

APEXXNAR[®], VACCIN ANTI-PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ AVEC 20 SÉROTYPES

SCHEEN AJ (1), LOUIS R (2), MOUTSCHEN M (3)

RÉSUMÉ : Les infections par le *Streptococcus pneumoniae* sont responsables de pneumonies communautaires bactériémiantes ou non ainsi que de maladies invasives à pneumocoques (MIP) telles que bactériémies, sepsis et méningites aiguës. Elles sont potentiellement létales. Certes, les vaccins polysaccharidiques (PPV23, Pneumovax 23[®]) ont déjà permis d'assurer une protection chez les personnes à risque, mais de façon imparfaite essentiellement parce que le développement des anticorps anti-polysaccharides se fait sans l'aide des lymphocytes T. La commercialisation des vaccins conjugués (PCV) à une protéine immunogène a permis de remédier à ce problème et d'assurer une meilleure protection plus durable. Le premier vaccin disponible pour les adultes était le Prevenar 13[®], ciblant 13 polysaccharides du *S. pneumoniae* (PCV13). Un nouveau vaccin vient d'être commercialisé, l'Apexxnar[®], ciblant 20 polysaccharides (PCV20), les 13 du Prevenar 13[®] auxquels 7 autres sérotypes considérés comme également responsables d'infections invasives ont été ajoutés. Des études cliniques ont démontré une bonne réponse immunogène contre l'ensemble des 20 sérotypes, chez des personnes adultes naïves de vaccination ou déjà vaccinées antérieurement par le PPV23 et/ou le PCV13. Par ailleurs, la tolérance du vaccin PCV20 s'est révélée comparable à celle du Prevenar 13[®]. La vaccination avec le PCV20 comporte une injection unique. Le Conseil Supérieur de la Santé Belge vient de rappeler l'importance de vacciner les personnes à risque contre *S. pneumoniae* (vaccination encore trop peu réalisée). Il recommande désormais la vaccination avec le PCV20 (Apexxnar[®]) comme schéma préférentiel de primo-vaccination chez les personnes adultes à haut risque, avec comorbidités ou en bonne santé âgées entre 65 et 85 ans.

MOTS-CLÉS : Infection - Maladie invasive à pneumocoques - Pneumocoque - Sérotype - Vaccination - Vaccin conjugué

APEXXNAR[®], 20-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE

SUMMARY : *Streptococcus pneumoniae* infections cause bacteremic and non-bacteremic community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal diseases (IPD) such as bacteremia, sepsis and acute meningitis. They are potentially lethal. Although polysaccharide vaccines (PPV23, Pneumovax 23[®]) have already provided protection in at-risk individuals, they have been imperfect, mainly because the development of anti-polysaccharide antibodies occurs without the help of T cells. The introduction of immunogenic protein conjugate vaccines (ICVs) has overcome this problem and provided better and longer lasting protection. The first available vaccine of this type for adults was Prevenar 13[®], targeting 13 polysaccharides of *S. pneumoniae* (PCV13). A new vaccine, Apexxnar[®], targeting 20 polysaccharides (PCV20), the 13 of Prevenar 13[®], to which 7 other serotypes considered to be equally responsible for invasive infections have been added, has recently been launched. Clinical studies have demonstrated a good immunogenic response against all 20 serotypes in adult patients who are either vaccine-naïve or previously vaccinated with PPV23 and/or PCV13. Furthermore, the tolerance of the PCV20 vaccine was found to be comparable to that of Prevenar 13[®]. Vaccination with PCV20 involves a single injection. The Belgian Superior Health Council has recently reiterated the importance of vaccinating at-risk individuals against *S. pneumoniae* (a vaccination that is still under-performed). It now recommends vaccination with PCV20 (Apexxnar[®]) as the preferred primary vaccination regimen in high-risk adults with co-morbidities or in good health aged between 65 and 85 years.

