

Université René Descartes – Paris V

Faculté Cochin – Port Royal

PLACE DU VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUE

A 13 VALENCES

Chez les personnes âgées en EHPAD

Analyse critique de l'évolution des vaccins pneumococciques,
en relation avec leurs indications chez les personnes âgées.

Christian LAFAIX

DIU Formation à la fonction de médecin coordonnateur d'EHPAD

Année Universitaire 2010 – 2011

Directeur : Pr Anne - Sophie Rigaud

L'infection pneumococcique et sa gravité chez les personnes âgées

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) a la particularité d'être entouré d'une épaisse capsule qui constitue son principal facteur de virulence. Elle est constituée de polysaccharides, différents les uns des autres, qui permettent, à l'aide de sérums spécifiques, d'identifier 92 sérotypes capsulaires. Il n'y a donc pas, en réalité, un seul, mais 92 pneumocoques susceptibles d'intervenir en pathologie humaine. Cependant, ils ne sont pas tous isolés avec la même fréquence dans les prélèvements pathologiques (3). Certains ont un incidence élevée, d'autres faible. Leur répartition est susceptible de varier dans le temps – par exemple le sérotype « historique » 2, n'est plus isolé actuellement – et dans l'espace, avec des différences selon les pays.

Les pneumococcies sont l'une des étiologies les plus fréquentes et les plus meurtrières des maladies infectieuses dans le monde. Le pneumocoque est essentiellement responsable de pneumopathies aiguës parfois associées à un bactériémie, plus rarement de méningites purulentes, et de plus, chez l'enfant, très souvent, d'otites moyennes.

Dans les années 1970, aux USA (210 millions d'habitants), l'incidence annuelle des pneumonies à pneumocoque était estimée à 500.000 cas, celle des méningites à 5000, et celle des otites à 1.200.000 (57). A la même époque, en France, l'incidence des pneumonies à pneumocoque pouvait être estimée à 125.000 cas par an (43). Une autre étude épidémiologique réalisée en France 20 ans plus tard (23), rapporte en 1998, des chiffres comparables, avec une incidence annuelle des pneumonies d'environ 132.000 cas (soit 220 cas pour 100.000 habitants), et des méningites de 1 cas pour 100.000.

Les tranches d'âge les plus touchées par l'infection pneumococcique sont celles des enfants de moins de 5 ans, et surtout de moins de 2 ans, ainsi que celle des personnes âgées de plus de 65 ou 70 ans. Certaines pathologies majorent le

risque de survenue et de gravité, par exemple : drépanocytose, splénectomie, bronchopneumopathie chronique obstructive, alcoolisme, tabagisme, déficits immunitaires.

La mortalité des infections pneumococciques a été réduite des deux tiers dès le début de l'antibiothérapie, mais elle reste encore élevée. Aux USA (57), en 1979, la létalité par pneumonie était évaluée à environ 50.000 décès annuels. Chez l'adulte, la proportion de décès par pneumonie bactériémique (diagnostic de certitude) était de 38 % dans la tranche d'âge de 50- 69 ans, et de 53 % pour celle de 70 ans ou plus. En France la mortalité des pneumonies bactériennes (le plus souvent pneumococciques) a été estimée à environ 10.000 à 12000 décès annuels (44,45). Une enquête hospitalière réalisée à la même époque dans un hôpital de la région parisienne (6), relève sur 52 cas de pneumonie lobaire à pneumocoque un taux de létalité global de 9,6 % ; mais il s'élève à 15 % quand une bactériémie est associée, et à 28 % chez les sujets de plus de 60 ans.

En 1998, l'étude épidémiologique précitée (23), évalue la mortalité annuelle en France par pneumonie à pneumocoque dans une fourchette de 5913 à 15840 décès.

Ainsi les personnes âgées sont, comme les petits enfants, les victimes désignées du pneumocoque. Cela avait déjà été identifié par Osler, à la fin du 19^{ème} siècle : « Pneumonia is the special enemy of old age » (66).

Devant cette réalité d'une mortalité encore importante et incompressible de l'infection pneumococcique, malgré un traitement antibiotique précoce et bien conduit, une prévention vaccinale s'avérait pertinente pour Austrian (5).

L'histoire du vaccin pneumococcique

Le vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué à 13 valences est le dernier né des vaccins pneumococciques. C'est un vaccin sophistiqué qui est l'aboutissement d'un siècle de recherches et de progrès réalisés pas à pas, en vue d'immuniser efficacement contre les redoutables infections à *Streptococcus pneumoniae*.

C'est, en effet, en 1911, il y a tout juste un siècle, que Wright a tenté pour la première fois d'immuniser une population très exposée- celle des mineurs des mines d'or et de diamants en Afrique du sud- avec un vaccin à germes entiers tués, avant même que soit connue la diversité des sérotypes du pneumocoque (84).

L'identification, en 1923, des polysaccharides capsulaires, puis la découverte, en 1930, par Francis et Tillet (20) de leur antigénicité chez l'homme, ouvrirent la voie des vaccins polysaccharidiques.

Plusieurs dizaines de milliers de personnes furent vaccinées entre 1932 et 1950 par un nombre croissant de valences, au fur et à mesure de l'identification de nouveaux sérotypes capsulaires : en 1932-1938 par Felton avec un vaccin bivalent (sérotypes 1 et 2) ; en 1945, avec un vaccin tétravalent (1, 2, 5, 7) par Mac-Leod, qui a mis en évidence la spécificité de type de la protection (54) ; en 1947 par Kaufman (40) avec un vaccin trivalent(1, 2, 3) , puis en 1948-1950 avec un vaccin hexavalent (1, 2, 3, 5, 7, 8) par Heidelberger , qui a montré la persistance des anticorps pendant 3 à 8 ans (30).

En 1950, la réduction de la mortalité des infections pneumococciques par la pénicillinothérapie fait abandonner la vaccination préventive. Les deux vaccins hexavalents licenciés aux USA sont retirés du marché.

Cependant, une quinzaine d'années plus tard deux faits provoquent un regain d'intérêt pour la vaccination pneumococcique :

- Austrian en 1964 (4), puis Mufson en 1974 (58) constatent une gravité résiduelle des infections pneumococciques - en particulier bactériémiques, et surtout sur certains terrains fragilisés comme les personnes âgées - malgré un antibiothérapie bien conduite. En 1979 une enquête hospitalière en France (6) révèle une létalité incompressible de la pneumonie à pneumocoque, de 10 % en moyenne, mais de 15% avec bactériémie et de 28 % après 65 ans.
- L'apparition d'une résistance des pneumocoques aux pénicillines, puis à d'autres antibiotiques, s'est révélée être un difficulté pour le traitement des pneumococcies. La première souche résistante à la pénicilline a été isolée en 1967. A partir de 1977, de nombreuses souches résistantes à la pénicilline mais aussi multirésistantes se développent en Afrique du sud puis dans le reste du monde. La première souche résistante à la pénicilline est isolée en France en 1979 (13). D'après le centre national de référence du pneumocoque (25) il y avait moins de 1 % de résistance à la pénicilline, en France, en 1981. Dix ans plus tard en 1991 la proportion s'élevait à 17 %, puis à 42% en 1996.

Devant ces deux constatations épidémiologiques, l'infection pneumococci que apparaissait dorénavant comme un sérieux problème de santé publique et motivait un retour au développement de la vaccination préventive.

