



HAL
open science

Altération des réponses vaccinales avec l'âge

B. Autran

► **To cite this version:**

B. Autran. Altération des réponses vaccinales avec l'âge. Revue des Maladies Respiratoires, 2019, 36, pp.1047 - 1056. <10.1016/j.rmr.2019.07.008>. <hal-03488837>

HAL Id: hal-03488837

<https://hal.science/hal-03488837v1>

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

RMR190162
Fascicule rouge
Série Vaccination

Altération des réponses vaccinales avec l'âge

Alterations in responses to vaccines in older people

B. Autran ^{1,2}

- 1- Sorbonne-Université, Paris, France ;
- 2- CIMI-Paris (centre de recherches Immunité Maladies Infectieuses, UMR-S Inserm/UPMC 1135), Paris, France.

Titre court :

Réponses vaccinales du sujet âgé

Auteur correspondant :

Pr Brigitte Autran,
Département d'Immunologie, UMR-S1135, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 Bd de l'Hôpital,
75013, Paris ; brigitte.autran-ext@aphp.fr

Reçu le : 04.06.19

Accepté le : 08.07.19

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Résumé

Le vieillissement croissant de la population impose de prévenir les infections sévères et fréquentes par des vaccins. Néanmoins l'immunosénescence altère l'intensité et la qualité des réponses vaccinales, limitant ainsi la portée des recommandations vaccinales dirigées contre après 65 ans la grippe, le pneumocoque, la coqueluche mais également le tétanos ou le zona. Ces vaccins élaborés, sauf le zona, pour les jeunes enfants sont peu adaptés au sujet âgé. Mieux comprendre les mécanismes de l'immunosénescence et les raisons de ces limitations devrait permettre d'améliorer dans le futur l'efficacité de ces réponses vaccinales. L'immunosénescence, aggravée par les co-morbidités, varie avec l'âge, devient patente après 60-65 ans et profonde après 85 ans. Toutes les étapes des réponses vaccinales sont touchées par l'immunosénescence, depuis l'immunité innée nécessaire à l'activation de ces réponses jusqu'à l'induction de réponses anticorps protecteurs et de la mémoire immunitaire. Néanmoins la capacité de développer de nouvelles réponses en primo-vaccination est plus touchée que la capacité de réponse aux rappels qui est toutefois également altérée. La revue détaille les altérations des réponses vaccinales et l'efficacité des vaccins sur ce terrain et analyse les quelques pistes actuellement poursuivies pour tenter d'améliorer le degré de protection conféré par ces vaccins aux sujets âgés.

Mots clés : immunosenescence, vaccins, grippe, pneumocoque, coqueluche

Alterations in responses to vaccines in older people

Abstract

The aging population raises a number of public health issues including a need to address the severity and frequency of infections observed in older people. Vaccines play an important role in prevention. However, immunosenescence alters the intensity and quality of vaccine responses, thus limiting the impact of recommendations directed after 65 years for vaccination against flu, pneumococci, pertussis, tetanus and zoster. Immunosenescence, aggravated by co-morbidities, varies with age, becoming apparent after 60-65 years and more profound after 85 years. All stages of vaccine responses are affected by immunosenescence, from the innate immunity required to activate these responses to the induction of protective antibody responses and immune memory. Nevertheless, the capacity to develop new responses to primary vaccination is more affected than the ability to respond to recalls, although this is also impaired. Responses to vaccines are differentially altered depending on vaccine and age. Influenza vaccines are modestly immunogenic and several meta-analyses agree an estimate for efficacy of about 50% against virologically-proven flu and 40% against flu-related deaths. The anti-pneumococcal 23-valent non-conjugated vaccine does not induce memory while the 13-valent conjugated one does, but their efficacy are likely to be similar between 70 to 52% before 75 years. A sequential vaccination program with the 13-valent primo-vaccination followed by the 23-valent, recommended in immune-suppressed patients, is currently being studied in France. The waning of immunity to pertussis makes recalls necessary in the elderly who develop good antibody responses.

Several research avenues are currently being pursued to try improve the degree of protection conferred by these vaccines in elderly.

Key words : immunosenescence, vaccines, influenza, pneumococcus, pertussis

Alterations in responses to vaccines in older people

Abstract

The aging population raises a number of public health issues including a need to address the severity and frequency of infections observed in older people. Vaccines play an important role in prevention. However, immunosenescence alters the intensity and quality of vaccine responses, thus limiting the impact of recommendations directed after 65 years for vaccination against flu, pneumococci, pertussis, tetanus and zoster. Immunosenescence, aggravated by co-morbidities, varies with age, becoming apparent after 60-65 years and more profound after 85 years. All stages of vaccine responses are affected by immunosenescence, from the innate immunity required to activate these responses to the induction of protective antibody responses and immune memory. Nevertheless, the capacity to develop new responses to primary vaccination is more affected than the ability to respond to recalls, although this is also impaired. Responses to vaccines are differentially altered depending on vaccine and age. Influenza vaccines are modestly immunogenic and several meta-analyses agree an estimate for efficacy of about 50% against virologically-proven flu and 40% against flu-related deaths. The anti-pneumococcal 23-valent non-conjugated vaccine does not induce memory while the 13-valent conjugated one does, but their efficacy are likely to be similar between 70 to 52% before 75 years. A sequential vaccination program with the 13-valent primo-vaccination followed by the 23-valent, recommended in immune-suppressed patients, is currently being studied in France. The waning of immunity to pertussis makes recalls necessary in the elderly who develop good antibody responses.

Several research avenues are currently being pursued to try improve the degree of protection conferred by these vaccines in elderly.

