane nosača/adjuvansa, antigenska kompeticija i neoptimalni imunološki odgovor)
- Smanjena stabilnost
- Smanjena konzistencija
- Povećana toksičnost i smanjena imunogeničnost
- Viša cijena (samo ako nije dio sveobuhvatnog programa cijepjenja)

Tablica 5. Učinkovitost cjepiva kod imunizacije na *H. influenzae* tip b cjepivima koja sadrže DTaP na djecu rođenu od lipnja 1996. do prosinca 1998. u Njemačkoj²⁶

Raspored cijepjenja	Parametar procjene (β)	Standardna devijacija	Učinkovitost cjepiva*(%)	95% CI
Bez cijepjenja	0 [#]		0 [#]	
Nepotpuno primarno cijepjenje	- 2,26043	0,58727	89,6	67,0-96,7
Puna primivakcinacija	- 3,42345	0,67765	96,7	87,7-99,1
Docjepljivanje	- 4,18060	0,65153	98,5	94,5-99,6

(1 - e^β) x 100%
[#]Referentna kategorija

Unatoč isključive primjene monovalentnih cjepiva protiv Hib-a i preporuke za dozom docjepljivanja od uvođenja cjepiva protiv Hib-a 1993. godine, primijećen je 2002. godine porast učestalosti meningitisa i epiglotitisa uzrokovanog Hib-om među cijepjenom djecom u Nizozemskoj.²⁸ Uzroci ovog porasta još nisu jasni, a daljnji nadzor mora potvrditi ovaj trend. Analize podataka dobivenih nadzorom u Njemačkoj nisu otkrile sličan porast učestalosti Hib-a 2001. i 2002. godine. Isto tako je utvrđeno da nedonoščad, cijepljena prema kronološkoj dobi, razvijaju niže titrove i niže stope serokonverzije nakon cijepjenja konjungiranim Hib cjepivom.²⁹ Postoje i dobro dokumentirani slučajevi neuspjeha cijepjenja (definirani kao pojava invazivne Hib bolesti u djeteta koje je do dobi <12 mj. primilo najmanje 3 doze, ili u dobi >12 mj. barem 1 dozu konjungiranog Hib cjepiva), a za koje nisu utvrđeni nikakvi poznati rizični čimbenici (anemija srpastih stanica, asplenija, kromosopatija, nedonošenost), već samo bitno slabiji kvantitativni (titar) i kvalitativni (avidnost) humoralni odgovor (unatoč provedenom kompletnom cijepjenju pojedinačnim Hib cjepivom konjungiranim na tetanusni toksoid).³⁰ To znači da se moramo suočiti s činjenicom tzv. non-respondera, bez obzira na kombinirana ili pojedinačna cjepiva, slično kao i kod cijepjenja protiv hepatitisa B.

Šesterovalentna kombinirana cjepiva (Di-Te-Per + Hib + IPV+HepB)

Prvo peterovalentno cjepivo počelo se primjenjivati 1993. godine u Francuskoj (Hib s Di-Te-Per + IPV). U novoj generaciji šesterovalentnih cjepiva, cjelostanično cjepivo protiv hripavca zamijenjeno je manje reaktogenim acelularnim cjepivom, uz dodatak cjepiva protiv hepatitisa B, stvarivši tako poboljšanu kombinaciju cjepiva. Od 1996. godine se u Njemačkoj primarna imunizacija djece provodi kombiniranim peterovalentnim cjepivom uz 70% obuhvaćenosti djece u prvoj godini života, učinkovitost kod najmanje jednokratno cijepjene djece od 97,5%, te kontinuiranim padom invazivne bolesti *H. influenzae*. U djece koja su dobila sve tri doze učinkovitost cijepjenja je bila 98,8%.²⁶ Učinkovitost kombiniranih cjepiva protiv invazivne Hib infekcije ispitana je na više od 2 milijuna djece; nakon dobi od 2 godine bila je 94,7% za docjepljenu djecu, te stoga nije bilo naznaka o opadajućem imunitetu tijekom vremena nakon cijepjenja kombiniranim cjepivom (TABLICA 6).²⁷

U interesantnoj usporednoj studiji dva šesterovalentna cjepiva (Infanrix™ hexa i Hexavac™) provedenoj na 459 djece u sklopu primovakcinacije u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci utvrđena je dobra tolerabilnost oba cjepiva, te slična imunogeničnost na većinu antigena. Djeca koja su primila *Infanrix™ hexa* su imala znatno više anti-HBV titrove prije docjepljivanja (TABLICA 7). Visoke temperature (>38,5°C) su se obično javile unutar prvih 24 sata od cijepjenja u 4,8% djece cijepjene s *Infanrix™ hexa* u usporedbi s 2,9 % djece cijepjene s *Hexavac™*-om (razlika nije bila statistički značajna), a nisu zapažene teške nuspojave koje bi se mogle sa sigurnošću povezati s cijepljenjem.³¹

