

LES VACCINS DE L'ADULTE :

UN PILIER SOUS-ESTIMÉ DE LA PRÉVENTION DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

MOUTSCHEN M (1)

RÉSUMÉ : Ce bref article est consacré aux vaccins dirigés contre cinq agents infectieux impliqués dans un accroissement du risque cardiovasculaire de l'adulte : COVID-19, influenza, pneumocoque, virus respiratoire syncytial et virus varicelle-zona. L'article est divisé en trois parties. Nous rappelons d'abord les mécanismes responsables des événements cardiovasculaires qui surviennent pendant et après les infections. Nous abordons ensuite les principes de la protection vaccinale en la matière. La troisième partie est consacrée à des études cliniques qui démontrent spécifiquement la protection cardiovasculaire conférée par les vaccins. Les vaccins dirigés contre les cinq agents infectieux cités plus haut devraient indiscutablement être considérés comme des éléments-clés de la prévention du risque cardiovasculaire.

MOTS-CLÉS : Infection - Maladie cardiovasculaire - Prévention - Vaccination

VACCINES IN ADULTS : AN UNDERESTIMATED PILLAR OF CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION

SUMMARY : This brief article focuses on vaccines targeted against five infectious agents that are linked to an increased cardiovascular risk in adults: COVID-19, influenza, pneumococcus, respiratory syncytial virus, and varicella-zoster virus. The article is divided into three parts. Firstly, it outlines the mechanisms responsible for cardiovascular events that occur during and after infections. Secondly, it discusses the principles of vaccine protection in this context. The third part is dedicated to clinical studies that specifically demonstrate the cardiovascular protection afforded by the vaccines. Vaccines targeting the five aforementioned infectious agents should undoubtedly be considered key elements in the prevention of cardiovascular risk.

KEYWORDS : Infection - Cardiovascular disease - Prevention - Vaccines

INTRODUCTION

Les vaccins jouent un rôle fondamental en médecine préventive. Leur fonction première est de réduire l'incidence des maladies infectieuses et d'en atténuer la sévérité chez les sujets infectés. Les vaccins contre la COVID-19 ont permis de sauver plus de 1,4 millions de vies en Europe (1). Ces chiffres impressionnants font écho aux victoires passées des vaccins contre la variole, la polio ou la rougeole. Étonnamment pourtant, l'hésitation vaccinale reste grande, voire même plus élevée qu'avant la pandémie. L'actualité nous le rappelle avec l'actuelle épidémie de rougeole en Europe, en grande partie liée à une couverture vaccinale insuffisante (2).

Le but de cet article n'est pas de revenir sur la protection que confèrent les vaccins vis-à-vis des complications infectieuses aiguës (telles que pneumonie ou sepsis). Il nous a paru plus intéressant de contribuer à ce numéro consacré à la médecine préventive en abordant un rôle moins connu des vaccins : la prévention des conséquences indirectes des phénomènes infectieux et susceptibles de se produire à distance de ces derniers. On pense évidemment aux cancers induits par le virus de l'hépatite B (HBV) et par certains papillomavirus (HPV) et à l'impact majeur de la vaccination sur leur prévention [pour

revue voir (3, 4)]. C'est toutefois aux complications cardiovasculaires (CV) des infections et à leur prévention par la vaccination que cet article sera consacré. Nous traiterons donc essentiellement des vaccinations dites de l'adulte et dirigées contre des virus (influenza, COVID-19, virus respiratoire syncytial (VRS), zona) et contre des bactéries (*Streptococcus pneumoniae*). Nous recommandons au lecteur d'autres articles de revue récents consacrés à ce sujet (5, 6).