Key words: immunosenescence, vaccines, influenza, pneumococcus, pertussis

Introduction

Le vieillissement croissant de la population impose de prévenir les infections sévères et fréquentes sur ce terrain par des recommandations vaccinales posant néanmoins de nombreuses questions (1,2). L'immunosénescence ou vieillissement du système immunitaire, expose en effet les personnes âgées à un risque accru de maladies infectieuses de plus grande sévérité associées à d'importantes co-morbidités, posant d'importants défis de santé publique (2-4). Ainsi les pneumonies acquises en milieu communautaire représentent un fléau aussi fréquent et grave chez les sujets âgés que le diabète, les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux, tant sur le plan médical que sur le plan économique (4-6). Les co-morbidités fréquentes sur ce terrain aggravent la fragilité de ces patients et altèrent un peu plus la qualité des réponses vaccinales justifiant également de tenir compte de l'état métabolique et de la fragilité de ces personnes âgées (6). Cependant cette même immunosénescence compromet également la capacité du système immunitaire à développer des réponses vaccinales efficaces et protectrices (1,7), limitant ainsi la portée des recommandations vaccinales faites pour ce terrain. Les vaccins recommandés à cet âge sont dirigés contre la grippe, le pneumocoque, la coqueluche mais également contre le tétanos ou le zona, tous élaborés selon des principes vaccinaux visant à immuniser les jeunes enfants, mais peu adaptés au sujet âgé. L'allongement notable des durées de vie rend cette problématique de plus en plus complexe car le degré d'immunosénescence, certes modeste après 50 ans, devient patent après 60-65 ans et profond après 85 ans. Ainsi une stratégie vaccinale efficace entre 65 et 75 ans peut ne pas l'être après 75 ou 85 ans, imposant de nouvelles études prospectives afin d'éviter les nombreux biais méthodologiques qui limitent la portée des études actuelles.

Mieux comprendre les mécanismes de l'immunosénescence et les raisons de ces limitations devrait permettre d'améliorer dans le futur l'efficacité de ces réponses vaccinales. Suivre les recommandations vaccinales existantes dans cette tranche d'âge devrait permettre de mieux contrôler ces pathologies. Développer de nouvelles approches pour rendre les vaccins existants plus efficaces dans cette population ou en développer de nouveaux devrait permettre d'accroître ce contrôle. (1) Cette revue dresse un bilan des étapes immunes touchées par l'immunosénescence, détaille les altérations des réponses aux vaccins recommandés sur ce terrain et analyse les quelques pistes actuellement poursuivies pour tenter d'améliorer le degré de protection conféré par ces vaccins aux sujets âgés.

L'immunosénescence vaccinale : aspects mécanistiques

L'immunosénescence résulte de mécanismes complexes encore mal compris, diminuant l'ensemble des réponses immunes innées, non spécifiques mais indispensables à l'élaboration des défenses spécifiques qui sont médiées par l'immunité adaptative (7-10). Au phénomène de vieillissement physiologique s'ajoutent les conséquences délétères d'une inflammation chronique de bas grade et de co-morbidités, fréquentes à ces âges, aggravant ces anomalies et contribuant à la fragilité de ces sujets âgés. Ces mécanismes affectent selon le modèle du «multi-hit» toutes les cellules immunes, réduisant ainsi l'acquisition de réponses immunes lors des primo-immunisations, mais également leur adaptation aux nouveaux antigènes vaccinaux ou la re-stimulation de la mémoire immunitaire lors des rappels.

L'âge affecte en effet tous les sites et les étapes de la différenciation et de la maturation des cellules immunes, toutes d'origine hématopoïétique, en altérant plus les progéniteurs lymphoïdes impliqués dans l'élaboration des réponses spécifiques que les progéniteurs myéloïdes (7). Cependant l'altération de ces derniers affecte les réponses innées à des étapes très précoces de l'immunisation en altérant au site d'injection du vaccin les macrophages et

cellules dendritiques. Celles-ci y jouent un rôle clé quasi-immédiat en interagissant avec les particules vaccinales grâce à leurs récepteurs de danger tels que les Toll-like récepteurs (TLR). Ces récepteurs distinguent la nature de l'agent vaccinal et/ou de l'adjuvant : virus, bactéries, protéines, sucres, lipides, acides nucléiques, et déclenchent une cascade d'évènements pro-inflammatoires, l'inflammasome. Ceci permet normalement la production locale de cytokines inflammatoires et la migration de ces cellules vers le ganglion satellite où elles joueront leur rôle de cellules présentatrices des antigènes vaccinaux (CPA) aux lymphocytes T, en orientant les réponses spécifiques adaptées à la nature du pathogène ciblé. Avec le vieillissement une diminution modérée des CPA est associée à des anomalies qualitatives telles qu'une plus faible expression des Toll-like récepteurs et des molécules de co-stimulation ainsi qu'à une production inappropriée de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-alpha) ou immuno-régulatrices (IL-12 et IL-18). Cette dérégulation du système immunitaire a pour conséquences une capacité limitée de la réponse innée à contrôler localement l'infection, s'il s'agit d'un vaccin vivant, et à déclencher la réponse immune adaptative. Ainsi l'étude conduite après immunisation par vaccin trivalent grippal inactivé auprès de deux groupes de personnes, de 21 à 30 ans, et de 65 ans et plus (11) a montré un dysfonctionnement des TLR chez les personnes âgées avec diminution de la production de cytokines et de la production d'anticorps anti-hémagglutinine. Cette étude illustre le lien entre l'immunité innée et adaptative en montrant que la diminution de la production d'anticorps protecteurs avec l'âge résultait d'une stimulation moindre de l'immunité innée liée à la capacité diminuée des TLR des cellules dendritiques après contact avec le vaccin à stimuler les réponses adaptatives.

L'âge affecte de façon encore plus importante les réponses spécifiques au vaccin médiées par les lymphocytes T et B. La mise en place de ces réponses nécessite des interactions étroites entre les CPA présentant les antigènes vaccinaux et les lymphocytes T auxiliaires CD4+ dans

le ganglion satellite du site d'injection. Ces interactions permettent normalement la différenciation des LT CD4+ soit en cellules Th1, activant les capacités cytotoxiques des lymphocytes CD8+ et des macrophages contre les virus et bactéries à développement intracellulaire, ou en cellules Th2, activant la production par les lymphocytes B et les plasmocytes d'anticorps protecteurs de haute affinité contre les pathogènes extra-cellulaires et les virus. Cette étroite coopération cellulaire T-B est absolument nécessaire en primo-immunisation à la production d'anticorps de type IgG ou IgA ainsi que de la mémoire vaccinale; on parle de réaction thymo-dépendante. Elle peut être déclenchée par tous les antigènes vaccinaux à condition qu'ils contiennent des protéines capables d'être présentées par les CPA aux LT et d'activer les fonctions auxiliaires. Par contre les antigènes vaccinaux de nature polysidique comme les sucres des capsules de pneumocoques ou de méningocoques des vaccins non conjugués dépourvus de protéines, ne peuvent activer les LT (on parle alors d'antigènes thymo-indépendants), et les LB dépourvus de l'aide des LT CD4+ ne pourront produire que des anticorps de type IgM et seront incapables d'induire une mémoire immunitaire. Au décours de la primo-vaccination, les lymphocytes spécifiques résiduels T et B maintiendront la mémoire de façon très prolongée, permettant lors des prochains contacts soit avec le vaccin soit avec le pathogène, la production quasi-immédiate d'anticorps hautement protecteurs ou de cellules tueuses à partir des cellules mémoires.

