



LE MÉDICAMENT DU MOIS

Prevenar 13[®], un vaccin conjugué anti-pneumococcique pour la prévention des infections à pneumocoque chez les adultes à risque

M. MOUTSCHEN (1)

RÉSUMÉ : Les infections par le pneumocoque sont un problème important de santé publique chez les adultes âgés. La publication récente de l'étude CAPITA («Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults»), portant sur l'efficacité du vaccin conjugué anti-pneumococcique 13-valent (PCV13, Prevenar 13[®]) chez des adultes de plus de 65 ans, a amené beaucoup de pays, dont la Belgique, à modifier les recommandations vaccinales en la matière. Ces données nouvelles nous ont incités à écrire cette brève revue portant sur la maladie pneumococcique elle-même, le mécanisme d'action des vaccins conjugués, les données d'efficacité clinique du PCV13, avec une attention particulière accordée aux données de CAPITA. La problématique de la protection grégaire et de la substitution des souches est finalement abordée ainsi que le détail des recommandations elles-mêmes.

MOTS-CLÉS : *Pneumocoque - Maladie invasive à pneumocoque, Pneumonie communautaire - Vaccin - Vaccin conjugué - PCV13 - Prevenar 13[®] - Recommandations vaccinales*

PREVENAR 13[®], A PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE FOR THE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN ADULTS AT RISK

SUMMARY : Pneumococcal infections remain a major public health issue in aging people. The recent publication of the CAPITA trial evaluating the efficacy of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13, Prevenar 13[®]) in elderly subjects has brought several countries including Belgium to modify their vaccinal recommendations. These new developments have motivated us to write this brief review about the burden of pneumococcal disease, the mechanism of action of conjugate vaccines, the clinical efficacy of PCV13 with a special emphasis on CAPITA data. The questions of herd protection and serotype substitution are also introduced as well as a summary of the more recent guidelines.

KEYWORDS : *Streptococcus pneumoniae - Invasive pneumococcal disease - Community acquired pneumonia - Vaccine - Conjugated vaccine - PCV13 - Prevenar 13[®] - Vaccinal recommendations*

INTRODUCTION

Le *Streptococcus pneumoniae* ou pneumocoque est une bactérie à Gram positif responsable de plusieurs syndromes infectieux sévères. La virulence du pneumocoque et son mode d'interaction avec l'hôte dépendent largement des propriétés de sa capsule polysaccharidique dont plus de 94 types ont été décrits et déterminent ainsi des sérotypes distincts. Certains de ceux-ci sont associés à des maladies plus invasives et à une mortalité plus grande alors que d'autres peuvent être considérés comme des agents opportunistes (1). C'est évidemment contre les sérotypes les plus invasifs que les vaccins sont développés. Il y a malheureusement peu de réponses immunitaires croisées entre ces différents sérotypes, ce qui oblige l'inclusion de plusieurs sérotypes dans les différents vaccins. Les maladies invasives à pneumocoque (MIP) sont principalement les pneumonies dites bactériémiantes (c'est-à-dire s'accompagnant d'une bactériémie et, souvent, d'un état septique sévère), les méningites et des sepsis non liés à une pneumonie initiale. Ainsi définies, les MIP sont une cause très importante de morbidité et de mortalité

infectieuse, avec une incidence de l'ordre de 5 cas pour 100.000 en Europe en 2012 et un taux de létalité de 10 à 20 % selon les études et les pays (pour revue voir (2)). Cette incidence dépend étroitement de l'âge : elle est maximale chez les jeunes enfants de moins de deux ans et chez les adultes de plus de 65 ans. L'impact de l'âge est majeur tant sur l'incidence des MIP que sur leur taux de létalité. Ainsi, l'incidence chez les Européens de plus de 65 ans est de 15,6 pour 100.000 habitants (soit 4 fois plus élevée que dans la tranche d'âge de 45 à 65 ans). De même, le taux de létalité augmente nettement après 65 ans, pouvant atteindre 50 % dans certaines séries (pour revue voir (3)). Cet impact de l'âge est fortement amplifié par la coexistence de «comorbidités» telles que la bronchopathie chronique obstructive (BPCO), la décompensation cardiaque, le diabète, l'alcoolisme sévère ou l'insuffisance rénale avec, par exemple, un taux de létalité d'une MPI trois fois plus grand chez un patient souffrant de BPCO que chez un sujet «sain» du même âge (4). Les immunodéficiences au sens strict du terme, qu'elles soient primaires (par exemple immunodéficiences communes variables) ou secondaires (cancers, chimiothérapies, greffes, infection par le VIH/SIDA), sont évidemment un facteur de risque majeur, tant pour la survenue de MPI que pour un décours plus sévère. Qu'il s'agisse de comorbidités ou d'immuno-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège. Chef du Service de Médecine interne générale et des Maladies infectieuses, CHU de Liège.