KEYWORDS : Conjugate vaccine - Infection - Invasive pneumococcal disease - Serotype - *Streptococcus pneumoniae* - Vaccination

INTRODUCTION

Le *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* ou pneumocoque) est une bactérie à Gram positif responsable de plusieurs syndromes infectieux sévères (1). Ce germe peut donner des maladies non invasives, en particulier la pneumonie communautaire sans bactériémie, mais aussi des maladies systémiques. Les maladies invasives à pneumocoques (MIP) sont, principalement, les pneumonies qui peuvent s'accompagner d'une bactériémie et souvent

d'un état septique sévère, les méningites, et des sepsis non liés à une pneumonie initiale. Ces MIP sont une cause très importante de morbidité, avec un taux de létalité de 10 à 20 % selon les études et les pays (1). L'impact de l'âge est majeur, tant sur l'incidence (maximale chez les jeunes enfants de moins de deux ans et chez les adultes de plus de 65 ans) que sur le taux de létalité (pouvant atteindre 50 % après 65 ans dans certaines séries). Dans une méta-analyse récente de 190 articles comportant un total de 228.782 MIP, la mortalité moyenne s'élève à 17,2 %, avec la mise en évidence de facteurs et de marqueurs de risque, dont l'âge (2).

La présence de comorbidités amplifie fortement l'effet de l'âge, comme la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'insuffisance cardiaque, le diabète déséquilibré, l'alcoolisme sévère et l'insuffisance rénale. Tous les états d'immunodéficience, primaire ou secondaire, représentent, également, bien entendu, un facteur de risque majeur,

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Médecine interne générale et des Maladies infectieuses, CHU Liège, ULiège, Belgique.

tant pour la survenue d'une MIP que pour un pronostic plus péjoratif. La splénectomie et l'asplénie sont aussi connues comme entraînant une susceptibilité accrue vis-à-vis du *S. pneumoniae* et d'une MIP (3). Toutes ces comorbidités permettent de définir des groupes à risque qui doivent plus particulièrement bénéficier d'une protection contre le pneumocoque. Une étude publiée en 2019 a mis en exergue une grande disparité dans les recommandations de vaccination contre le pneumocoque à travers différents pays européens (4). Une enquête nationale française sur les cinq dernières années a mis en évidence une sous-vaccination de l'ensemble des personnes à risque (5) et le même constat de carence a été rapporté récemment en Allemagne (6). Selon une enquête réalisée en Belgique en 2018, seulement 8,6 % de la population adulte à risque (âgée de plus de 65 ans ou de plus de 45 ans mais avec une comorbidité) avaient été vaccinés contre le pneumocoque dans les cinq années précédentes (cité dans (7)). Au Japon, chez les patients âgés de plus de 65 ans, la mortalité hospitalière due à une infection pneumococcique n'a pas diminué entre 2012 et 2017, ce qui plaide à la fois pour une intensification de la prévention par la vaccination et pour le développement de vaccins encore plus efficaces (8). En Belgique, un rappel de ces groupes à risque pour lesquels une vaccination anti-pneumococcique est recommandée a été récemment émis par le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) (voir plus loin) (9).

Le présent article a pour but de décrire les propriétés de l'Apexxnar®, un nouveau vaccin anti-pneumococcique 20-valent (PCV20), en insistant sur la valeur ajoutée attendue par rapport aux premiers vaccins polysaccharidiques (PPV23) et au vaccin conjugué 13-valent (PCV13 ou Prevenar 13®) (7, 10).

Tableau I. Développement historique des vaccins anti-pneumococciques destinés aux adultes

Nombre de sérotypes ciblés	Nom commercial
Vaccins polysaccharidiques (PPV)	
PPV23	Pneumovax 23®
Vaccins conjugués (PCV)	
PCV10	Synflorix® (retiré en décembre 2021)
PCV13	Prevenar 13®
PCV15	Vaxneuvance®
PCV20	Apexxnar®

RAPPEL HISTORIQUE DES VACCINS ANTI-PNEUMOCOCCIQUES

Les vaccins anti-pneumococciques ont pour but d'augmenter durablement le titre des anticorps opsonisants dirigés contre les polysaccharides du pneumocoque. Des progrès substantiels ont été réalisés au cours de la dernière décennie pour améliorer l'efficacité des vaccins anti-pneumococciques (revue récente dans (11)) (Tableau I). Les principales étapes du développement de ces vaccins ainsi que les propriétés spécifiques des vaccins conjugués ont été rappelées dans un article paru dans la rubrique «Le médicament du mois» de la revue en 2016 au moment de l'extension des indications aux adultes «à risque» du vaccin Prevenar 13®, vaccin conjugué qui était déjà disponible pour les enfants depuis 2009, mais avec seulement 7 sérotypes (Prevenar®) (3).