Le vieillissement altère ces réponses adaptatives par plusieurs mécanismes (7-12). Le défaut de régénération hématopoïétique des progéniteurs lymphoïdes affecte les lymphocytes T et B du fait de défauts de réparation de l'ADN et d'altérations du microenvironnement des tissus médullaire et lymphoïde. De plus l'involution thymique, sensible dès la puberté et très significative après 40 ans, aboutit à la baisse de production de lymphocytes T matures à partir de ces progéniteurs et donc à la diminution de lymphocytes T CD8+ et CD4+ naïfs circulants. Ces défauts quantitatifs des cellules T sont néanmoins longtemps compensés par la

prolifération périphérique de ces cellules qui est indispensable au maintien de la mémoire immunitaire chez l'adulte. Néanmoins, les propriétés répliquatives et de survie de ces cellules mémoires sont également profondément affectées chez le sujet âgé par les défauts de réparation de l'ADN, le raccourcissement des télomères et la diminution de l'activité télomérase (13). Ainsi c'est seulement à partir de 80 ans que les taux de lymphocytes T naifs décroissent de façon significative et que les cellules T mémoires sont profondément affectées. Ces lymphocytes T sénescents relativement enrichis en cellules mémoires et effectrices mais appauvris en cellules naïves, réduisent la capacité du système immunitaire à répondre aux primo-immunisations ou la capacité d'élargissement du répertoire immun anti-grippal en réponse aux vaccins saisonniers par exemple (14). Il s'y associe des anomalies qualitatives de dérégulation du développement cellulaire et des anomalies fonctionnelles avec expansion clonale de lymphocytes T périphériques préexistants, entretenue par des stimulations antigéniques chroniques comme le CMV notamment (15-17). Enfin des défauts de régulation immune résultant d'anomalies métaboliques encore mal connues apparaissent avec l'âge, affectant particulièrement les cellules T CD4 mémoires (18). Cependant certaines fonctions des lymphocytes T sont conservées comme la capacité de production d'interleukine 2 en réponse à de nouveaux antigènes comme le vaccin anti-rabbique ou contre l'encéphalite à tiques illustrant le fait que les mécanismes de défaut de mémoire T liés à l'âge varient avec le pathogène (19).

Les réponses humorales primaires sont également directement affectées par l'immunosénescence et réduit lors des primo-immunisations les capacités de production d'anticorps, principaux effecteurs de la protection vaccinale (19). Ces défauts impliquent à la fois l'activation des lymphocytes B spécifiques par les lymphocytes Th2, la génération des plasmocytes producteurs d'immunoglobulines et l'induction de lymphocytes B mémoires, assurant les futures réponses secondaires. La réduction du nombre de progéniteurs de

lymphocytes B joue ici également un rôle important, affectant le nombre des cellules B naïves, ainsi que l'altération des capacités régénératives des cellules B (7-9). Comme pour les lymphocytes T la limitation de la diversité antigénique des lymphocytes B, particulièrement chez les sujets âgés «fragiles» avec co-morbidités (20-23), contraste avec l'émergence accrue d'auto-anticorps. Par ailleurs des défauts de maturation des immunoglobulines chez les sujets âgés induisent une diminution des capacités de production d'anticorps de haute affinité, comme ceci a été démontré après vaccination anti-H1N1 (7,9,12). Ces modifications conduisent à terme à la diminution de production d'immunoglobulines spécifiques à haut pouvoir neutralisant, essentiels à l'efficacité vaccinale.

Les co-morbidités, les infections antérieures ou les infections chroniques par des virus latents (herpes virus, notamment le cytomégalovirus (CMV) modèlent les répertoires immuns du sujet âgé. Ainsi les réponses cellulaires anti-CMV qui représentent environ 10 % du répertoire immun circulant - et cette proportion s'accroît avec l'âge - semblent participer à l'accélération de l'immunosénescence et au défaut de réponses vaccinales (15-18,20). Enfin l'élévation des taux de cytokines inflammatoires (appelée « inflammaging ») et le vieillissement tissulaire général contribuent aux défauts des réponses vaccinales.

Ainsi les réponses vaccinales diminuent avec l'âge comme la capacité du système immunitaire à contrôler les infections et la mémoire vaccinale se détériore à partir de 50 ans. En témoignent la diminution des réponses aux vaccins grippaux et la réactivation de l'infection latente à VZV (virus varicelle zona) (2,9,10,12,18]. Si les réponses primaires aux vaccins sont les plus touchées (19, 24-27), la mémoire établie depuis la première année de vie contre la vaccine par exemple, persiste au-delà de 50 ans, indépendamment des nombres de rappels antérieurs (28,29), de même la mémoire contre l'anatoxine tétanique ou la mémoire anti-grippale comme l'a montré la pandémie A(H1N1)2009 (24,30). Mais cette mémoire résiduelle ne peut à elle seule protéger. Une protection vaccinale efficace nécessite que soit

présent à tout moment un minimum d'anticorps protecteurs circulants. C'est le cas notamment du tétanos. Ces taux protecteurs d'anticorps sont maintenus grâce aux rappels qui auront pour effet de restimuler périodiquement ces cellules mémoires résiduelles à partir desquelles s'amplifieront rapidement des plasmocytes producteurs d'anticorps protecteurs. Il ne sera pas nécessaire de recommencer le long processus de primo-immunisation. Si l'intensité des réponses aux rappels peut diminuer par rapport aux sujets jeunes, elles varient selon le vaccin et le niveau d'immunité résiduelle précédant le rappel (26,27). Ainsi les cinq vaccins recommandés après 60 ans contre la grippe, les infections invasives à pneumocoques, le tétanos, la coqueluche et le zona restimulent chez le sujet âgé la mémoire immunitaire préexistante acquise soit par des vaccinations antérieures (tétanos, coqueluche), soit par l'exposition aux pathogènes (pneumocoques, influenza, varicelle-zona), tout en rediversifiant les répertoires d'anticorps contre de nouveaux antigènes comme pour le vaccin saisonnier anti-grippal.