déficiences, les mécanismes en cause dans la susceptibilité accrue aux MPI se focalisent sur deux étapes principales : la colonisation et l'invasion muqueuse, d'une part, la phagocytose du pneumocoque par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles et sa facilitation (opsonisation) par les immunoglobulines et le complément, d'autre part. La réponse des lymphocytes T muqueux producteurs d'interleukine 17 est particulièrement importante dans le contrôle de la colonisation pneumococcique et son inhibition transitoire par l'interféron alpha sécrété en cas d'infection virale explique, en grande partie, l'incidence élevée de MIP après une infection grippale (5). La splénectomie et l'asplénie sont aussi d'importants facteurs de susceptibilité aux MIP (6). Le rôle de la rate dans la prévention des bactériémies à germes encapsulés est, en effet, double : l'élimination des bactéries par les macrophages de la zone marginale, mais aussi l'initiation de réponses humorales opsonisantes, dites T indépendantes, par des lymphocytes B spécialisés (voir plus loin). Les vaccins antipneumococciques actuellement disponibles ont pour but d'augmenter durablement le titre des anticorps opsonisants dirigés contre les polysaccharides du pneumocoque.

LES PRINCIPALES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT DES VACCINS ANTI-PNEUMOCOCCIQUES

Le développement de vaccins anti-pneumococciques remonte au début du 20^{ème} siècle avec plusieurs essais cliniques peu concluants portant sur un vaccin entier tué. C'est en 1983 qu'un vaccin incluant 23 polysaccharides purifiés fut introduit (Pneumococcal 23-valent Polysaccharide Vaccine ou PPV23). Compte tenu de la totale inefficacité des vaccins polysaccharidiques chez les enfants de moins de deux ans (voir ci-dessous), un premier vaccin conjugué incluant sept sérotypes invasifs de pneumocoques (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) fut introduit en Europe (Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine ou PCV7 - Prevenar 7®); il fut utilisé dans de nombreux programmes de vaccination pédiatrique, avec une réduction de 90 % de l'incidence des MPI correspondant aux sérotypes vaccinaux (7). Par vaccin conjugué, on entend un vaccin dirigé contre un polysaccharide, mais dans lequel ce dernier est conjugué à une protéine immunogène de façon à favoriser l'aide aux lymphocytes B par des lymphocytes T auxiliaires. A la fin des années 2000, la valence des vaccins conjugués anti-

pneumococciques fut élargie pour améliorer la couverture des souches invasives, d'abord avec le PCV10 (Synflorix®) en 2009 puis avec le PCV13 (Prevenar 13®) en 2010. Ce dernier comprend les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A en plus de ceux du PCV7. L'indication initiale du PCV13 comprenait donc la prévention des MIP, de la pneumonie et de l'otite moyenne aiguë chez les enfants de six semaines à cinq ans. L'indication actuelle couvre tous les âges :

- immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans.
- immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées.