Cela fut fait aux USA à l'instigation d'un programme du NIAID sur l'inventaire des sérotypes capsulaires prévalents pathogènes pour l'homme, et le développement de vaccins polysaccharidiques (32).

Les essais vaccinaux furent réalisés dans des populations à risque élevé d'infection pneumococci que lié à des conditions d'environnement, et publiés en 1976-1977 : Austrian (3), Smit (79) en Afrique du sud, et Riley (69) en Papouasie Nouvelle Guinée.

Démonstratifs quant à l'efficacité et la bonne tolérance, ils permirent l'obtention de la licence aux USA. Cette même année 1977 un vaccin à 14 valences est donc mis sur le marché (avec 50 mcg de polysaccharide pour chacun des sérotypes).

En 1981 un vaccin à 23 valences, avec 25 mcg de polysaccharide pour chacun des sérotypes est mis sur le marché dans les pays industrialisés, entre autres en France. Sa composition couvre 85 % des souches invasives de pneumocoque pathogènes pour l'homme . Il est toujours disponible à ce jour.

En 2000 un vaccin polysaccharidique heptavalent conjugué à une protéine est mis sur le marché. Contrairement au vaccin polysaccharidique non conjugué à 23 valences, il est immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans et est réservé à un usage pédiatrique.

Enfin en 2010 est disponible un vaccin de même nature polysaccharidique conjugué incluant 13 sérotypes. Il est, jusqu'à ce jour, destiné à remplacer le vaccin heptavalent et est recommandé par les autorités de santé de différents pays pour un usage pédiatrique. Cependant, en raison d'avantages conférés par la conjugaison à une protéine - essentiellement une meilleure immunogénéicité - son usage chez les personnes âgées est envisageable.

Les vaccins pneumococciques polysaccharidiques à 14 puis 23 valences chez les personnes âgées

Des vaccins difficiles à évaluer

Utilisé de 1977 à 1981 le vaccin polysaccharidique à 14 valences (sérotypes : 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 14, 18C, 19F, 23F, 25) a été remplacé en 1981 par le vaccin à 23 valences (sérotypes : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Sa composition couvrait, en 1991 en France, 84,9% des souches invasives reçues par le centre national de référence (24).

Depuis leur mise sur le marché ces vaccins n'ont cessé de susciter des controverses sur leur efficacité préventive dans différentes circonstances de l'infection pneumococcique, en particulier dans les pneumonies chez les personnes âgées et/ou fragilisées.

En fait, des difficultés méthodologiques sont venues compliquer les études destinées à évaluer leur pouvoir protecteur. L'essentiel de la pathologie pneumococcique, en terme de fréquence, est constitué par les pneumonies. Celles-ci sont facilement identifiables, quant à leur étiologie, si elles s'accompagnent d'une bactériémie, mais en l'absence de cette signature relativement rare, il est difficile de distinguer avec certitude l'étiologie pneumococcique des autres causes des pneumonies (Legionella, Haemophilus, Klebsiella, Chlamydiae, Mycoplasma, virus...) dans les études prospectives. L'isolement d'un pneumocoque dans l'expectoration est inconstante. Parmi les techniques indirectes, elles aussi inconstantes dans leur résultats, le dosage des anticorps anti - pneumolysines est lourd et peu sûr. La mise en évidence des antigènes pneumococciques dans les urines, utilisé dans les études plus récentes, est plus pratique et plus fiable.

Etudes chez l'adulte jeune soumis à un environnement à risque

Il est vrai que les études prospectives randomisées contrôlées, publiées en 1976-1977 ont obtenu des résultats très démonstratifs de vaccins polysaccharidiques dans la prévention des pneumonies.

Austrian, avec un vaccin à 13 valences a ainsi observé une efficacité de 82,3 % dans les bactériémies, mais également de 78,5 % dans les pneumonies bactériologiquement confirmées par culture de l'expectoration, et de 53 % pour l'ensemble des pneumonies radiologiquement prouvées sans tenir compte de leur étiologie (3). Smit, avec un vaccin à 12 valences a rapporté une réduction de 92 % des pneumonies à pneumocoque (79). Riley, avec un vaccin à 14 valences a observé une réduction de 84 % des pneumonies à pneumocoque, et de 44 % de la létalité (69).

Cependant ces études ont été réalisées, pour les deux premières chez des mineurs (mines d'or) d'Afrique du sud, et pour la troisième en Papouasie Nouvelle Guinée, chez des adultes jeunes dont les conditions de travail et/ou d'environnement, majoraient considérablement l'incidence des infections pneumococciques. Elles ne préjugeaient en rien de l'efficacité préventive du vaccin chez des sujets affaiblis par l'âge ou une pathologie sous-jacente. Ces personnes sont pourtant à considérer - avec le petit enfant - comme prioritaires en raison la forte létalité de l'infection pneumococcique sur ces terrains.

Pour tenter de juger de l'efficacité réelle des vaccins polysaccharidiques chez les personnes âgées, plusieurs études ont été réalisées et publiées entre 1977 et 2010.

Etudes prospectives

Dans un premier temps plusieurs essais prospectifs ont utilisé le vaccin à 14 valences disponible de 1977 à 1981 (12 valences étant communes avec le futur vaccin à 23 valences).

L'essai français de Gaillat a porté sur 1686 personnes d'au moins 65 ans séjournant en institution, avec un suivi de 2 ans (22). Cette étude ouverte randomisée, mais sans placebo ni aveugle, suggère une efficacité du vaccin car l'incidence des pneumonies a été plus faible dans le groupe vacciné (0,96 % versus 4,14 %).

L'essai finlandais de Koivula (41) a été réalisé en 1982 et publié en 1997. Il a comparé en simple aveugle un groupe de personnes de plus de 60 ans immunisées avec le vaccin pneumococcique associé au vaccin grippal (Nb : 1364) à un autre groupe du même âge immunisé avec le seul vaccin grippal (Nb : 1473). Au cours du suivi de 3 ans, l'incidence des pneumonies et des pneumonies sérologiquement attribuées à l'étiologie pneumococcique n'a pas montré ce différence statistiquement significative entre les deux groupes, sauf sur un petit groupe à risque très élevé identifié à posteriori (59 % d'efficacité) ce qui apparaît être trop interprétatif. Ajoutons que l'association au vaccin grippal dans les deux groupes a pu ne pas permettre de juger de la prévention du risque de surinfection à pneumocoque sur la virose grippale.

L'étude de Simberkoff (USA) a été publiée en 1986 (76). Elle est considérée par certains comme démontrant l'efficacité insuffisante du vaccin chez les sujets âgés, et par d'autres, tel Fedson (16), comme non concluante, en raison de la taille insuffisante de l'échantillon et de la faible puissance statistique. De plus la distribution des sérotypes identifiés était très inhabituelle relativement aux sérotypes inclus dans le vaccin (33 % versus 80 % attendus).

Ultérieurement d'autres études ont été réalisées avec le vaccin à 23 valences.