Les premiers vaccins étaient des vaccins polysaccharidiques, dont le vaccin 23-valent (PPV23), bien connu sous le nom de Pneumovax 23®. Ce vaccin anti-bactérien a rendu d'immenses services pour réduire la morbi-mortalité liée au pneumocoque, en particulier dans la population à risque (12). Cependant, ce type de vaccin a le désavantage de déclencher une réponse immune indépendante des lymphocytes T, ce qui présente l'inconvénient de ne pas induire de mémoire immunologique, la seule capable d'être associée à une protection immunitaire efficace de longue durée. De plus, la protection offerte par le vaccin PPV23 contre les formes non bactériémiantes de pneumonie communautaire à *S. pneumoniae* reste controversée (13).

Un vaccin conjugué est 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 spécialisés, appelés lymphocytes T auxiliaires folliculaires (3). Par rapport aux vaccins PPV, ces vaccins dits PCV offrent donc l'avantage d'induire une réponse immune T-dépendante résultant en une formation robuste d'anticorps fonctionnels couplée à une mémoire immunologique. Les vaccins PCV stimulent également l'immunité muco-sale, ce qui permet de réduire le portage de *S. pneumoniae* dans les muqueuses nasopharyngées et, ainsi, d'atténuer le risque de transmission. Les réponses des lymphocytes B à un vaccin polysaccharidique et à un vaccin conjugué ont été illustrées dans un article précédent de la revue (3).

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. C'est contre les sérotypes les plus invasifs que les vaccins ont été développés. Cependant, comme il y a peu de réponses immunitaires croisées entre les différents sérotypes, il est indispensable d'inclure plusieurs sérotypes dans les vaccins pour améliorer leur efficacité. Après un premier vaccin PCV contenant 7 polysaccharides, un vaccin conjugué plus performant contenant 13 polysaccharides (PCV13) a été commercialisé sous le nom de Prevenar 13® (14). Ses principales caractéristiques ont déjà été présentées (3). Cependant, des sérotypes de *S. pneumoniae* non couverts par le PCV13 ont été reconnus responsables d'infections dont des MIP (10). Une méta-analyse d'essais cliniques et d'études observationnelles a montré que les vaccins PPV23 permettaient une couverture plus large que le vaccin PCV13 en ciblant un spectre plus étendu de sérotypes et devaient garder une place dans les pratiques de vaccination (15). Ce constat a amené à développer de nouveaux vaccins conjugués plus complets, comportant 20 polysaccharides, ajoutant donc 7 polysaccharides impliqués dans la virulence de *S. pneumoniae* à la composition de base du PCV13 (3, 16).

CARACTÉRISTIQUES ET MÉCANISME D'ACTION

Apexxnar® (PCV20) contient 20 polysaccharides capsulaires pneumococciques, tous conjugués à la protéine CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (la même que celle utilisée dans le Prevenar 13®). Cette dernière permet le développement d'une réponse T-dépendante contre les polysaccharides et ainsi l'augmentation de la réponse en anticorps et, surtout, la génération de lymphocytes B à mémoire, ce qui permet une réponse anamnétique lors d'une nouvelle exposition à la bactérie (7, 10, 17).

Apexxnar® est basé sur l'expérience de Prevenar 13®, immunisant contre 20 sérotypes de *S. pneumoniae* en comparaison à 13 sérotypes pour Prevenar 13®. Les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F et 33F ont été ajoutés car ils ont été répertoriés comme les plus pathogènes. Selon les données présentées dans le document actualisé en 2022 du CSS, la couverture sérotypique passe de 34,4 % pour le Prevenar 13® à 66,7 % pour l'Apexxnar® dans la population adulte âgée de plus de 16 ans (9).