PROPRIÉTÉS SPÉCIFIQUES DES VACCINS CONJUGUÉS

La vaccination avec des polysaccharides purifiés induit des réponses dites T indépendantes. Pour la plupart des antigènes de nature protéique, la réponse des lymphocytes B est aidée par des lymphocytes T spécialisés (appelés lymphocytes T auxiliaires folliculaires ou TFH). Cette réponse n'est possible que si les deux cellules (lymphocyte B et lymphocyte T auxiliaire) perçoivent, chacune à leur façon, un antigène provenant de la même protéine : pour le lymphocyte B, la protéine soluble (via les immunoglobulines de membrane ou BCR) et pour le lymphocyte T, un peptide issu de la protéine en question et présenté par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe II du lymphocyte B. Un tel mécanisme ne peut fonctionner pour des polysaccharides purifiés puisque ces derniers n'ont généralement pas d'affinité pour les molécules du CMH et ne peuvent donc être «présentés» par les lymphocytes B. Une telle réponse «T indépendante» a des propriétés particulières : la commutation de classe est limitée (production exclusive d'IgM et d'IgG2) de même que l'hypermutation somatique (peu de maturation d'affinité). La mémoire induite repose surtout sur des plasmocytes à longue durée de vie (un ou deux ans), et non pas sur la différenciation de lymphocytes B mémoires *sensu stricto*. On assiste même avec certains vaccins polysaccharidiques, souvent fortement dosés, à une apoptose des cellules mémoires (8, 9), compromettant ainsi l'immunité à long

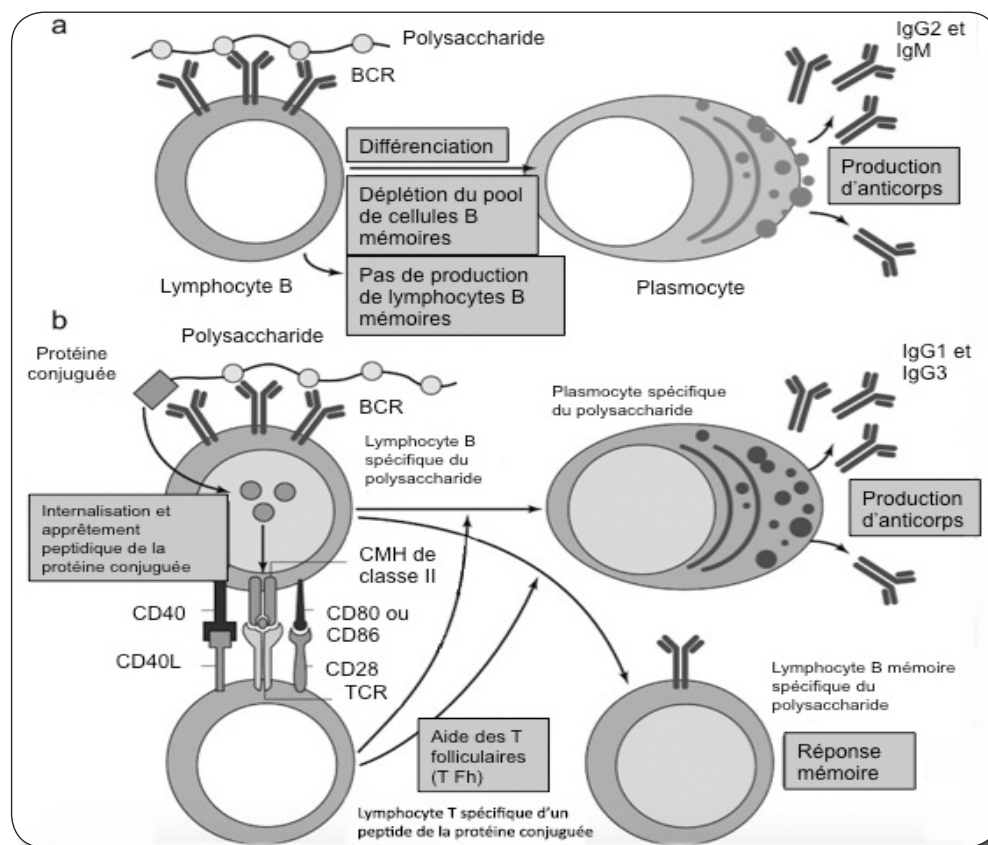


Figure 1. Réponse des lymphocytes B à un vaccin polysaccharidique et à un vaccin conjugué.

a. Des polysaccharides provenant de bactéries encapsulées stimulent les lymphocytes B en liant simultanément de nombreux récepteurs pour l'antigène (BCR), ce qui aboutit à une production d'immunoglobulines. Ce processus résulte en un manque de production de nouveaux lymphocytes B mémoires et en une déplétion du pool de cellules mémoires existantes, de telle façon qu'une réponse ultérieure sera réduite. Par ailleurs les anticorps produits sont essentiellement des IgM et des IgG2.