L'étude de Ortqvist a été réalisée en Suède à partir de 1991 et publiée en 1998 (65). Elle a été effectuée avec randomisation et en double aveugle, chez des patients de 50 à 85 ans, en comparant à un placebo l'effet préventif du vaccin sur des récurrences, après leur sortie d'hospitalisation pour pneumonie. Elle n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes, aussi bien en terme d'incidence de pneumonies à pneumocoque (identifiées pour 60 % d'entre elles par les anticorps anti-pneumolysine), qu'en terme de mortalité. Mais l'échantillon était petit (Nb : 691) car l'essai a été arrêté par le comité de pilotage. Au total cette étude défavorable quant à l'efficacité du vaccin est critiquable au plan méthodologique pour Fedson (16).

Une étude multicentrique prospective et comparative, mais en non aveugle, a été réalisée en Finlande à partir de 1992 et publiée en 1999 (33) par Honkanen sur un effectif très important (26925 personnes de 65 ans ou plus). Le vaccin pneumococcique était associé ou non au vaccin grippal selon une répartition par année de naissance paire ou impaire. Le suivi a été de 3 ans pour identifier les cas de pneumonie d'étiologie indéterminée ou pneumococcique (radiologie, bactériologie, sérologie). Une absence de différence statistiquement significative a été constatée entre les deux groupes, aussi bien en ce qui concerne les pneumonies de cause indéterminée, les pneumonies à pneumocoque, et les pneumonies à pneumocoque bactériémiques. Cette étude ne montre pas d'efficacité du vaccin, Cependant l'association au vaccin grippal a pu, comme dans l'étude de Koivula, éliminer les pneumonies pneumococciques de surinfection sur grippe.

Méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont essayé de démêler cet écheveau de contradictions mais leurs résultats sont variables selon les critères de choix des études retenues, et selon leur date de réalisation.

Par exemple, l'analyse de Fine en 1994 (18) portant sur environ 4000 sujets âgés de plus de 60 ans à haut risque, et réalisée avant l'introduction du vaccin à 23 valences, conclut à une absence d'effet protecteur statistiquement significative.

A l'inverse, Hutchinson en 1999 (35), conclut que le vaccin polysaccharidique peut réduire le risque d'infection systémique due aux sérotypes vaccinaux de 83 %, et le risque d'infection systémique due à l'ensemble des sérotypes de 73 %. Il note, en outre, que son analyse ne montre pas que le vaccin est moins efficace chez les personnes âgées, institutionalisées, ou chez celles qui présentent une maladie chronique.

Huss en 2009 (34) inclut 101507 sujets étudiés et conclut qu'il y a peu d'évidence de protection vaccinale chez les personnes âgées vis-à-vis des pneumonies à pneumocoque présumées, des pneumonies toutes causes confondues, et de la mortalité toutes causes.

En fait ces méta-analyses, hétérogènes dans leur recrutement, leurs critères et leurs méthodes ne font qu'ajouter à la confusion sur les résultats des études prospectives réalisées chez les personnes âgées et publiées avant 2000.

Une étude prospective récente réalisée en milieu institutionnalisé.

Une étude très récente publiée en 2010 par Maruyama (53) et réalisée au Japon se situe, elle, nettement en faveur du vaccin à 23 valences. Cette étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo apparaît irréprochable sur le plan méthodologique. De plus, contrairement aux études antérieures (sauf l'étude ouverte française de Gaillat) effectuées chez des sujets ayant contracté leur infection pneumococcique en milieu communautaire, elle a été réalisée chez des personnes institutionnalisées en maison de retraite. Les auteurs soulignent qu'avec le renfort de la méthode biologique sensible et spécifique (recherche des antigènes pneumococciques dans les urines) qu'ils ont utilisée dans une étude antérieure et qui, de plus, a le mérite d'être non invasive et non affectée par une antibiothérapie. L'incidence des pneumocoques en institution de personnes âgées se révèle être 20 fois supérieure (40,7/1000/an), à ce qu'elle est en milieu communautaire (2/1000/an) (53). Ainsi, étudier les pneumocoques en milieu institutionnalisé permet de ne pas nécessiter des cohortes gigantesques, et de plus, de s'intéresser aussi aux pneumonies et pas seulement aux bactériémies pneumococciques.

De fait, l'étude précitée a été conduite chez 1006 résidents en maisons de retraite (502 testés et 504 placebos). Le diagnostic des pneumonies à pneumocoque a été basé sur l'examen clinique et radiologique, les cultures du germe dans le sang, le liquide pleural, ou l'expectoration, ainsi que par la mise en évidence d'antigènes pneumococciques dans les urines. Les pneumonies à pneumocoque confirmées sont survenues chez 14 (2,8 %) personnes du groupe vacciné et chez 37 (7,3 %) du groupe placebo ($p < 0,001$). Les décès par pneumonie à pneumocoque ont été de 13 sur 37 dans le groupe placebo, et de 0 sur 14 dans le groupe vacciné ($p < 0,01$).

Il apparaît donc clairement dans cette étude que le vaccin polysaccharidique à 23 valences a une efficacité préventive sur l'incidence des pneumonies à pneumocoque et sur leur mortalité, chez les résidents en maison de retraite au Japon (âge : 55 à 105 ans et moyenne de 84 ans).

Etudes rétrospectives

En raison des difficultés rencontrées dans la plupart des études prospectives effectuées en milieu communautaire, d'autres investigateurs ont choisi de réaliser des études rétrospectives, théoriquement moins rigoureuses, mais semblant mieux adaptées à l'évaluation des vaccins pneumococciques chez les personnes âgées.

Une de ces études réalisée par le CDC aux USA et publiée en 1993 (7) a utilisé la méthode de cohorte indirecte sur 2837 patients hospitalisés de 1978 à 1992 pour infection à pneumocoque bactériologiquement confirmée (sang, LCR). Le vaccin à 14 puis à 23 valences a réduit de 75 % le risque d'infections invasives dans le sous groupe des personnes de plus de 65 ans immunocompétentes. Par contre, il n'a pas été montré de réduction du risque pour l'ensemble des sujets étudiés.

Plusieurs autres essais rétrospectifs ont utilisé la méthode cas - contrôles et ont été publiés entre 1984 et 2010.

Ces études cas - contrôles constituent, en effet, une alternative pertinente pour évaluer l'efficacité de la vaccination pneumococcique (16). Même si elles ne comportent pas la garantie de validité scientifique assurées par les études prospectives, randomisées, contrôlées et bien réalisées, elles offrent, par contre, des avantages décisifs en termes de faisabilité (même pour les faits relativement rares comme les bactériémies à pneumocoque), d'éthique, d'évaluation de sous - groupes. Même si elles ne sont qu'indicatives, elles sont plus en phase avec les réalités de la pratique médicale (9).

L'objectif des études cas\témoins réalisées est l'évaluation de la prévention des pneumococcies invasives (essentiellement bactériémiques) et non de la pneumonie à pneumocoque (pour les raisons indiquées plus haut).

Toutes ces études, sauf une (19), réalisée à Denver aux USA, possiblement critiquable sur le plan méthodologique, ont montré une efficacité de la vaccination de 50 à 80 %.