En conclusion, les réponses primaires du sujet âgé aux vaccins sont altérées de façon beaucoup plus importante que les réponses secondaires aux rappels comme le montre le faible taux de réponse au vaccin hépatite B ou au vaccin fièvre jaune alors que le vaccin TdCa (tétanos, diphtérie réduite et coqueluche acellulaire) induit une réponse anticorps protectrice, bien que plus faible que chez le sujet jeune. Les vaccins grippaux induisent de faibles titres d'anticorps inhibant l'hémagglutination mais semblent protéger au moins partiellement une large fraction de sujets âgés. De même la vaccination avec le vaccin vivant atténué varicelle-zona prévient partiellement un zona ou atténue la sévérité des algies post-zostériennes.

Points forts

L'altération des réponses vaccinales liée à l'immunosénescence:

- **comprend des défauts de réponse aux nouveaux antigènes des primo-vaccinations plus que des défauts de persistance de la mémoire vaccinale ;**

- est aggravée par « *inflammaging* » et les comorbidités.

La persistance de la mémoire immunitaire, réduite chez le sujet âgé, permet des rappels vaccinaux efficaces

Altération des réponses vaccinales du sujet âgé contre la grippe

Le vaccin anti-grippal est constitué de particules virales inactivées et fragmentées cultivés sur œufs embryonnés de 4 virus grippaux (de 3 influenza de type A et un B), voire de vaccins sous-unitaires comprenant les fractions hémagglutinine et neuraminidase purifiées, et ne comprend pas d'adjuvant. Tous sont calibrés pour contenir 15 microgrammes d'hémagglutinine par souche vaccinale. Le vaccin est classiquement administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde. La composition des hémagglutinines et neuraminidases cibles des anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination, considérée comme les meilleurs paramètres de la protection immune, est ré-adaptée chaque année aux virus variants supposés responsables de la saison grippale. La majorité des composants antigéniques de ce vaccin, cibles de réponses immunes jugées peu protectrices, reste conservée d'une année sur l'autre. Cette vaccination comprend à la fois un effet de rappel en restimulant les réponses anticorps et des LT contre les fragments conservés de l'hémagglutinine et de la neuraminidase du virus influenza qui ne sont pas sujets au glissement antigénique, et un effet de primo-immunisation recrutant de nouveaux lymphocytes naïfs contre les fractions antigéniques mutantes de ces antigènes. Le succès relatif de ces vaccinations même à un âge avancé tient à la part croissante avec l'âge de la mémoire immunitaire, notamment des cellules T, accumulée contre tous les virus grippaux rencontrés au cours de la vie. Cependant après 65 ans, la production d'anticorps anti-influenza est diminuée en réponse à la vaccination anti-grippale saisonnière.

L'efficacité de ces vaccinations saisonnières du sujet âgé est moindre que chez le sujet jeune, mais son évaluation est limitée par la nature rétrospective de la plupart des études conduites après la mise en place des recommandations vaccinales en 1985, et par de nombreux biais méthodologiques. Aucune étude randomisée contre placebo n'ayant été conduite avant ces recommandations, les données d'efficacité vaccinale proviennent d'études observationnelles ou de cohortes (31,32). Des méta-analyses ont abouti à des résultats contradictoires (annexe 3). La ré-analyse de la méta-analyse Cochrane de 2010 portant sur une période de 40 ans a montré une efficacité vaccinale de 60 % vis-à-vis de la prévention de l'infection influenza biologique (présence du virus), de 50 % contre la grippe confirmée par des analyses virologiques, de 40 % contre les syndromes grippaux et seulement de 30 % contre les complications létales et non létales de la grippe (32). L'hétérogénéité des études cliniques et les biais n'a pas permis de conclusion aux autres méta-analyses [31]. La cohorte « Kaiser Permanente » aux USA a permis l'étude de l'efficacité vaccinale de 1996 à 2005, sur 115 823 décès survenant chez les personnes âgées de 65 ans et plus (33). L'efficacité vaccinale a pu être estimée à 40 % pour la prévention des décès liés à la grippe alors que la prévention vaccinale de la mortalité toutes causes confondues était d'environ 5%. Une étude similaire française conduite entre 2000 et 2009, a estimé à 36% l'efficacité du vaccin anti-grippal contre les décès toutes causes confondues pour une couverture vaccinale d'environ 63%. (34). Une étude japonaise a confirmé l'efficacité modeste mais significative (58%) de prévention des pneumonies dues au virus grippal (35). Enfin selon la dernière étude Cochrane portant sur 5000 participants vivant en milieu communautaire, entre 1965 et 2000, l'incidence de la grippe est réduite de 6% à 2.4% (RR= 0.42) après vaccination et indiquent qu'il faut vacciner 30 personnes pour éviter une grippe prouvée et en vacciner 42 pour éviter un syndrome grippal.(36).

Pour pallier à cette modeste efficacité des vaccins anti-grippaux plusieurs stratégies d'amélioration de leur immunogénicité ont été élaborées. L'addition d'adjuvants (de type phospholipidique) ou l'utilisation de micro-aiguilles intra-dermiques (1,37-39).stimulant plus fortement les cellules dendritiques de la peau semblent améliorer la production d'anticorps. Néanmoins le gain en termes de balance coût/bénéfice ne permet pas de recommander ces vaccins de façon préférentielle. Une autre étude plus récente conduite aux USA (40). a montré que le quadruplement de la dose vaccinale permettait au sujet âgé d'atteindre des taux d'anticorps identiques à ceux observés chez le sujet jeune et une efficacité supérieure vis-à-vis des infections grippales avérées quels que soient l'importance des comorbidités et le degré de fragilité (41), mais cette stratégie reste actuellement limitée aux USA. Les recherches se poursuivent pour continuer d'améliorer l'efficacité du vaccin influenza chez les sujets âgés soit en termes d'adjuvants, soit en termes de doses d'antigène vaccinal.