b. Avec le vaccin conjugué, ce sont aussi des lymphocytes B dont le BCR reconnaît le polysaccharide qui sont ciblés. Toutefois, l'internalisation du complexe polysaccharide-protéine conjuguée résulte en la présentation d'un peptide immunogène sur les molécules de classe II du CMH et à sa présentation aux lymphocytes T auxiliaires. Il en résulte une aide efficace qui permet la production simultanée de plasmocytes et de cellules mémoires. D'autres classes d'anticorps, plus opsonisants, les IgG1 et les IgG3 sont aussi produites.

terme et la réponse à des rappels vaccinaux : un phénomène appelé hyporéactivité. Enfin, les réponses T indépendantes se déroulent principalement dans la zone marginale de la rate, ce qui les rend particulièrement sensibles à des phénomènes physiologiques (immaturité de la rate chez les jeunes enfants (10), immunosénescence (11)) ou pathologiques (splénectomie, asplénie, β -thalassémie, maladies inflammatoires et autoimmunes (12, 13)).

Dans les PCV7 et 13, les polysaccharides de la capsule du pneumocoque sont environ 10 fois moins concentrés que dans le PPV23 et sont conjugués à une protéine immunogène : la protéine CRM 197 de *Corynebacterium diphtheriae*. Grâce à cette conjugaison, les lymphocytes B, dont le BCR est spécifique du polysaccharide vaccinal, phagocytent un complexe comprenant une protéine immunogène. Les peptides issus de celle-ci sont présentés sur les molécules de classe II du CMH et recrutent des lympho-

cytes TFH des follicules lymphoïdes (Figure 1). Il en résulte, d'une part, les attributs d'une réponse T dépendante (autres isotopes que les IgM tels que les IgG1 et les IgG3), à savoir une meilleure affinité et différenciation de cellules mémoires à longue durée de vie. D'autre part, ces réponses sont moins dépendantes de la zone marginale de la rate et peuvent donc *a priori* être induites dans les états d'hyposplénisme évoqués plus haut.

IMMUNOGÉNÉICITÉ ET SÉCURITÉ DU PCV13 CHEZ LES ADULTES

L'immunogénéicité du PCV13 a été évaluée dans plusieurs études cliniques destinées à l'enregistrement de l'indication adulte par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 2011. Les réponses vaccinales opsonophagocytiques ont été considérées comme des marqueurs de substitution de l'efficacité clinique. Le PCV13 et le PPV23 ont été comparés dans

une population âgée de 60 à 64 ans et n'ayant jamais été vaccinée contre le pneumocoque, et dans une autre de plus de 70 ans ayant reçu le PPV23 au moins cinq ans avant l'enrôlement. Dans ces deux populations, la vaccination par le PCV13 a induit des titres d'anticorps opsonophagocytiques plus élevés que le PPV23 pour la majorité des sérotypes considérés (14, 15). Par ailleurs, une autre étude associée a montré qu'une vaccination initiale par le PCV13 permettait d'augmenter le titre des anticorps après un rappel par PCV13 ou PPV23, alors qu'une vaccination initiale par le PPV23 entraînait un état d'hyporéactivité vis-à-vis d'un rappel de PPV23, comme nous l'avons discuté plus haut (16). Il est aussi intéressant de noter que plusieurs études ont montré l'immunogénicité du vaccin polysaccharidique conjugué dans des populations difficiles à vacciner (infection par le VIH (17), splénectomisés (18), BPCO (19)). Dans toutes ces études, la sécurité du vaccin s'est révélée excellente, y compris en association avec la vaccination antigrippale (20, 21).