Une des études les plus rigoureuse et convaincante est celle de Shapiro, publiée en 1991 (72) et réalisée entre 1984 et 1990 dans 11 hôpitaux du Connecticut aux USA. 1054 patients âgés de 18 à 85 ans ont été recrutés pour la double raison d'une infection pneumococcique authentifiée par l'isolement et le sérotypage du germe (par hémoculture dans 98 % des cas), et d'une indication de la vaccination (hors SIDA). Ces patients furent appariés à 1054 témoins comparables, mais indemnes d'infection pneumococcique. Parmi les sujets du groupe testé 13 % avaient reçu le vaccin, et parmi le groupe témoin 20% ($p < 0,001$). Pour les sérotypes inclus dans le vaccin, la protection a été, pour l'ensemble des patients, de 56 % ($p < 0,00001$). Mais l'intérêt de cette étude réside surtout dans la stratification de l'efficacité vaccinale selon l'immunocompétence, l'âge, et l'ancienneté de l'immunisation. Chez les sujets immunocompétents la protection s'est située à 61 % ($p < 0,00001$) et chez les sujets immunocompromis à 21 % ($p = 0,48$). Enfin, le taux de protection vis-à-vis des sérotypes vaccinaux conféré par la vaccination, diminue chez les sujets immunocompétents de façon progressive entre 55 et 85 ans. Il en est de même selon l'ancienneté de la vaccination (tableau).

Age (ans)	Délai depuis la vaccination		
	< 3 ans	3 à 5 ans	> 5 ans
< 55	93 %	89 %	85 %
55- 64	88 %	82 %	75 %
65- 74	80 %	71 %	58 %
75- 84	67 %	53 %	32 %
> 85	46 %	22 %	- 13 %

On peut remarquer que 93 % des sujets de moins de 55 ans , 88 % des sujets de 55 à 64 ans et 80 % des sujets de 65 à 74 ans sont protégés pour les sérotypes vaccinaux dans les 3 ans après l' immunisation, ce qui peut être considéré comme satisfaisant. Après un délai de plus de 5 ans la protection s'affaiblit nettement chez les personnes de plus de 65 ans.

Une autre étude de Sims (77) également réalisée aux USA (Philadelphie) chez 122 sujets de 55 ans et plus immunocompétents et hospitalisés pour une pneumococcie invasive (bactériémie le plus souvent), comparés à 244 témoins appariés, a conclu à une réduction statistiquement significative de 70 % du risque d'infection chez les vaccinés.

L'essai de Davidson a été réalisé en Alaska et publié en 1995 (10). Il a montré une efficacité de 64 % pour tous les sérotypes, et de 79 % pour les sérotypes vaccinaux.

Farr à Charlottesville aux USA rapporte en 1995 (14) un taux de réduction de l'infection invasive de 81 %.

En 2003, Jackson aux USA rapporte également une efficacité du vaccin dans la prévention des bactériémies à pneumocoque (37).

Plus récemment en Espagne, Vila-Corcolès (82) a rapporté en 2010 les résultats d'une étude cas-contrôle chez des sujets de 60 ans et plus, dont 88 cas

de pneumococcies invasives versus 176 témoins appariés. L'auteur a observé un taux de vaccination nettement moins élevé dans le groupe testé (38,6 %) que dans le groupe témoin (59,1 %) de façon significative ($p = 0,002$). L'efficacité du vaccin a été de 72 % pour toutes les infections invasives, quelque soit le sérotype, et de 77 % dans les infections dues aux sérotypes vaccinaux. La vaccination s'est révélée efficace, de façon significative, aussi bien dans la tranche d'âge de 60-79 ans que dans celle de 80 ans et plus. Enfin elle est apparue significativement efficace aussi bien chez les sujets à haut risque immunocompétents que chez les immunocompromis.

Vaccin et gravité des infections pneumococciques

D'autres études se sont fixées comme objectif de montrer une éventuelle diminution, non pas de l'incidence, mais de la gravité des pneumonies contractées en milieu communautaire et hospitalisées, grâce à une vaccination antérieure par le vaccin à 23 valences.

Une des plus importantes de ces études, en ce qui concerne le recrutement, a été réalisée au Canada, et publiée en 2007 par Johnstone (39) Elle a concerné 3415 patients d'une médiane d'âge de 75 ans, dont 62 % avaient un pneumonie communautaire sévère, et 22 % un antécédent de vaccination par le vaccin polysaccharidique à 23 valences. Les patients antérieurement vaccinés ont eu un taux de mortalité ou d'admission en secteur de soins intensifs réduit de 40 %, relativement à ceux qui n'avaient pas été vaccinés. Cet essai, comme d'autres, montre donc clairement un « plus » du vaccin sur la gravité des pneumonies communautaires. Il est en accord avec les résultats obtenus ultérieurement en institution par Maruyama et relatés plus haut.

La durée de l'immunisation conférée et la tolérance.

La durée de l'immunisation conférée par le vaccin à 23 valences a été étudiée sur les plans biologique et clinique. Les anticorps IgG, le plus souvent dosés par ELISA persistent généralement pendant 5 ans à un titre considéré comme protecteur. Par contre l'activité opsonisante diminue plus vite avec l'âge (49, 60, 73) La protection clinique paraît se maintenir, en général, pendant 5 ans chez les personnes immunocompétentes (72). Le rythme des revaccinations (qui ne sont pas des rappels anamnestiques) est fixé à 5 ans. Les réactions locales légèrement plus importantes lors des revaccinations, restent bénignes et ne constituent pas une contre indication (38).

Vaccin pneumococcique et vaccin grippal

Le vaccin pneumococcique polysaccharidique à 23 valences a la même cible que le vaccin grippal : les personnes âgées. C'est pourquoi ils sont très souvent pratiqués en complément l'un de l'autre sur ce terrain, avec cependant une périodicité différente : respectivement 5 ans pour le vaccin pneumococcique et 1 an pour le grippal.

C'est Nichol (61) aux USA, qui a été la première à montrer le bénéfice de l'association des deux vaccins sur une cohorte de sujets âgés avec pathologie chronique broncho - pulmonaire, à travers trois périodes d'épidémie grippale. La vaccination grippale seule a été associée à une réduction de 52 % des hospitalisations pour pneumonie ; la vaccination pneumococcique seule à une réduction de 27 % ; quand les deux vaccinations avaient été pratiquées la réduction a été de 63 %. Cet effet additif a été confirmé par la suite par Christenson (8). Il est probable en effet que les lésions de l'épithélium pulmonaire causées par le virus favorisent la surinfection par un pneumocoque.

En termes d'économie de santé

L'intérêt de la vaccination pneumococcique chez les personnes âgées par le vaccin à 23 valences se pose aussi en termes d'économie de santé. Les études effectuées (1, 2, 62, 78) montrent toutes un bénéfice en termes de coût-efficacité.

Discussion

Au terme de cette revue des principales études sur l'efficacité du vaccin pneumococcique polysaccharidique (14 puis 23 valences) chez les personnes âgées, réalisées ces 25 dernières années, leur résultats et leur validité peuvent être ainsi résumés :

Les études prospectives sont considérées comme les plus rigoureuses sur le plan de l'épidémiologie statistique, mais en fait elles ne sont pas bien adaptées à l'étude de phénomènes rares et dispersés (en l'occurrence les bactériémies pneumococciques) nécessitant des cohortes très importantes et un suivi prolongé, les rendant ainsi très sujettes à des biais et à un manque de puissance statistique. Toutes celles qui ont été effectuées en milieu communautaire n'ont pas conclu en faveur d'une activité protectrice du vaccin, mais ne sont pas convaincantes pour ces raisons. Avec le recul, on peut regretter qu'elles aient jeté un discrédit sur ce vaccin et influé négativement sur sa prescription dans plusieurs pays. En France, par exemple le taux de couverture des personnes âgées à risque est resté longtemps très faible (15, 47, 48, 70) contrairement au USA où il est d'environ les deux tiers.