Les 4 sérotypes du PPV23 qui ne sont pas inclus dans le PCV20 sont les sérotypes 2, 9 N, 17 F et 20. Ils sont impliqués dans seulement 3 %, 1 %, 0,3 % et 0 %, respectivement, des cas de MIP chez les adultes belges âgés de 65 ans et plus. Ainsi, le PCV20 est efficace dans la majorité des sérotypes responsables de la virulence dans la population adulte, tout en offrant les avantages d'un vaccin conjugué décrits ci-avant.

ÉTUDES CLINIQUES AVEC DONNÉES D'IMMUNOGÉNÉICITÉ

L'immunogénéicité du vaccin PCV20 a été établie chez les personnes adultes dans des protocoles en double-aveugle (18-20) et en ouvert (21) lors d'essais cliniques contrôlés randomisés chez des adultes âgés de plus de 18 ans, y compris dans des sous-groupes âgés de plus de 65 ans et chez des participants qui étaient soit naïfs de tout vaccin pneumococcique, soit déjà précédemment vaccinés avec Prevenar 13®, PPV23 ou même les deux types de vaccin (10). L'essai pivot (B7471007) a comporté 3.902 personnes adultes naïves de tout vaccin anti-pneumococcique et réparties en trois sous-groupes en fonction de l'âge (18-49 ans, 50-59 ans et ≥ 60 ans). Il a démontré la non-infériorité immunologique du PCV20 *versus* le PCV13 pour ce qui concerne les 13 sérotypes communs et *versus* le PPV23 pour ce qui concerne les 7 autres sérotypes ajoutés dans le vaccin PCV20 (22). Un autre essai de phase 3 en ouvert a étudié l'immunogénéicité du PCV20 chez des adultes avec un âge ≥ 65 ans déjà vaccinés soit par le PPV23 1 à 5 ans auparavant (n = 375), soit par le PCV13 ≥ 6 mois au préalable (n = 373), soit par le PCV13 suivi du PPV23 (ce dernier ≥ 1 an avant l'entrée dans l'étude, n = 125) (21). Cet essai a montré une réponse immunitaire robuste déclenchée par le PCV20 contre les 20 sérotypes couverts par le vaccin et ce, quel que soit le stade de vaccination préalable des personnes.

Jusqu'à présent, ce vaccin PCV20 n'a été validé que dans la population adulte, si bien que les enfants et adolescents ne peuvent pas encore en bénéficier. Des aspects pédiatriques de la vaccination anti-pneumococcique ont été discutés dans un autre article par une équipe belge (7).

L'efficacité du vaccin PCV20 a été uniquement testée en évaluant des réponses immunitaires et son efficacité de protection contre les MIP ou les pneumonies communautaires n'a pas encore

été formellement démontrée. Cependant, semblable protection clinique a été démontrée dans l'étude CAPITA («Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults») réalisée aux Pays-Bas avec le vaccin PCV13, comme rapporté en détail précédemment (3). La protection conférée par la vaccination était de l'ordre de 45 % vis-à-vis des pneumonies communautaires et de 75 % contre les infections accompagnées de MIP, avec un bénéfice maintenu sur la période d'observation de quatre ans (14). Comme Apexxnar® comprend les mêmes 13 sérotypes que Prevenar 13®, tout en étant plus complet avec sept sérotypes supplémentaires, on peut logiquement s'attendre à une protection au moins aussi efficace contre ces différentes infections pneumococciques.

SÉCURITÉ D'EMPLOI

La sécurité d'Apexxnar® a été évaluée chez 4.552 participants âgés de 18 ans et plus dans six essais cliniques (deux de phase I, un de phase II et trois de phase III), et chez 2.496 participants dans les groupes témoins. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection, la douleur musculaire, la fatigue, les céphalées et la douleur articulaire. Ces effets ont généralement été d'intensité légère ou modérée et ont disparu quelques jours après la vaccination. Étant donné qu'Apexxnar® contient les mêmes conjugués polysaccharidiques capsulaires spécifiques de 13 sérotypes et les mêmes excipients vaccinaux que Prevenar 13®, les effets indésirables déjà identifiés pour Prevenar 13® ont été adoptés pour Apexxnar® (10).

INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS

Apexxnar® est indiqué pour l'immunisation active dans le cadre de la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *S. pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus (il n'a pas encore été validé chez les enfants et adolescents). Il doit être administré en dose unique par voie intramusculaire. La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure n'a pas été établie (17).

Les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) ont été actualisées récemment et publiées en septembre 2022 (9). Le CSS distingue trois grandes catégories de patients qui devraient bénéficier d'une vaccination anti-pneumococcique :

(a) *adultes âgés de 18-85 ans présentant un risque accru d'infection pneumococcique* : troubles immunitaires, asplénie anatomique et/ou fonctionnelle, drépanocytose, hémoglobinopathies, fuite de liquide céphalo-rachidien, implant cochléaire;

(b) *adultes âgés de 50-85 ans avec comorbidités* : insuffisance cardiaque, insuffisance pulmonaire ou fumeurs, insuffisance hépatique ou abus d'alcool, insuffisance rénale, diabète, maladies neurologiques ou neuromusculaires avec risque de fausse route;

(c) *adultes âgés de 65-85 ans en bonne santé.*

Les recommandations actualisées peuvent être résumées schématiquement de la façon suivante (Tableau II). Dans tous les cas de figure, pour la primovaccination, le schéma préférentiel est désormais la vaccination au moyen du PCV20. Un schéma alternatif possible est le PCV15 suivi de PPV23 après 8 semaines minimum chez les personnes à risque accru ou avec comorbidités et après un an minimum chez les personnes âgées de plus de 65 ans en bonne santé. Une revaccination, par le PPV23, est recommandée tous les 5 ans après la primovaccination par le PCV20 chez les personnes à risque accru et une seule fois après 5 ans suivant la primo-vaccination chez les personnes avec comorbidités (en cas de comorbidités graves sous-jacentes, une revaccination par le PPV23 tous les 5 ans doit également être envisagée). Chez les personnes ayant déjà été vaccinées par le passé au moyen du PPV23, il est préconisé une vaccination unique par le PCV20 au moins 1 an après le dernier vaccin PPV23, puis revaccination avec le PPV23 tous les 5 ans selon les mêmes modalités que celles qui viennent d'être mentionnées en fonction des différentes catégories d'individus. Enfin, chez les personnes ayant été vaccinées par le passé avec le PCV13, il faut considérer une première revaccination avec le PPV23 après au moins 8 semaines, puis toujours avec le PPV23 tous les 5 ans chez les personnes à risque (1 seule fois après 5 ans chez les personnes avec co-morbidités, sauf en cas de co-morbidités graves, comme ci-dessus) et une revaccination unique avec le PPV23 au moins un an après le PCV13 chez les personnes âgées de plus de 65 ans en bonne santé. En ce qui concerne les personnes de plus de 85 ans, les données sont peu nombreuses et la vaccination doit être envisagée au cas par cas. Le lecteur intéressé peut consulter le rapport actualisé du CSS pour plus de détails (9).

Tableau II. Recommandations actualisées en 2022 par le Conseil Supérieur de la Santé pour la vaccination antipneumococcique