Points forts

- **L'immunogénicité du vaccin anti-grippal saisonnier est réduite chez le sujet âgé,**
- **Les études d'efficacité, aux méthodologies très hétérogènes, indiquent une efficacité significative de la vaccination anti-grippale d'environ 50% pour la prévention de la grippe prouvée et 40% pour la prévention des décès liés à la grippe**

Altération des réponses vaccinales du sujet âgé aux pneumocoques

Deux vaccins sont actuellement disponibles et recommandés pour la prévention des infections invasives à pneumocoque : le plus ancien est le vaccin polysidique non conjugué 23 valent (PPV23) recommandé chez le sujet âgé, le plus récent est le vaccin polysidique conjugué 13 valent (PCV13) recommandé chez l'enfant et le sujet immunodéprimé.

Ces deux vaccins diffèrent fortement tant par leur couverture sérotypique, très large pour le PPV23, beaucoup plus restreinte pour le PCV13, que surtout par la nature des composés vaccinaux. Le PPV23 n'est composé que des polysides pneumococciques se comportant comme des antigènes thymo-indépendants incapables d'induire des anticorps hautement protecteurs de type IgG ainsi que de la mémoire vaccinale. A l'inverse chaque polyside pneumococcique du PCV13 est conjugué à une protéine porteuse le rendant alors « thymo-dépendant » capable d'activer la coopération cellulaire entre LT et LB nécessaire à l'induction d'IgG et de la mémoire vaccinale (42). Les réponses vaccinales doivent être évaluées sur la base de tests fonctionnels complexes mesurant le taux d'anticorps opsonisants (anticorps favorisant la phagocytose par les polynucléaires) contre chacun des sérotypes contenus dans le vaccin.

➤ ***Vaccin polysidique 23 valent (PPV23)***

L'avantage de ce vaccin est sa large couverture, incluant 23 sérotypes capsulaires couvrant 69 % des souches invasives retrouvées après 50 ans¹. Mais du fait de sa nature purement polysidique les réponses anticorps diminuent rapidement trois ans après la vaccination en l'absence de mémoire immunitaire, en particulier chez les sujets âgés et pour certains sérotypes capsulaires. Ainsi après vaccination par le PPV23, si 80% des sujets âgés développent des anticorps contre au moins six sérotypes, mais seulement 48 % contre 15 sérotypes et 4 % contre les 23 sérotypes (43). Une perte de réponse liée à l'apoptose des lymphocytes B mémoire ayant été rapportée après des doses répétées d'antigènes polysacchariques du vaccin méningococcique non conjugué (44,45), les revaccinations avec le PPV23 pourraient également exposer à l'épuisement des cellules B mémoires anti-pneumococciques et compromettre l'efficacité de ce vaccin polysidique non conjugué anti-pneumococcique.

L'efficacité du vaccin PPV23 est discutée, son évaluation étant là-aussi biaisée par des problèmes méthodologiques. Outre la revue de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (46,47), une méta-analyse révisant trois essais randomisés de 2008 à 2012 montre une efficacité préventive contre les infections invasives chez les sujets âgés (OR=0,2 [IC95 : 0,1-0,39]) (48). L'efficacité était moindre dans une seconde méta-analyse portant chez les sujets âgés avec facteurs de risque (OR=0,8 (49). Des études observationnelles anciennes avaient montré une efficacité modeste du PPV23 de 50-80% dans la prévention des infections invasives à pneumocoque chez les adultes immunocompétents ou avec co-morbidités sans immunodépression sévère (50). La durée de la protection clinique conférée par le vaccin PPV23 diminue après 65 ans généralement au-delà de trois ans après la vaccination. Une diminution avec le temps de l'efficacité clinique vis-à-vis des infections invasives à pneumocoque a été rapportée dans deux études cas-témoins. Ainsi chez des sujets de plus de 55 ans, la protection estimée à 80% dans les trois ans suivant la vaccination chutait à 58% plus de cinq ans après. De plus la durée de protection estimée à 71% pendant cinq ans chez les sujets entre 65 et 75 ans chutait à 46% après 85 ans dans les trois ans, à 22% entre trois et cinq ans et à 13% après plus de cinq ans. Une autre étude anglaise réalisée entre 2003 et 2010 chez les plus de 65 ans [7] montrait une efficacité 48 % dans les deux ans tous âges confondus, de 56 à 58% entre 65 et 84 ans respectivement et à 12% au-delà de 85 ans. Ainsi la protection se maintient entre deux et cinq ans après vaccination PPV23 seulement chez les patients les plus jeunes et sans facteur de risque. Aucune efficacité n'est retrouvée après cinq ans quel que soit l'âge ou le facteur de risque amenant à la conclusion que la vaccination anti pneumococcique par PPV23 valent doit être pratiquée avant 65 ans ou 75 ans.

Du fait de la faible efficacité clinique du vaccin polysidique non conjugué la vaccination systématique des personnes âgées avec le PPV23 n'est pas recommandée mais semble néanmoins avoir un impact économique positif (52).

➤ *Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent (PCV13)*

La conjugaison des 13 sérotypes du PCV13 à une protéine issue de l'anatoxine diphtérique permet de déclencher la coopération cellulaire T-B indispensable au jeune enfant pour produire des anticorps opsonisants de type IgG et une mémoire immunitaire durable. Les réponses protectrices sont néanmoins inégales selon les sérotypes, le moins immunogène étant le sérotype 3.

La vaccination large des enfants contre le pneumocoque a entraîné une diminution significative des sérotypes vaccinaux y compris chez l'adulte âgé par un effet d'immunisation de groupe. Le bénéfice du vaccin conjugué en primo-immunisation semble aussi extrêmement utile chez les sujets âgés pour induire ces anticorps protecteurs et une mémoire (53) bien que la durée de persistance de titres protecteurs des anticorps reste inconnue au-delà de 2 ans.

La production d'anticorps protecteurs contre les sérotypes du PCV13 peut être augmentée chez le sujet âgé ou immunodéprimé si l'on fait précéder le vaccin polysidique non conjugué PPV23 par une injection de PCV13. Cette stratégie séquentielle est recommandée par l'OMS et en France, pour la vaccination des personnes immunodéprimées (54,55). A la suite des résultats d'efficacité clinique chez les plus de 65 ans de l'étude CAPITA (56-58) cette stratégie est désormais recommandée aux USA chez les personnes âgées à partir de 65 ans.