A l'inverse, les études prospectives réalisées en milieu institutionnalisé (maisons de retraite), la plus ancienne (22), comme la plus récente (53), ont montré une efficacité significative du vaccin pour la prévention des infections à pneumocoque, y compris les pneumonies. Cela est dû à une incidence beaucoup

plus élevée de cette pathologie dans ce milieu et donc à une meilleure faisabilité des essais.

Les études rétrospectives ont été menées en milieu communautaire en raison des résultats non convaincants des études prospectives réalisées dans ce même milieu. Ces essais - cas/témoins pour la plupart - sont considérés comme moins rigoureux que les études prospectives, mais ils, sont par contre, mieux adaptés à l'évaluation d'une prévention vaccinale en termes de faisabilité. Toutes celles qui ont été rapportées, sauf une, montrent une efficacité du vaccin en termes de réduction de l'incidence des pneumocoques bactériémiques. Une étude a également montré une réduction de la gravité de ces infections.

Ces résultats d'études rétrospectives, favorables au vaccin, rejoignent donc ceux des études prospectives menées en milieu institutionnalisé, et il convient d'oublier des études prospectives peu convaincantes, menées en milieu communautaire.

Cela dit, il ne faut pas attendre du vaccin polysaccharidique une efficacité préventive à 100 %. En effet, seules les infections causées par les sérotypes du vaccin peuvent être prévenues, et même si ceux-ci (dans le vaccin à 23 valences) choisis pour leur plus grande fréquence, couvrent environ 80 à 85 % des sérotypes isolés du sang ou du LCR, il reste une possibilité d'infections par les sérotypes non vaccinaux (il y a 92 sérotypes de pneumocoque identifiés) De plus les résultats favorables ont essentiellement été recueillis chez des personnes âgées immunocompétentes. Même chez ces sujets il semble que l'âge influe sur la qualité fonctionnelle opsonisante des anticorps. Enfin, les polysaccharides n'ont pas tous le même pouvoir immunogène (ni d'ailleurs le même pouvoir épidémique, le même pouvoir pathogène, la même résistance aux antibiotiques).

Au total, on peut estimer que l'efficacité du vaccin polysaccharidique chez les sujets âgés ayant un système immunitaire relativement préservé, se situe environ entre 60 et 80 % de réduction des infections pneumococciques à sérotypes vaccinaux, ce qui, dans le domaine de cette pathologie souvent très grave, peut être considéré comme satisfaisant.

Le vaccin a d'ailleurs toujours été recommandé par l'OMS (63,64) et les autorités de santé de la plupart des pays développés. En France il a obtenu l'AMM en 1981, étendue en 1997 pour, entre autres, les indications suivantes : « sujets âgés de plus de 65 ans, particulièrement personnes âgées vivant en institution ». Il semble que la prescription en complément du vaccin grippal, une année sur cinq, a permis récemment une augmentation du taux de couverture dans notre pays, en particulier dans les EHPAD, grâce aux médecins coordonnateurs.

Le vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué à 7 valences

Chez l'enfant

Un des inconvénients majeurs du vaccin polysaccharidique à 23 valences T indépendant, est son absence d'immunogénicité chez l'enfant de moins de 2 ans . Cette tranche d'âge est pourtant, avec celle des sujets de plus de 65 ans, la plus exposée aux infections pneumococques. Chez ces jeunes enfants la prévention des bactériémies, des méningites, des pneumopathies et des otites constitue une priorité. La réponse appropriée est arrivée en 2000, quand le vaccin conjugué à 7 valences a été mis sur le marché. La conjugaison à une protéine (anatoxine diphtérique) de chacun des 7 polysaccharides rend ces antigènes T dépendants et, ainsi, immunogènes chez l'enfant de moins de 2 ans. Les sérotypes vaccinaux (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ont été choisis en raison de leur plus grande fréquence d'isolement chez les enfants des USA (couverture de 80 à 83 %).

Ce vaccin administré en une à trois injections, selon l'âge a été largement adopté dans la plupart des pays développés et a permis de réduire de façon spectaculaire la pathologie pneumococcique du jeune enfant, grâce à son excellent pouvoir immunogène et à sa capacité à provoquer une réaction anamnétique.

Cependant, outre cette efficacité extrêmement satisfaisante dans le domaine pédiatrique (réduction de 87,5 % dans les pneumonies bactériémiques dues aux sérotypes vaccinaux), deux autres conséquences bénéfiques de son large usage sont rapidement apparues.

Effet favorable indirect pour les personnes âgées

C'est tout d'abord une réduction significative des infections pneumococciques dans les tranches d'âge des adultes et des personnes âgées, mises en évidence par plusieurs études épidémiologiques. Ainsi, dans l'étude du CDC (USA) de Whitney (83) parallèlement à la réduction considérable et significative (69 %) des infections pneumococciques invasives chez l'enfant de moins de 2 ans, entre 1998 - 99 et 2001, apparaît également une réduction de 18 % chez les personnes de 65 ans ou plus ($p < 0,001$). Pour Lexau (50), les pneumococcies chez les personnes de plus de 50 ans, ont diminué de 28% entre 1998 et 2003 aux USA. Cependant cette réduction est apparue plus modeste chez des sujets âgés présentant des pathologies sous-jacentes (insuffisance cardiaque ou rénale, BPCO...) (51).

Ainsi la vaccination des enfants a un effet favorable sur l'incidence des pneumococcies invasives chez les parents et grands parents, par raréfaction de la circulation des sérotypes vaccinaux (ou apparentés), dans le cadre d'une immunité de groupe (herd immunity).

Effet favorable sur la résistance aux antibiotiques

Un autre effet bénéfique de l'immunisation des enfants par le vaccin conjugué à 7 valences est la raréfaction d'isolement de souches de pneumocoque résistantes à la pénicilline. Pour Whitney (83) elles ont décliné de 35 % entre 1999 et 2001. Pour Kyaw (42) de 49 % entre 1999 et 2004. Cette raréfaction est en relation avec la diminution de la circulation des sérotypes vaccinaux (en particulier les sérotypes résistants, tel le 14), et celle des prescriptions d'antibiotiques pour les otites.

Emergence de sérotypes non vaccinaux

A l'inverse un effet délétère s'est manifesté sous la forme d'une augmentation de l'incidence d'isolement, dans les pneumocoques invasives, de sérotypes non inclus dans le vaccin. Les études épidémiologiques réalisées sur ce thème ont, en effet, constaté de telles substitutions, y compris chez les personnes âgées. Ainsi Hicks (31) relève une augmentation de 16,3 à 19,9 cas pour 100.000 chez les enfants de moins de 5 ans, entre 1998-99 et 2004 ($p=0,1$). Chez les sujets de 65 ans ou plus, l'augmentation était de 27 à 29,8 cas ($p= 0,5$). Les sérotypes non vaccinaux en cause étaient: 3, 15, 22F, 33F et surtout 19A, aussi bien chez les personnes âgées que chez les enfants.

Le vaccin conjugué à 7 valences chez les personnes âgées ?