Kronični hepatitis B vodi u cirozu jetre i hepatocelularni karcinom i zbog toga se cjepivo protiv HBV smatra i metodom prevencije raka.³² Novorođenčad i djeca su podložnija razvijanju kroničnog hepatitisa B i zbog toga je Svjetska zdravstvena organizacija predložila strategiju cjelokupne imunizacije djece kako bi se eradicirala ta ozbiljna bolest.³³ U područjima visoke i srednje incidencije bolesti smatra se da je cijepjenje u djetinjstvu protiv B hepatitisa jedini put da se spriječi širenje bolesti.³⁴ Cijepjenje je pokazalo da potiče dugotrajan imunitet (istraživanje u Tajvanu), gdje je rutinsko cijepljenje u djetinjstvu uvedeno 80-ih godina, te je uočen jasan pad incidencije hepatocelularnog karcinoma u djece. To pokazuje da je masovna imunizacija djece učinkovita u smanjenju broja kroničnih nosioca hepatitisa B virusa.³⁵ U područjima navodno niske incidencije (Hrvatska), strategija selektivne imunizacije, gdje samo pojedine visokorizične grupe dobiju cjepivo, upotrebljava se već godinama. Podaci iz SAD-a pokazuju da trećina oboljelih ne pripada u skupinu visokog rizika i izvor infekcije ostaje nepoznat.^{33,36} Selektivno cijepljenje zbog toga ne može obuhvatiti sve inficirane HBV i ne može staviti

Tablica 6. Učinkovitost kombiniranih cjepiva koje sadrže HIB na učestalost invazivne infekcije *H. influenzae* u Njemačkoj²⁷

Serotip	Godina			
	1998.	1999.	2000.	2001.
Tip b	28 (55%)	13 (33%)	23 (36%)	17 (34%)
Cijepljeni	14	6	10	5
Ne cijepljeni	14	7	12	11
Ne tipa b	10 (20%)	16 (40%)	27 (43%)	23 (46%)
Ne tipizirani	13 (25%)	11 (27%)	13 (21%)	10 (20%)
Svi	51	40	63	50

Tablica 7. Usporedne vrijednosti zaštitnosti dvaju šesterovalentnih cjepiva nakon primovakcinacije *Infanrixom hexa* (GSK) ili *Hexavacom* (Aventis Pasteur)³¹

Antitijela	<i>Infanrix hexa</i> (n=214)		<i>Hexavac</i> (n=207)	
	SP(%)	GMT	SP(%)	GMT
Anti-PRP	94.1	2.7	92.2	2.43
Anti Di	100	1.5	96.1	0.99
Anti-Te	100	2.4	100	2.53
Anti-HBs	98.6*	905**	94.7	226
Anti- polio tip I	99.5	230**	99.5	109
Anti- polio tip II	98.4	217**	96.4	97
Anti- polio tip III	99.5	747**	99.5	192
Anti-PT	98.1	65.2	97	61.5
Anti-FHA	99.1	303	99.0	300
Anti-PRN	97.6	167	0.5	3

PRP = poliribosil ribitol phosphate (±0.15 µg/mL)
 Di = difterija (±0.1 IU/mL)
 HBs = hepatitis B (±10 mIU/mL)
 FHA = filamentous hemaglutinin
 SP = seroprotekcija
 *p<0.05
 Te = tetanus (±0.1 IU/mL)
 PT = pertusis toksin
 PRN = pertactin
 GMT = srednji geometrijski titrov
 **p<0.001

pod kontrolu širenje virusa. Stoga je još 1992. SZO preporučila univerzalno cijepjenje dojenčadi protiv HBV-a.³³ Opća imunizacija u djetinjstvu je zbog toga preporučljiva i u područjima niske incidencije kako bi se spriječile infekcije već od rane dobi. Pretpostavlja se da će do 2015. godine program cijepjenja cjelokupnog pučanstva već u dječjoj dobi imati velik utjecaj na pad prevalencije HBV-a. Uključivanje HBV cjepiva u peterovalentne kombinacije cjepiva svakako bi pomoglo u postizanju ciljeva SZO-a. Nadamo se da će i u Hrvatskoj uskoro početi cijepjenje dojenčadi (uz adolescente) protiv HBV-a upravo šesterovalentnim cjepivom koje se baš i u slučaju HBV-a pokazalo visokoučinkovitim. Od 2000. godine šesterovalentno cjepivo je uključeno u sveobuhvatni program cijepjenja u Njemačkoj, a od nedavno i u Belgiji, Austriji, Italiji i Švedskoj.

Zaključci

Iako se razvoj budućih kombiniranih cjepiva čini kompliciranim, neosporno je da je takva strategija uključivanja novih antigena neizbježna i u konačnici najjeftinija i najbezbolnija za dijete i roditelje. Stoga se u skoroj budućnosti u sklopu postojećih kombiniranih cjepiva mogu očekivati i uključivanje rota virusa, pneumokoka i meningokoka grupe C. **M**

LITERATURA

- Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. Resurgence of diphtheria. *Eur J Epidemiol* 1995; 11:95-105.
- Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria, tetanus and pertussis: recommendations for vaccine use and other preventive measures. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40:1-28.
- Miller E, Vurdien JE, White JM. The epidemiology of pertussis in England and Wales. *Commun Dis Rep* 1992; 2:R152-4.
- Teare EL, Fairley CK, White J, Begg NT. Efficacy of Hib vaccine (letter). *Lancet* 1994; 344:828-9.
- Boucher J, Ethevenaux C, Guyot C et al. Essai de prevention des infections graves a Haemophilus influenzae type b et essai de tolerance, apres vaccination PRP-T, dans le departement du Val-de-Marne. *Arch Pediatr* 1996; 3:775-81.