En effet l'essai CAPITA (56) portant sur environ 85000 adultes l'efficacité préventive du PCV13 était de 75 % contre les infections invasives à pneumocoque dues à un sérotype vaccinal mais n'était pas retrouvée au-delà de 75 ans et n'était que de 46% contre le risque de pneumonie liée à un des sérotypes du PCV13. Cependant aucune réduction du risque de pneumonie ou de décès par pneumonie ou par infection invasive à pneumocoque n'a été observée, quel que soit le sérotype. (Tableau 1)

La tolérance de ces deux vaccins PPV23 et PCV13 apparaît excellente et identique (59).

Par ailleurs la vaccination par PCV13 peut induire une protection de groupe. Le bénéfice indirect de la vaccination par PCV13 des enfants sur le portage naso pharyngé chez les enfants et adultes jeunes (60) reste cependant mal connu chez les sujets âgés chez lesquels le portage nasopharyngé est faible, inférieur à 10% selon une étude observationnelle d'adultes non vaccinés de 65 ans. Ce portage est encore plus faible en présence de comorbidités (61). Selon une autre étude observationnelle le portage naso-pharyngé du pneumocoque ne serait même que de 2% chez des sujets en EHPAD vaccinés par PPV23 à 87% (62).

Cependant malgré ses succès indéniables la vaccination anti-pneumococcique induit un phénomène de remplacement des souches vaccinales par de nouvelles souches non contenues dans le vaccin, alors que certains sérotypes contre lesquels les réponses vaccinales sont imparfaites (3 et 19A) persistent, imposant la recherche permanente d'un nouveau vaccin voire de nouvelles cibles antigéniques communes aux divers sérotypes. (63,64).

Points forts :

- **Vaccin polyosidique non conjugué PPV23 :**
 - **L'efficacité clinique du PPV23 contre les infections invasives à pneumocoque chez les sujets de plus de 55 ans sans facteur de risque, décroît après 75 ans et en présence de facteurs de risque d'infections à pneumocoque.**
 - **Cette efficacité est limitée dans le temps (3 à 5 ans) disparaît quasiment trois ans après la vaccination chez les plus de 85 ans.**
- **Vaccin polyosidique conjugué PCV13 :**
 - **L'efficacité protectrice du PCV13 vis-à-vis des infections invasives à pneumocoque est de 52% chez les sujets entre 65 et 75 ans sans facteurs de risques associés, et décroît au-delà de 75 ans**
- **La stratégie de primo-vaccination PCV13 suivie du PPV23 permet de renforcer le titre d'anticorps protecteurs et est recommandée chez toutes les personnes à**

risque très élevé d'infections invasives quel que soit leur âge (65), pratiquée aux USA chez tout sujet âgé, est en cours d'évaluation en France

- **La durée de protection et l'âge optimal de la vaccination du sujet âgé restent à étudier.**

Altération des réponses vaccinales du sujet âgé contre la coqueluche

Le vaccin coqueluche acellulaire pose le problème de la longévité insuffisante de la mémoire immunitaire qu'il induit, imposant des rappels fréquents et la stratégie du « cocooning ». Malgré cela un seul rappel peut induire une bonne réponse chez la majorité des individus. Les recommandations françaises prévoient à 25, 45 et 65 ans puis tous les 10 ans. La durée de protection conférée par la vaccination contre la coqueluche, a en effet été modélisée après rappel chez des adolescents montrant une décroissance des taux d'anticorps en 10 à 15 ans selon les antigènes coquelucheux. (66). Chez des adultes jeunes ayant reçu 10 ans auparavant un rappel à l'âge de 10-14 ans, il restait 62 à 98% de séropositifs selon les antigènes avant le premier rappel et à 10 ans (67). Le rappel de 10 ans induisait des réponses anticorps protectrices chez 100 % des sujets pour les trois antigènes vaccinaux. Chez les sujets âgés l'analyse de la réponse au rappel, définie par un taux d'anticorps >5 EU/mL en cas de séronégativité ou multiplié par 2 en cas de séropositivité, a montré un taux important de (68) réponse au rappel observée chez 89 à 95% des sujets pour la toxine pertussique, l'hémagglutinine filamenteuse et la pertactine. De même au-delà de 65 ans, une seule dose de vaccin coqueluche acellulaire associé à l'anatoxine tétanique et à la valence diphtérique à dose réduite et de (TdaP), induit des taux d'anticorps proches de ceux induits par la primo-vaccination de l'enfant (69).

Les recommandations de rappel étant peu appliquées, l'incidence de la coqueluche chez le sujet âgé croît avec une morbidité importante, toux rebelle, perte de poids, incontinence urinaire, syncope, fractures de côtes..., voire plus sévères, pneumothorax, prolapsus rectal, hématome sous dural, convulsions voire encéphalopathie (70). Cependant, la protection conférée par le vaccin coquelucheux aux sujets âgés n'est pas connue.

Points forts

- **L'incidence de la coqueluche chez la personne âgée croît avec une morbidité importante.**
- **Les rappels pertussiques induisent des réponses protectrices chez environ 90% des sujets âgés**
- **La protection clinique conférée par le vaccin coquelucheux chez les sujets âgés n'est pas connue.**
- **La décroissance des taux d'anticorps justifie les rappels bi-décennaux.**

Altération des réponses vaccinales contre l'herpès-zoster et le zona

La vaccination contre le zona est recommandée chez les adultes âgés de 65 à 75 ans. Il s'agit d'une vaccination spécifiquement développée pour le sujet âgé puisque c'est dans ce contexte que survient le zona, en dehors de l'immunodépression. Le seul vaccin disponible est un vaccin vivant atténué bien toléré [71] mais contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées.

Ce vaccin agit sur la mémoire immunitaire dirigée contre le virus herpes-zoster et présente chez la quasi-totalité des individus. Bien qu'il semble induire des titres équivalents d'anticorps avant et après 60 ans [72] les réponses sont réduites après 70 ans [73] et l'injection de deux doses de vaccins à 6 semaines d'intervalle n'a pas permis d'accroître les réponses immunes [74]. Il est possible néanmoins qu'un espacement des injections de 10 ans

puisse avoir un effet significatif (75)]. Les données d'efficacité vaccinale [76] ont montré que le vaccin réduisait l'incidence du zona de 64 % chez les sujets âgés de 60 à 69 ans, mais de 38 % seulement. Néanmoins la sévérité des douleurs post zostériennes semble réduite dans 61 % des cas dans les 4 ans suivant la vaccination et à 50 % au-delà de 70 ans.