Il a été suggéré par certains (17,21) d'utiliser le vaccin conjugué à 7 valences pour immuniser les personnes âgées en espérant autant de succès que chez les enfants. Mais la couverture par ce vaccin des sérotypes invasifs de cet âge (plus dispersés que chez l'enfant) est insuffisante. Cela a conduit à envisager une association séquentielle avec le vaccin non conjugué à 23 valences, afin de bénéficier d'une couverture plus large. Celle-ci a été étudiée sur plan biologique de sa qualité d'immunisation (anticorps IgG et pouvoir opsonisant), ainsi que sur celui de la tolérance, par plusieurs auteurs.

En Allemagne, de Roux (11) a testé, avec randomisation, des sujets de plus de 70 ans. Une dose initiale du vaccin conjugué à 7 valences (V 7) provoque une élévation d'anticorps plus importante qu'une dose initiale de vaccin non conjugué à 23 valences (V 23). Dans la deuxième année une seconde injection a été administrée dans l'un et l'autre groupe, soit avec le V 7, soit avec le V 23. Un titre protecteur d'anticorps a été maintenu avec l'un ou l'autre quand l'injection initiale a été faite avec le V 7. Une réponse plus faible a

été observée quand l'injection initiale a été faite avec le V 23. Ce fait suggère un phénomène de tolérance immunitaire.

Aux USA Muscher (59) a étudié des séquences V 7 puis V 23 ainsi que l'inverse, chez des adultes guéris d'une maladie à pneumocoque. Il a observé, 6 mois plus tard, un effet rappel avec le V 23, mais de durée assez éphémère, suggérant là encore un phénomène de tolérance immunitaire.

Au Royaume uni , Goldblatt (26) a observé que des rappels avec V 23 ou V7 chez des sujets âgés permettaient d'atteindre des titres d'anticorps équivalents à ceux obtenus après la dose initiale de V 7, mais pas supérieurs.

Enfin Miernick (56) en Alaska, avec la séquence V 7 puis V 23 deux à six mois plus tard, ne constate pas d'amélioration de la réponse immunologique.

Il apparaît donc nécessaire de poursuivre de tels travaux, pour préciser l'importance d'un effet rappel pour les 7 sérotypes inclus dans le vaccin conjugué, et de la primo- immunisation pour les 16 autres, avec la séquence V 7 puis V 23, ainsi que l'éventualité d'un effet de tolérance immunitaire avec la séquence V 23 puis V 7.

Mais ces travaux devront être repris avec le vaccin conjugué à 13 valences maintenant disponible.

Il convient de souligner que le vaccin conjugué s'est montré aussi bien toléré que le vaccin non conjugué (67).

Vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué à 13 valences

Chez l'enfant

Le vaccin conjugué à 7 valences s'est révélé très efficace pour la prévention des infections pneumococciques chez l'enfant, mais après quelques années d'usage, son taux de couverture des sérotypes isolés (sang, LCR, pus d'otite, prélèvements respiratoires) a diminué, en raison de l'émergence de sérotypes non vaccinaux. En France, par exemple, chez l'enfant de moins de deux ans le taux de couverture des souches isolées d'hémoculture est tombé à 12,2 % en 2008 (80). Pour l'usage pédiatrique il devenait donc urgent d'élargir la couverture à des sérotypes nouveaux, C'est en juin 2010 que le vaccin conjugué à 13 valences a été mis sur le marché en France. Six nouveaux sérotypes conjugués sont venus compléter les sept déjà inclus : 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A (29,68).

Parmi ces sérotypes supplémentaires, le 19A isolé chez l'enfant aussi souvent en portage rhino-pharyngé qu'en pathologie (infections invasives et otites moyennes), est également concerné par une fréquente résistance à la pénicilline (80).

Le sérotype 6A est également assez souvent isolé chez l'enfant et assez souvent résistant à la pénicilline.

Les sérotypes 1, 3, et 7F sont assez souvent isolés chez l'enfant, mais sont restés sensibles à la pénicilline.

Les sérotypes 1 et 5 sont qualifiés d'épidémiques. Il convient d'apprécier le retour du sérotype 5 dans le vaccin. Il y a quelques années ce sérotype avait été soupçonné d'interférer avec l'immunogénicité d'autres sérotypes et d'être mal toléré. En fait, une réévaluation n'a révélé aucun inconvénient de cet ordre (46). C'est ainsi qu'exclu du vaccin polysaccharidique à 14 valences, il a été intégré dans le vaccin à 23 valences. De nouveau absent du vaccin conjugué à 7

valences il est de retour dans le vaccin à 13 valences. Ce sérotype 5 est l'un des plus souvent isolé dans le sang et le LCR chez le jeune enfant dans les pays en développement (12).

Au total, grâce à l'incorporation de nouveaux sérotypes, dont certains spécialement dangereux, le vaccin conjugué à 13 valences couvre actuellement 80,9 % des sérotypes de l'enfant de moins de 2 ans (27).

Aux USA dans son étude randomisée comparative du pouvoir immunogène (mesuré par dosage des anticorps IgG en ELISA et activité opsonisante) sur un cohorte d'enfants de 2 à 15 mois, Yeh (85) a trouvé une activité équivalente du 13 valences et du 7 valences pour les 7 sérotypes concernés, et une activité du même ordre pour les 6 autres.

Chez les personnes âgées

Le taux de couverture sérotypique du vaccin conjugué à 13 valences est également satisfaisant chez les sujets âgés puisqu'il se situe, en France en 2008, à 72,6 % des souches isolées dans la tranche d'âge de plus de 65 ans (80). Ce chiffre est à comparer néanmoins avec la couverture de 82,8 % du vaccin polysaccharidique à 23 valences dans la même tranche d'âge.

Les sérotypes à problème tels que le 19A sont souvent isolés chez les personnes de plus de 65 ans (19,1 % des isollements). Il en est de même des sérotypes 1, 3, et 7F, le sérotype 3 spécialement dans les méningites (27).

Des études cliniques sont en cours. Ainsi, une vaste étude prospective randomisée et contrôlée, intitulée CAPITA (community acquired pneumonia immunization trial in adults) a été initiée aux Pays Bas en 2008 (28). Elle concerne une cohorte de 85000 personnes âgées de plus de 65 ans, et vise à démontrer l'efficacité préventive vis-à-vis des pneumonies du vaccin à 13 valences. Les résultats seront disponibles en 2012. Dans ce même pays une étude économique modélisée sur un cohorte virtuelle a conclu à un bénéfice en

termes de coût-efficacité du vaccin à 13 valences, chez les personnes de plus de 65 ans.

Un autre essai est en cours au Japon. Les résultats préliminaires ont montré une bonne immunogénicité biologique et une bonne tolérance clinique (74,75).

Discussion

Contrairement au vaccin heptavalent dont la couverture était trop restreinte pour envisager sérieusement son usage chez les personnes âgées, le vaccin conjugué à 13 valences peut être proposé en raison de sa couverture sérotypique suffisante (72,6 % en France).

Par ailleurs, il est probable que le large usage de ce vaccin en pédiatrie réduise de façon nette les infections pneumococciques chez les sujets âgés par les sérotypes vaccinaux dans le cadre de l'immunité de groupe (herd immunity), comme cela a été observé avec le vaccin à 7 valences. On peut s'attendre également à une diminution de la circulation des souches résistantes aux antibiotiques.