EFFICACITÉ

Jusqu'il y a peu, toutes les données d'efficacité clinique du PCV13 provenaient de la pédiatrie. Plusieurs études ont démontré l'effet du PCV7 et du PCV13 sur l'incidence de la MPI de l'enfant. Ainsi, chez les enfants de moins de cinq ans, cette incidence (tous sérotypes confondus) est passée de 98,7 cas pour 100.000 avant l'introduction du PCV7 à 23,6/100.000 par la suite, avec une incidence tombant presque à zéro pour les sérotypes inclus dans le vaccin (22). De plus, les introductions du PCV7, puis du PCV13, ont permis une réduction importante du portage nasopharyngé du pneumocoque chez les enfants. De 2001 à 2014, le portage nasopharyngé du pneumocoque (tous sérotypes confondus) est passé de 71,2 à 56,2 % dans une étude portant sur 7.991 enfants européens (23). La réduction est évidemment beaucoup plus importante si l'on ne considère que les sérotypes inclus dans le vaccin : ainsi le portage de sérotypes inclus dans le PCV7 n'était plus que de 1,2 % en 2014 contre 44,5 % en 2001. De façon très intéressante, on notait aussi un impact de la vaccination sur le portage de souches de pneumocoques résistantes à la pénicilline, celui-ci passant de 67,1 % en 2001 à 33,1 % en 2014 (23). Cette réduction de la colonisation nasopharyngée a des implications théoriques puisqu'on considère généralement que la seule réponse humo-

rale est incapable de limiter la colonisation du nasopharynx par le pneumocoque. Des données préliminaires suggèrent, en effet, que les vaccins conjugués pourraient, également, cibler des lymphocytes T capables de reconnaître les polysaccharides bactériens (24). La réduction de la colonisation nasopharyngée a aussi des conséquences cliniques directes (réduction de l'incidence des maladies pneumococciennes non invasives de l'enfant, telle l'otite moyenne aiguë, par exemple (25)) mais aussi indirectes par protection grégaire. On sait, en effet, que les MPI survenant chez les adultes résultent fréquemment d'un contact avec des enfants colonisés. Ainsi, on a noté, parallèlement, une réduction de l'incidence et du taux de mortalité des MPI liée aux sérotypes du PCV7 et du PCV13 chez des adultes non vaccinés (26).

Les premières données d'efficacité clinique chez l'adulte sont récentes et proviennent de l'étude CAPITA («*Community-Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults*»). L'étude CAPITA est une étude randomisée, en double aveugle, réalisée aux Pays-Bas avec le PCV13 (Prevenar 13®) chez 84.496 adultes immunocompétents âgés de 65 ans ou plus, n'ayant jamais été vaccinés auparavant contre les pneumocoques. La proportion de personnes présentant une comorbidité (non immunosuppressive) était de 42 % (27). Le critère d'évaluation primaire était la prévention d'un premier épisode de pneumonie communautaire («*Community Acquired Pneumonia*») : CAP, invasive (associée à une bactériémie) ou non invasive (sans bactériémie), causée par des sérotypes de pneumocoques inclus dans le vaccin. Selon ce critère, la protection conférée par la vaccination était de 45,6 % (intervalle de confiance à 95 % : 21,8-62,5) pour toutes les CAP de type vaccinal confondues, 45,0 % (14,2-65,3) pour les CAP non bactériémiantes et 75,0 % (41,4-90,8) pour les CAP avec MIP. De façon intéressante, ce bénéfice était maintenu sur la période d'observation de quatre ans. Aucun effet significatif sur la mortalité globale ou par CAP ne put être démontré, vraisemblablement en raison du nombre trop faible d'événements dans les deux bras de l'étude. Les effets indésirables dans le groupe des patients vaccinés consistaient en des réactions locales (surtout de la douleur au site d'injection). Aucun effet secondaire sérieux attribué à la vaccination ne fut observé. Enfin, des analyses pharmacoéconomiques ont été réalisées à partir des données de CAPITA et ont confirmé un excellent rapport coût-efficacité, du moins aux Pays-Bas (28).

COUVERTURE DES SÉROTYPES INVASIFS PAR LE PCV13 ET PAR LE PPV23

Selon les données épidémiologiques européennes les plus récentes, on peut estimer que 61 % des sérotypes invasifs de pneumocoques sont présents dans le PCV13. Par rapport au PCV13, le PPV23 offre 25 % de couverture additionnelle (29). Compte tenu de la protection grégaire conférée par la vaccination pédiatrique par le PCV7, puis par le PCV13, certains auteurs se demandent toutefois si l'intérêt de vacciner les patients adultes par le PCV13 se confirmera dans les prochaines années. En Belgique, on estime une protection grégaire liée à la vaccination pédiatrique qui réduirait les MIP de l'adulte de plus de 65 ans. Il est important de rappeler que la Belgique a récemment fait le choix de remplacer le PCV13 par le PCV10 dans les programmes de vaccination pédiatrique. La protection grégaire ne jouera donc plus pour des sérotypes associés à des MPI sévères de l'adulte, comme le 3, le 19A et le 6A qui ne sont pas compris dans le PCV10. C'est d'autant plus regrettable que le sérotype 19A est un de ceux qui est le plus souvent associé à une résistance aux antibiotiques (29).