Statut vaccinal	Adultes 18-85 ans à risque accru	Adultes 50-85 ans avec comorbidité	Adultes 65-85 ans en bonne santé
Patients naïfs			
Primo-vaccination			
- Schéma préférentiel	Dose unique PCV20	Dose unique PCV20	Dose unique PCV20
- Schéma alternatif	PCV15 suivi de PPV23 après ≥ 8 semaines	PCV15 suivi de PPV23 après ≥ 8 semaines	PCV15 suivi de PPV23 après ≥ 1 année
Revaccination	PPV23 tous les 5 ans	PPV23 une seule fois après 5 ans (*)	Non recommandée
Patients déjà vaccinés			
Avec le PPV23	Dose unique PCV20 ≥ 1 année après PPV23	Dose unique PCV20 ≥ 1 année après PPV23	Dose unique PCV20 ≥ 1 année après PPV23
	Revaccination avec PPV23 tous les 5 ans	Revaccination une seule fois après 5 ans (*)	
Avec le PCV13	PPV23 ≥ 8 semaines après PCV13	PPV23 ≥ 8 semaines après PCV13	PPV23 ≥ 1 année après PCV13
	Puis PPV23 tous les 5 ans	Puis PPV23 une fois après 5 ans (*)	Revaccination non recommandée

(*) Éventuellement à répéter tous les 5 ans si comorbidité sous-jacente grave.

CONCLUSION

Apexxnar[®] est un vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique conjugué 20-valent qui cible un spectre plus large de sérotypes que le vaccin conjugué précédent 13-valent, le Prevenar 13[®]. L'objectif est d'offrir une immunisation plus complète contre les sérotypes les plus virulents de *S. pneumoniae* et, ainsi, de mieux protéger les personnes à risque, celles avec comorbidités ou encore celles âgées de plus de 65 ans. Apexxnar[®] présente la même tolérance et sécurité d'emploi que Prevenar 13[®]. Le vaccin PCV20 est maintenant recommandé comme premier choix en cas de primo-vaccination par le Conseil Supérieur de la Santé.

BIBLIOGRAPHIE

- World Health Organization. Pneumococcal disease. 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease> (dernier accès 3 novembre 2022).
- Demirdal T, Sen P, Emir B. Predictors of mortality in invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;**19**:927-44.
- Moutschen M. Prevenar 13[®], un vaccin conjugué anti-pneumococcique pour la prévention des infections à pneumocoque chez les adultes à risque. *Rev Med Liege* 2016;**71**:204-9.
- Bonnave C, Mertens D, Peetermans W, et al. Adult vaccination for pneumococcal disease: a comparison of the national guidelines in Europe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;**38**:785-91.
- Wyposz B, Fernandes J, Sultan A, et al. Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study. *Vaccine* 2022;**40**:4911-21.
- Deb A, Podmore B, Barnett R, et al. Pneumococcal vaccination coverage in individuals (16-59 years) with a newly diagnosed risk condition in Germany. *BMC Infect Dis* 2022;**22**:753.
- Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, et al. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg* 2022;**1**-9. doi: 10.1080/17843286.2022.2039865.
- Noguchi S, Yatera K, Muramatsu K, et al. Mortality changes for patients with pneumococcal pneumonia from 2012 to 2017 in Japan. *J Infect Chemother* 2022;**28**:1364-9.
- Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination antipneumococcique pour les adultes (révision 2022) : avis 9674. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9674-vaccination-antipneumococcique-adultes> (dernier accès 2 novembre 2022).
- Shirley M. 20-valent pneumococcal conjugate vaccine: a review of its use in adults. *Drugs* 2022;**82**:989-99.
- Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan)* 2022;**14**:5.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012;**87**:129-44.
- Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One* 2017;**12**:e0177985.
- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;**372**:1114-25.

15. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;**12**:e0169368.
16. Huang L, Wasserman M, Grant L, et al. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. *Vaccine* 2022;**40**:4700-8.
17. European Medicines Agency. Apexxnar (pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, 20-valent, adsorbed), 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/apexxnar-epar-medicine-overview_en.pdf (dernier accès 2 novembre 2022).
18. Thompson A, Lamberth E, Severs J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2019;**37**:6201-7.
19. Hurley D, Griffin C, Young M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. *Clin Infect Dis* 2021;**73**:e1489-e97.
20. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021;**39**:5428-35.
21. Cannon K, Elder C, Young M, et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2021;**39**:7494-502.
22. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, et al. Pivotal phase 3 randomized clinical trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 18 years. *Clin Infect Dis* 2022;**75**:390-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr. Scheen AJ, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.
Email : andre.scheen@chuliege.be