LIENS ENTRE INFECTIONS ET ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES

Les infections sont associées à un état d'hypercoagulabilité et à une activation endothéliale, deux des piliers de la triade de Virchow (stase sanguine, altération de la paroi vasculaire et hypercoagulabilité). L'hyperthermie et les modifications hémodynamiques associées à l'état infectieux entraînent, par ailleurs, une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde et du cerveau, favorisant ainsi les phénomènes ischémiques. Ce lien est connu depuis plus de cinquante ans (7), mais a fait l'objet d'un immense regain d'intérêt et de multiples études cliniques et fondamentales à l'occasion de la pandémie à COVID-19 (8) [pour revue voir (9)]. Un élément central dans l'événement CV aigu est la déstabilisation de la plaque d'athérosclérose [pour revue voir (10)]. L'activation des macrophages de la plaque athérosclérotique est une des causes les plus fréquemment invoquées pour une telle déstabilisation (11), qu'elle soit liée

(1) Médecine Interne Générale et Immunologie Clinique, CHU Liège - ULiège, Belgique.

à une exposition à des facteurs circulants (cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 β et l'IL-6) ou à des signatures moléculaires d'origine microbienne («pathogen associated molecular patterns»). Dans certains cas, les macrophages de la plaque peuvent même être directement infectés. C'est par exemple le cas dans la COVID-19 : Eberhardt et coll. ont montré que le SARS-CoV-2 présente un tropisme particulier pour les macrophages de la plaque ainsi que pour des macrophages primaires s'ils sont chargés de lipides. Ces auteurs ont également montré que cette infection directe occasionnait une activation puissante des macrophages susceptible de déstabiliser la plaque (12). Un tel tropisme explique, en partie, l'incidence très élevée des événements CV (notamment accidents vasculaires cérébraux ischémiques et infarctus du myocarde) associée à la COVID-19. Il est, par ailleurs, fondamental de signaler que ce risque accru n'est pas limité à la phase aiguë de l'infection, mais perdure plusieurs mois après la guérison de cette dernière. Xie et coll. ont étudié une cohorte de plus de 150.000 vétérans américains qui ont survécu plus de 30 jours à une infection à SARS-CoV-2 (13). Par rapport à des cohortes contrôles, le risque d'événements CV restait très significativement accru jusqu'à un an après l'infection.

Il est clair que la COVID-19 a entraîné un biais de publication (14) mais que le lien entre infection et coagulopathie existe aussi avec d'autres infections virales comme l'influenza. Ainsi, dans une étude espagnole portant sur plus de deux millions d'individus âgés de plus de 50 ans, Muñoz-Quiles et coll. ont montré que le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique quadruplait dans les deux semaines suivant une infection à virus influenza et restait deux fois plus élevé jusqu'à quatre mois après l'infection (15). Des données semblables existent pour d'autres virus respiratoires comme le virus respiratoire syncytial (RSV). Dans une étude transversale portant sur plus de 6.000 patients américains de plus de 50 ans hospitalisés pour infection à RSV, Woodruff et coll. ont montré que près d'un quart avait développé un épisode cardiaque aigu (16). Le virus varicelle zona (VZV) est également associé à un risque CV accru, tout particulièrement d'AVC. Une méta-analyse portant sur 27 études analysant la relation entre zona et AVC concluait à un risque relatif de 1,80 dans les deux semaines après un zona, restant significatif à 1,27 jusqu'à un an après l'épisode (17).

Les infections à pneumocoques sont aussi associées à un risque CV accru. Dès 2007, Musher et coll. avaient montré que près de 20 % des patients hospitalisés pour pneumonie à

pneumocoque avaient développé un événement CV aigu (infarctus, fibrillation ou insuffisance ventriculaire gauche) (18). D'autres études plus récentes ont confirmé cette association [pour revue voir (19)]. L'impact majeur des infections invasives à pneumocoques sur le myocarde pourrait être attribué à certaines toxines, comme la pneumolysine. Dans un élégant modèle murin, Alhamdi et coll. ont pu démontrer et élucider les mécanismes de virulence de la pneumolysine pour la fonction myocardique (20). Cette virulence dépend étroitement de la capacité de cette toxine à former des pores au niveau des membranes cytoplasmiques. Ces pores entraînent un influx calcique majeur et une dépolarisation du cardiomyocyte avec les conséquences que l'on imagine en termes de perte de contractilité et de troubles du rythme.