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL SUPÉRIEUR DE LA SANTÉ (CSS)

Suite à la publication de l'étude CAPITA, le Conseil Supérieur de la Santé (http://www.health.belgium.be/filestore/19100960_FR/CSS_9210_pneumoadultes_light.pdf) a revu le schéma de vaccination antipneumococcique en optant, comme l'avait fait préalablement, aux Etats-Unis, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), pour le recours aux deux vaccins (PCV et PPV). La logique est d'ancrer la protection sur l'immunogénicité du Prevenar 13[®] (y compris dans les groupes classiquement difficiles à vacciner), basée sur son efficacité démontrée (notamment sur la pneumonie non bactériémiant, ce qui n'avait jamais été démontré avec les vaccins polysaccharidiques) et sur la durabilité de sa protection, tout en élargissant la couverture des sérotypes invasifs par une seconde vaccination par le PPV23. Les recommandations insistent sur l'ordre dans lequel les vaccins doivent être administrés : le PCV13 (Prevenar 13[®]) en premier lieu puis, au moins huit semaines plus tard, le PPV23 (Pneumovax 23[®]). Les recommandations s'établissent en nuancant le niveau du risque (âge seul, comorbidités plus âge, immunodéficiences avérées quel que soit l'âge).

POPULATION OÙ LA VACCINATION EST RECOMMANDÉE

- de 19 à 85 ans avec risque accru d'infection pneumococcique (troubles immunitaires, asplénie, drépanocytose, hémoglobinopathie, fuite de liquide céphalo-rachidien ou LCR),
- de 50 à 85 ans avec comorbidités,
- de 65 à 85 ans en bonne santé,
- de plus de 85 ans sur base individuelle.

Pas encore vaccinés avec Pneumovax 23[®] :

Prevenar 13[®] suivi, au moins 8 semaines plus tard, de Pneumovax 23[®].

Déjà vaccinés avec Pneumovax 23[®] : Prevenar 13[®].

La nécessité de revacciner avec une dose supplémentaire de Prevenar 13[®] n'a pas été démontrée. La revaccination avec Pneumovax 23[®] tous les cinq ans n'est d'application que pour les adultes avec risque accru d'infection pneumococcique.

CONCLUSION

Les infections par le pneumocoque, en général, et les maladies invasives, en particulier, restent un problème majeur de santé publique. L'influence déterminante de l'âge et de ses comorbidités associées sur la survenue de ces infections laisse prévoir une augmentation de leur incidence et de leur taux de mortalité avec le vieillissement de la population. Les vaccins conjugués permettent de développer des réponses immunitaires plus efficaces contre les antigènes polysaccharidiques. Le PCV13 (Prevenar 13[®]) a permis de réduire drastiquement l'incidence des infections à pneumocoques chez les enfants. Compte tenu de la grande susceptibilité des adultes âgés aux infections pneumococciques, le PCV13 a été évalué dans une grande étude clinique contrôlée et randomisée contre placebo chez des adultes de plus de 65 ans. L'étude CAPITA a confirmé la protection conférée par le vaccin vis-à-vis des pneumonies communautaires, qu'elles soient invasives ou non, ainsi qu'un bon profil de tolérance. L'avenir nous dira si la couverture du PCV13 vis-à-vis des sérotypes invasifs restera stable (actuellement aux alentours de 60 %) ou si d'autres sérotypes potentiellement invasifs se substitueront à ceux compris dans les vaccins. La vaccination reste un enjeu majeur, notamment pour lutter contre l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques. L'avenir à long terme est probablement dans le développement de vaccins anti-pneumococciques «universels» ciblant des antigènes non polysaccharidiques (30).