Un vaccin sous unitaire composé de la glycoprotéine E associée à l'adjuvant AS01B) (77). Il semble avoir une efficacité élevée, indépendante de l'âge et réduirait l'incidence du zona de 97% chez les sujets de plus de 50 ans. Cependant ce candidat vaccin n'a pas encore l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Points forts

Le vaccin contre le zona développé spécifiquement pour les sujets de plus de 50 ans est actuellement un vaccin vivant atténué bien toléré.

Son efficacité est transitoire mais d'environ :

- **64 % sur l'incidence du zona entre 60 et 69 ans et de 38 % au-delà de 70;**
- **61 % sur la sévérité des douleurs post zostériennes.**

Conclusion

Si les vaccinations sont les mesures les plus efficaces en population générale pour prévenir les infections, l'immunosénescence affecte la qualité et l'intensité des réponses vaccinales, surtout en primo-vaccination, tout en augmentant l'incidence et la gravité des infections chez les personnes âgées. Les recommandations de vaccination pour les personnes âgées en France dans la plupart des pays portent sur les vaccins contre la grippe et le pneumocoque, et le zona, ainsi que des rappels réguliers contre la coqueluche et le tétanos. Cependant la très grande

hétérogénéité des limites d'âge de ces recommandations va au-delà de 65 ans. La plupart des vaccins actuels sont cependant moins immunogènes et efficaces chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes, imposant des stratégies nouvelles pour améliorer leur immunogénicité, dose plus élevée, voies alternatives d'administration ou addition d'adjuvants, dont le bénéfice actuel reste modeste. La recherche sur les vaccins universels contre la grippe et le pneumocoque en cours pourrait permettre de surmonter ces limitations. D'autres infections, particulièrement respiratoires, fréquentes chez le sujet âgé, comme l'infection due au virus respiratoire syncytial ou dues à des infections bactériennes nosocomiales font l'objet de recherches intenses. De plus l'hésitation vaccinale importante de la population française touche également les sujets âgés et leur personnel de santé, imposant le développement de nouvelles stratégies afin d'améliorer la couverture vaccinale de la population âgée.

Références

1. Del Giudice G, et al. Vaccines for elderly. *Gerontology* 2015;61:203-10
2. Gavazzi G. et al. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 659-66.
3. Prince MJ, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; 385: 549–62
4. Jain S, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *NEJM* 2015; 373: 415-27.
5. Olasupo O, et al. Relative Clinical and Cost Burden of Community-Acquired Pneumonia Hospitalizations in Older Adults in the United States-A Cross-Sectional Analysis. *Vaccines* 2018 ;6. pii: E59
6. Clegg A, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381: 752-62
7. Goronzy JJ, Et al. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol* 2013; 14: 428-36.
8. Lang PO, et al. Immunosenescence: Implications for vaccination programmes in adults. *Maturitas* 2011, 68: 322-30.
9. Lang PO, et al. Immune senescence and vaccination in the elderly. *Curr Top Med Chem* 2013; 13: 2541-50.
10. Chen WH, et al. Vaccination in the elderly: an immunological perspective. *Trends Immunol* 2009; 30: 351-59.
11. Panda A, et al. Age-associated decrease in TLR function in Primary human dendritic cells predicts Influenza Vaccine Response. *J Immunol* 2010, 184: 2518-27.
12. Dorrington MG. et al. Immunosenescence and novel vaccination strategies for the elderly. *Front Immunol* 2013; 4: 171.
13. Effros RB. Telomere/telomerase dynamics within the human immune system: effect of chronic infection and stress. *Exp Gerontol* 2011; 46: 135-40.
14. Lee JB., et al. Decline of influenza specific CD8+ T cell repertoire in healthy geriatric donors. *Immun Ageing* 2011; 8: 6.
15. McElhaney JE, et al. The unmet need in the elderly: how immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine* 2012; 30: 2060-67.
16. Solana R, et al. CMV and Immunosenescence: from basics to clinics. *Immun Ageing* 2012; 9: 23
17. Souquette A. et al. A constant companion: immune recognition and response to cytomegalovirus with aging and implications for immune fitness. *Geroscience* 2017 ;39:293-303
18. Sagawa M, et al. Immune response to influenza vaccine in the elderly: association with nutritional and physical status. *Geriatr Gerontol Int* 2011; 11: 63-68.
19. Weinberger B. et al. Immune Response to Primary but Not to Booster Vaccination Against Hepatitis B in Older Adults. *Front Immunol* 2018 ;9:1035
20. Yao X., et al. Frailty is associated with impairment of vaccine-induced antibody response and increase in post-vaccination influenza infection in community-dwelling older adults. *Vaccine* 2011; 29: 5015-21.
21. Franceschi C., et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007; 128: 92-105.