Ces phénomènes bénéfiques ne devraient pas être trop émoussés par le risque délétère d'émergence de sérotypes non vaccinaux (inclus dans le 23 valences ou hors vaccins). Cependant ces phénomènes agissant en sens inverse devront être étroitement surveillés dans les années à venir.

Une option possible, destinée à compléter la couverture du vaccin conjugué à 13 valences, est de lui associer de façon séquentielle le vaccin non conjugué à 23 valences. Les travaux déjà conduits avec le vaccin à 7 valences ont montré la possibilité d'une inhibition de la réponse immunitaire lors d'une seconde injection. Ce phénomène a essentiellement été observé quand la seconde administration par le vaccin conjugué succédait à une administration initiale par le vaccin non conjugué. Là encore des études plus approfondies sont

nécessaires avant de proposer un schéma vaccinal séquentiel (conjugué puis, quelques mois plus tard, non conjugué ?) (55).

Le vaccin conjugué 13 valences apparaît donc comme une indication essentielle chez l'enfant et possible chez les personnes âgées chez les quelles il reste en concurrence avec le 23 valences non conjugué. Le vaccin conjugué est peut être encore perfectible à l'avenir par inclusion d'un plus grand nombre de sérotypes - en particulier ceux qui pourraient émerger lors de la surveillance épidémiologique - dans le même vaccin ou dans un vaccin complémentaire.

Mais d'autres voies d'immunisation contre les infections pneumococciques sont explorées en recherche (36,81). Des antigènes tels que les pneumolysines ou des polysaccharides de paroi pourraient être utilisés comme adjuvants. Des antigènes protéiques ont également été identifiés dans la bactérie. Le rôle du portage et celui des défenses immunitaires au niveau des muqueuses respiratoires pourraient également être mieux compris.

La préoccupation actuelle concerne néanmoins la place du vaccin conjugué à 13 valences chez les personnes âgées. Une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA (Food and Drug Administration, USA), et de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) a été déposée par le fabricant, dans cette indication, mais les dispositions pratiques de son application ne sont pas encore établies.

Le prix des vaccins pneumococciques sont élevés en raison des conditions de fabrication qui sont très techniques : purification de chacun des polysaccharides, conjugaison à la protéine, également séparément, pour chacun des polysaccharides. Le prix du vaccin polysaccharidique 23 valences est fixé à 13, 87 € TTC. Le vaccin conjugué 13 valences est resté au même prix que l'heptavalent, à 57,34 € TTC. Le coût de ce vaccin pourrait constituer un obstacle à son usage pédiatrique, pourtant hautement prioritaire, dans les pays en développement.

Conclusion

Les EHPAD, en France, pourraient participer à l'évaluation de la place éventuelle du vaccin conjugué à 13 valences pour la prévention des infections à pneumocoque chez les personnes âgées.

L'évolution des vaccins pneumococciques n'est très probablement pas terminée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amazian K. et col. Etude coût- efficacité de la vaccination pneumococcique chez les personnes âgées en France. *Médecine et Maladies infectieuses* 2002, 32, 405-417.
2. Ament A. and al. Cost- effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31, 444-450.
3. Austrian R. and al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans.Ass.Amer.Phycns.* 1976, 89, 184-194
4. Austrian R. Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1964, 60, 759-776.
5. Austrian R. Random gleanings from a life with the pneumococcus. *J. Infect. Dis.* 1975, 131, 474-484.
6. Beucler A. et col. L'infection pneumococcique dans un hôpital général de la région parisienne. *Path. Biol.* 1979, 27, 525-529.
7. Butler J. C. and al. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. *JAMA* 1993, 270, 1826-1831.
8. Christenson B. and al. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *Eur. Respir. J.* 2004, 23, 363-368.
9. Comstock G.W. Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case- control studies. *Epidemiol. Rev.* 1994, 16, 653-657.
10. Davidson M. and al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease. *J. Infect. Dis.* 1995, 171, 1065-1066.
11. De Roux and al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide in elderly. *Clin. Infect. Dis.* 2008, 46, 1015-1023.

12. Diop Mar I. et col. Epidémiologie des méningites à pneumocoque en Afrique. *Path. Biol.* 1979, 27, 543-548.
13. Dublanchet A. et Durieux R. Isolement d'une souche de *S pneumoniae* multirésistante aux antibiotiques. *Nouv. Presse Méd.* 1979, 8, 872.
14. Farr B.M. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.* 1995, 155, 2336-2340.
15. Fedson D.S. et Soubeyrand B. Généralisation de la vaccination pneumococcique dans les pays industrialisés : la France se joindra t'elle au mouvement ? *Presse Med.* 1998, 27, sup. 1, 50-54.
16. Fedson D.S. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review. *Vaccine*, 1999, 17, 85-90.
17. Feikin D.R. and al. Increasing prevalence of paediatric pneumococcal serotypes in elderly adults. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41, 481-487.
18. Fine M.J. and al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta analysis of randomised controlled trials. *Archiv. Intern. Med.* 1994, 154, 2666-2677.
19. Forrester H.L. and al. Inefficacy of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. J. Med.* 1987, 83, 425-430.
20. Francis T. Jr, Tillett W.S. Cutaneous reactions in pneumonia. The development of antibodies following the intradermal injection of type specific polysaccharide. *J. Exp. Med.* 1930, 52, 573.
21. Fry A.M. and al. Comparing potential benefits of new pneumococcal vaccines with the current polysaccharide vaccine in elderly. *Vaccine* 2002, 21, 303-311
22. Gaillat J. et col. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev. Epidem. Santé Publ.* 1985, 33, 437-444.
23. Gaillat j. Epidémiologie des infections systémiques à *Streptococcus pneumoniae*. *Presse Med.* 1998, 27, S 9- S 16.

24. Geslin P. et col. Infections à pneumocoque : aspects épidémiologiques en 1992. *Med. Mal. Infect*, 1992, 22, HS, 66-71
25. Geslin P. et col. *Streptococcus pneumoniae* : sérotypes, souches invasives et résistantes aux antibiotiques . *Presse Med.* 1998, 27 S1 : 21-27.
26. Goldblatt D. The immunogenicity of 7 valent pneumococcal conjugate vaccine versus 23 valent polysaccharide vaccine in adults aged 50 -80 years. *Clin. Infect. Dis.* 2009, 49(9), 1318-1325.
27. Grall N. & col. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in France before introduction of PCV-13 vaccine. *Europ. J. Clin. Infect. Dis.* 2011, 18 avril (on line).
28. Hak E. and al. Rational and design of CAPITA: a RCT of 13 valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *The Netherlands J. Med.* 2008, 66, 6164-6166.
29. HAS (Haut conseil de la santé publique). Avis relatif à la vaccination pneumococcique conjuguée 13 valences, 11 dec. 2009, 1- 9.
30. Heidelberger M. and al. Persistence of antibodies in human subjects injected with pneumococcal polysaccharides. *J. Immunol*, 1950, 65, 535.
31. Hicks L.A. Incidence of pneumococcal disease due to non pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the USA during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J. Infect. Dis. (JID)* 2007, 196, 1346-1354.
32. Hilleman M.R. and al. Pneumococcal vaccines. *Path. Biol.* 1979, 27, no 9, 579-588.
33. Honkanen P.O. and al. Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999, 17 (20-21), 2493-500.
34. Huss A. and al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. *CMAJ* 2009, 180(1)48-58