BIBLIOGRAPHIE

1. Sjöström K, Spindler C, Ortvist A, et al.— Clonal and capsular types decide whether pneumococci will act as a primary or opportunistic pathogen. *Clin Infect Dis*, 2006, **42**, 451–459.
2. Torres A, Bonanni P, Hryniewicz W, et al.— Pneumococcal vaccination: what have we learnt so far and what can we expect in the future? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, **34**, 19–31.
3. Welte T, Torres A, Nathwani D.— Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*, 2012, **67**, 71–79.
4. Chidiac C.— Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect*, 2012, **42**, 517–524.
5. Kudva A, Scheller EV, Robinson KM, et al.— Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. *J Immunol*, 2011, **186**, 1666–1674.
6. Ejstrup P, Kristensen B, Hansen JB, et al.— Risk and patterns of bacteraemia after splenectomy: a population-based study. *Scand J Infect Dis*, 2000, **32**, 521–525.
7. Schönberger K, Kirchgässner K, Riedel C, et al.— Effectiveness of 2+1 PCV7 vaccination schedules in children under 2 years: a meta-analysis of impact studies. *Vaccine*, 2013, **31**, 5948–5952.
8. Brynjolfsson SF, Henneken M, Bjarnarson SP, et al.— Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *J Infect Dis*, 2012, **205**, 422–430.
9. Coleman AS, Akkoyunlu M.— Bacterial polysaccharide-mediated downregulation of TAC1 and B-cell apoptosis contribute to the hyporesponsiveness against bacterial polysaccharides vaccines. *J Infect Dis*, 2013, **207**, 872–873.
10. Kruschinski C, Zidan M, Debertin AS, et al.— Age-dependent development of the splenic marginal zone in human infants is associated with different causes of death. *Hum Pathol*, 2004, **35**, 113–121.
11. Birjandi SZ, Ippolito JA, Ramadorai AK, et al.— Alterations in marginal zone macrophages and marginal zone B cells in old mice. *J Immunol*, 2011, **186**, 3441–3451.
12. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, et al.— Hyposplenism in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 1983, **22**, 176–178.
13. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al.— Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006, **4**, 179–186.
14. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al.— Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine*, 2013, **31**, 3577–3584.
15. Jackson LA, Gurtman A, Rice K, et al.— Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine*, 2013, **31**, 3585–3593.
16. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, 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**, 3594–3602.
17. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, et al.— Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naïve to pneumococcal vaccination. *AIDS*, 2015, **29**, 1345–1354.
18. Forstner C, Plefka S, Tobudic S, et al.— Effectiveness and immunogenicity of pneumococcal vaccination in splenectomized and functionally asplenic patients. *Vaccine*, 2012, **30**, 5449–5452.
19. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al.— Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*, 2012, **55**, e35–44.
20. Durando P, Rosselli R, Cremonesi I, et al.— Safety and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the elderly. *Hum Vaccines Immunother*, 2015, **11**, 172–177.
21. Frenck RW, Gurtman A, Rubino J, et al.— Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol*, 2012, **19**, 1296–1303.
22. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al.— Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 2010, **201**, 32–41.
23. Cohen R, Varon E, Doit C, et al.— A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*, 2015, **33**, 5118–5126.
24. Avci FY, Li X, Tsuji M, et al.— Isolation of carbohydrate-specific CD4(+) T cell clones from mice after stimulation by two model glycoconjugate vaccines. *Nat Protoc*, 2012, **7**, 2180–2192.
25. Lau WCY, Murray M, El-Turki A, et al.— Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine*, 2015, **33**, 5072–5079.
26. Grau I, Ardanuy C, Cubero M, et al.— Declining mortality from adult pneumococcal infections linked to children's vaccination. *J Infect*, 2016, **72**, 439–449.
27. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al.— Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*, 2015, **372**, 1114–1125.
28. Mangen M-JJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, et al.— Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*, 2015, **46**, 1407–1416.
29. Verhaegen J, Flamaing J, De Backer W, et al.— Epidemiology and outcome of invasive pneumococcal disease among adults in Belgium, 2009–2011. *Euro Surveill*, 2014, **19**, 14–22.
30. Feldman C, Anderson R.— Review: current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect*, 2014, **69**, 309–325.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. Michel Moutschen, Service de Médecine interne générale et des Maladies infectieuses, CHU de Liège, site du Sart Tilman, 4000 Liège.
Email : michel.moutschen@ulg.ac.be