22. LeeCastle SC, et al. Comorbidity is a better predictor of impaired immunity than chronological age in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1565-69.
23. Aw D, et al. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007; 120: 435-46.
24. Antia A. et al. Heterogeneity and longevity of antibody memory to viruses and vaccines. *PLoS Biol.*2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2006601>
25. Weston WM., et al. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix R): results of two randomized trials. *Vaccine* 2012; 30: 1721-28.
26. Kaml M., et al. Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. *Vaccine* 2006; 24:6808–11
27. Weinberger B et al. Recall responses to tetanus and diphtheria vaccination are frequently insufficient in elderly persons. *PLoS One* 2013; 8:e82967.
28. Combadiere B, et al. Distinct time effects of vaccination on long-term proliferative and IFN-gamma-producing T cell memory to smallpox in humans. *J Exp Med* 2004; 199: 1585-93.
29. Puissant-Lubrano B. et al. Control of vaccinia virus skin lesions by long-term-maintained IFN-gamma+TNF-alpha+ effector/memory CD4+ lymphocytes in humans. *J Clin Invest* 2010 ;120:1636-44
30. Zhou X, McElhaney JE. Age-related changes in memory and effector T cells responding to influenza A/H3N2 and pandemic A/H1N1 strains in humans. *Vaccine* 2011;29:2169-77
31. Jefferson T, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD004876.
32. Walter EP, et al. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine* 2013, 31: 6030-33.
33. Fireman B, et al. Influenza Vaccination and Mortality: Differentiating Vaccine Effects From Bias. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 650-56.
34. Bonmarin I, et al. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine* 2015; 33: 1099-101.
35. Suzuki M., et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza pneumonia among adults aged ≥ 65 years in Japan. *Vaccine* 2018 ;36:2960-7.
36. Demicheli V., et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;2:CD004876.
37. Whitaker JA., et al. Strategies to maximize influenza vaccine impact in older adults. *Vaccine* 2018 ;36:5940-5948.
38. Weinberger B..Adjuvant strategies to improve vaccination of the elderly population. *Curr Opin Pharmacol* 2018 Aug;41:34-41.
39. Camilloni B., et al. Immunogenicity of intramuscular MF59-adjuvanted and intradermal administered influenza enhanced vaccines in subjects aged over 60: A literature review. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 553-63.
40. DiazGranados CA., et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371: 635-45.
41. DiazGranados CA., et al. Efficacy and immunogenicity of high-dose influenza vaccine in older adults by age, comorbidities, and frailty. *Vaccine* 2015; 33: 4565-71.
42. Rappuoli R. Glycoconjugate vaccines: Principles and mechanisms. *Sci Transl Med.* 2018;10. pii: eaat4615.

43. Rubins JB, et al. Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination. *Infect Immun* 1999; 67: 5979-84.
44. Brynjolfsson SF, et al. Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *J Infect Dis* 2012 ;205:422-30
45. Paradiso PR. Et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine for Adults: A New Paradigm. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 259-64.
46. WHO. Vaccin antipneumococcoque polyosidique 23 valent. Note de synthèse de l’OMS. *WER* 2008; 83: 373-84.
47. Moberley SA, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD000422.
48. Moberley SA, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013. CDO0422. DOI/10.2002
49. Huss A, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2009; 180: 48-58.
50. Shapiro ED, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325: 1453-60.
51. Andrews NJ, et al. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* 2012; 30: 6802-8.
52. Thorrington D. et al. Impact and cost-effectiveness of different vaccination strategies to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly in the Netherlands. *PLoS One* 2018;13:e0192640.
53. Greenberg RN, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine* 2014; 32: 2364-74
54. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 – Recommendations. *Vaccine* 2012; 30: 4717-18
55. Calendrier vaccinal 2015. Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf
56. Isturiz R, Webber C. Prevention of adult pneumococcal pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: CAPiTA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:1825-7.
57. Jackson LA, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine* 2013; 31: 3594-602.
58. Bonten MJ, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 1114-25.
59. Tseng HF, et al. Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults. *Open Forum Infect Dis* 2018 ;5:ofy100.
60. Davis SM, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine* 2013; 32: 133-45.
61. Esposito S, et al. Pneumococcal colonization in older adults. *Immunity & Ageing* 2016
62. Becker-Dreps S, et al. Pneumococcal carriage and vaccine coverage in retirement community residents. *J Am Geri Soc* 2015; 63: 2094-98.
63. van Deursen AMM, et al. The Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage in the Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA) Study. *Clin Infect Dis* 2018;67:42-49.

64. Janoir C, et al. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis* 2016 ;3:ofw020.
65. Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées. 7 novembre 2014.
66. Bailleux F, et al. Predicted long-term persistence of pertussis antibodies in adolescents after an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine, based on modeling and 5-year observed data. *Vaccine* 2008; 26: 3903-8.
67. Mertsola J, et al. Decennial administration of a reduced antigen content diphtheria and tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine in young adults. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 656-62.
68. Van Damme P, et al. Immunogenicity of the reduced-antigen-content dTpa vaccine (Boostrix) in adults 55 years of age and over: a sub-analysis of four trials. *Vaccine* 2011; 29: 5932-39.
69. Weston WM, et al. Vaccination of adults 65 years of age and older with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Boostrix®): results of two randomized trials. *Vaccine* 2012; 30: 1721-28.
70. Halperin SA. Pertussis-a disease and vaccine for all ages. *N Engl J Med* 2005; 353: 1615-17.
71. Oxman MN, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 2271-84.
72. Gilderman LI, et al. A double-blind, randomized, controlled multicenter safety and immunogenicity study of a refrigerator-stable formulation of Zostavax. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 314-19.
73. Levin MJ, et al. Varicella-zoster virus-specific immune responses in elderly recipients of a herpes zoster vaccine. *J Infect Dis* 2008; 197: 825-35.
74. Vesikari T, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years : A randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2013; 9: 858-64.
75. Levin MJ, et al. Cellular and Humoral Responses to a Second Dose of Herpes Zoster Vaccine Administered 10 Years After the First Dose Among Older Adults. *J Infect Dis* 2016; 213: 14-22.
76. Oxman MN, et al. Vaccination against Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Infect Dis* 2008; 197(Supp 2): S228-35.
77. Lal H, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-96.

Table 1 : Efficacité préventive du vaccin polysidique conjugué 13 valent (PCV13) contre le risque d'infection invasive à pneumocoque à sérotype vaccinal en fonction de l'âge [d'après 56]

		PCV13	Placebo	Efficacité vaccinale (%)	IC95%	p
		N ^a =42 240	N ^a =42 256			
Critère de jugement principal par sous-groupe	Nombre total de cas	n ^b	n ^b			
1 ^{er} épisode confirmé de pneumonie communautaire à pneumocoque (CAP)	139	49	90	45,56	(21.8-62.5)	< 0,001
<75 ans (n=58 070)	87	28	59	52,54	24.1-71)	0,001
75-85 ans (n=23 480)	43	15	28	46,43	(-4.3-73.6)	0,07
>85 ans (n=2942)	9	6	3	-100,00	(-1156.6-57.8)	0,21

^a. n^a=nombre de sujets ayant reçu le vaccin dans le groupe vaccinal.

^b. n^b=nombre de sujets ayant fait un 1^{er} épisode confirmé de pneumonie communautaire à pneumocoque