- 35.Hutchison B.G. and al. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta- analysis. Canadian family physician, 1999, 45, 2381-2393.
- 36.Jackson L. A. and Janoff N. Pneumococcal vaccination of elderly adults : new paradigms for protection. Clinical Infect. Dis.(CID). 2008, 47, 1328- 1338.
- 37.Jackson L.A. and al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. N. England J. Med. 2003, 348, 1747-1755.
- 38.Jackson L.A. and al. Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. JAMA 1999, 281, 243-248.
- 39.Johstone J. and al. Effect of pneumococcal vaccination in hospitalized adults with community- acquired pneumonia. Arch. Intern. Med. 2007, 167, 1938-1943.
- 40.Kaufmann P. Pneumonia in old age. Arch. Intern. Med. 1947, 79, 518.
- 41.Koivula I. and al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly : a randomized , single blind population- based trial. Am. J. Med. 1997, 103, 281-290.
- 42.Kyaw M.H. and al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug- resistant Streptococcus pneumoniae. N.England J. Med. 2006, 354, 1455-1463.
- 43.Lafaix Ch. L'infection pneumococcique : problème de santé publique (éditorial). Path.Biol, 1979, 27, 515-517.
- 44.Lafaix Ch. Beucler A. Epidémiologie des formes graves de l'infection pneumococcique : in Journées de l'hôpital Claude Bernard, Paris-Arnette edit. 1 vol. 1981, 9-22.
- 45.Lafaix Ch. Epidemiological, clinical, therapeutic and prophylactic aspects of pneumococcal respiratory infections. Rev Inst. Pasteur Lyon 1982, 15, 69-85.
- 46.Lafaix Ch. et col. Place du sérotype 5 dans l'épidémiologie et le vaccin. Bull. Europ.physiopath.resp. 1983. 19, 195-197.

- 47.Lafaix Ch. L'infection pneumococcique et sa prophylaxie vaccinale (éditorial). *Presse Med.* 1998, 27, sup. 1, 3-4.
- 48.Lafaix Ch. Vaccination pneumococcique. Bilan et perspectives. *Bull. Acad. Natle. Med.* 1993, 177, 1391-1399.
- 49.Lee H. and al. The effect of age on the response to the pneumococcal polysaccharide vaccine. *BMC Infect. Dis.* 2010, 10: 60, 1-8.
- 50.Lexau C.A. and al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of paediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*, 2005, 294, 2043-2051.
- 51.Lockhart S.P. and al. Pneumococcal conjugate vaccines : emerging clinical information and its implications. *Expert rev. vaccines* 2006, 5, 553-564.
- 52.Maruyama T. and al. A prospective comparison of nursing –home acquired pneumonia with hospital acquired pneumonia in non -intubated elderly. *Respir. Med.* 2008, 102, 1287-1295.
- 53.Maruyama T. and al. Efficacy of 23 valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010: 340:c1004 (one line bmj.com)
- 54.McLeod C.M. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J. Exp. Med.* 1945, 82, 445.
- 55.Metersky M.L. and al. Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults : Is there a role for pneumococcal conjugate vaccine. *Chest*, 2010, 138, 486-490.
- 56.Miernyk K.M. and al. Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal polysaccharide and conjugate vaccines in Alaska native adults 55-70 years of age. *Clin. Infect.Dis. (CID)* 2009, 49, 241-248.
- 57.Mufson M. Clinical aspects and importance of pneumococcal infections. *Path. Biol.* 1979, 27, 519-523.

58. Mufson M. and al. Capsular types and outcome of bacteriemic pneumococcal disease in the antibiotic era. *Arch. Intern. Med.* 1974, 134, 505-510.
59. Musher D.M. and al. Initial and subsequent response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines administered sequentially to adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2008, 198, 1019-1027.
60. Musher D.M. Safety and antibody response including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle aged and older adults. *J. Infect. Dis.* 2010, 201(4), 516-524.
61. Nichol K.L. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine*, 1999, 17, S 91- S 93.
62. Nichol K. L. and al. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch. Intern. Med.* 1999, 159 (20 2437-2442).
63. OMS Relevé épidémiologique hebdomadaire. Les vaccins antipneumococciques, 1999, 74, 177-184.
64. OMS Vaccin antipneumococci polyosidique 23-valent. Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2008, 83, 373-384.
65. Örtqvist A. and al. Randomized trial of 23 valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet*, 1998, 351, 399-403.
66. Osler W. *The principles and practice of medicine.* 1st ed. New York: D. Appleton and Co. 1892, 511.
67. Powers D.C. and al. Reactogenicity and immunogenicity of a protein conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J. infect. dis.* 1996, 173, 1014- 1018.

- 68.Reinert R.R. and al. Advance in pneumococcal vaccines ; the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *Expert Rev. Vaccines* 2010, 9 (3) 229-236.
- 69.Riley I. D. and al. Immunisation with the polyvalent pneumococcal vaccine. *Lancet*, 1977, 1 1338-1341.
- 70.Risso K. et col. Défaut de couverture vaccinale pneumococcique chez l'adulte à risque. *Med.Mal.Infect.* 2010, 40, 341-345.
- 71.Rozenbaum M.H. and al. Results of a cohort model analysis of routine immunisation with 13 valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged 65 years .*Clin. Ther.* 2010, 32 (8), 1517-1532.
- 72.Schapiro E.D. and al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. England J. Med.* 1991, 325, 1453-1460.
- 73.Schenkein J. and al. Pneumococcal vaccination in older adults induces antibodies with low opsonic capacity and reduced antibody potency. *Vaccine* 2008, 26 (43), 5521-5526.
- 74.Scott D.A. and al. Phase 1 trial of a 13 valent conjugated vaccine efficacy among older adults. *Vaccine* 2007, 25, 6164-6166.
- 75.Scott D.A. and al. Phase 1 trial of a 13 valent pneumococcal conjugate vaccine in Japanese adults. *Pediatrics International.* 2008, 50, 295-299.
- 76.Simberkoff M.S. and al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high risk patients : results of a Veteran Administration Cooperative Study. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315, 1318 - 1327.
- 77.Sims R.V. and al. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. Int. Med.* 1988, 109, 762-763.
- 78.Sisk J.E. and al. Cost- effectiveness vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997, 278, 1333-1339.
- 79.Smit P. and al. Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines *JAMA* 1977, 238, 2613- 2616.
- 80.Varon E. et col. Rapport d'activité 2009 (épidémiologie 2008) Centre national de Référence des pneumocoques. Paris.

81. Vila-Corcoles A. Advances in pneumococcal vaccines. What are the advantages for the elderly ? *Drug Aging*, 2007, 24 (10), 791-800.
82. Vila-Corcoles A. and al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case control study. *Vaccine* 2009, 27, 1504-1510.
83. Whitney G. and al. Decline in invasive pneumococcal disease after introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N.England J. Med.* 2003, 348, 1737-1746.
84. Wright Sir A.E. Prophylactic inoculation against pneumococcus infections, and on the results which have been achieved by it. *Lancet*, 1914, 87.
85. Yeh S.H. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*, 2010, 126, 493-505.