BASES THÉORIQUES POUR UNE PROTECTION DES VACCINS VIS-À-VIS DES COMPLICATIONS CV DES INFECTIONS

La réaction inflammatoire joue un rôle central dans les événements CV provoqués par les infections. Elle dépend largement de l'intensité et de la durée de l'exposition de l'immunité naturelle aux signatures moléculaires des agents pathogènes. Sur ce plan, les vaccins ont indiscutablement un effet protecteur puisque la vaccination est toujours associée à des charges microbiennes plus faibles et à une clairance plus rapide des pathogènes.

Il faut toutefois prendre en considération le fait que l'immunité naturelle (et notamment les macrophages) peut aussi être recrutée par la réponse adaptative qui se met en place contre l'agent infectieux. Une fois complexés aux antigènes microbiens, les anticorps ont notamment la capacité de stimuler certains récepteurs Fc γ R des macrophages et de favoriser leur activation. Dans certaines conditions, l'apparition des anticorps peut donc amplifier les manifestations inflammatoires, un effet parfois appelé «antibody dependent disease enhancement». Ce phénomène, qui rappelle le concept ancien de zone d'équivalence dans l'hypersensibilité de type 3, a été rapporté dans de nombreuses infections dont la COVID-19 (21). Bien que souvent évoqué par les opposants à la vaccination, ce phénomène n'a toutefois jamais été observé avec les vaccins dont nous parlons dans cet article. Dans une étude prospective portant sur plus de 1.000 patients hospitalisés pour COVID-19, on notait, comme attendu, une mortalité plus grande chez les patients dont les marqueurs

inflammatoires à l'admission (IL-6, CRP) étaient plus élevés. De façon très intéressante, les patients avec des titres élevés d'anticorps anti-spike avaient des niveaux d'inflammation plus faible et un meilleur pronostic. La plupart de ces derniers étaient vaccinés (22). Ces observations sont tout à fait attendues puisque la vaccination préalable permet d'aborder l'infection avec un titre élevé d'anticorps neutralisants au T0. La concentration des complexes immuns et leur demi-vie est donc réduite par rapport à ce qui se produit lors de la génération de la réponse humorale chez un sujet non vacciné.

EFFICACITÉ DE LA VACCINATION DANS LES ESSAIS CLINIQUES ET LES ÉTUDES OBSERVATIONNELLES

COVID-19

Deux études de grande envergure ont analysé l'impact de la vaccination sur les complications CV de la COVID-19. Kim et coll. ont inclus 231.037 patients avec COVID-19 dans une cohorte rétrospective (23). Parmi ceux-ci, on comptait 27 % de non-vaccinés et 73 % de vaccinés. Les vaccinés étaient plus âgés et atteints de plus de comorbidités que les non-vaccinés. Les critères d'évaluation étaient la survenue d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC ischémique dans une période de 30 à 120 jours après le diagnostic de COVID-19. Malgré la présence de plus de facteurs de risque préalables chez les vaccinés, la vaccination a très significativement réduit le risque d'infarctus du myocarde (rapport de risque ajusté de 0,48; intervalle de confiance [IC] à 95 % 0,25-0,94) et d'AVC ischémique (rapport de risque ajusté de 0,40; IC 95 % 0,26-0,63) (21).

Dans une étude américaine basée sur la National COVID Cohort Collaborative (N3C), Jiang et coll. ont inclus près de deux millions de patients dont 10 % de vaccinés, 1 % de partiellement vaccinés et 89 % de non-vaccinés (24). Le critère d'évaluation composite était la survenue d'un «Major Adverse Cardiovascular Event» (MACE : AVC non ischémique non fatal ou infarctus du myocarde non fatal ou décès CV) de 0 à 180 jours après le diagnostic de COVID-19. Comme dans l'étude précédente, la vaccination s'est révélée protectrice avec un rapport de risque ajusté de 0,59 (IC 95 % 0,55-0,63) (24).

INFLUENZA

De nombreuses études ont testé la réduction du risque CV par la vaccination contre l'influenza. L'étude FLUVACS a évalué pros-

pectivement le bénéfice de la vaccination antigrippale sur l'incidence de critères composites de morbidité cardiaque chez des patients avec nécrose myocardique aiguë (< 72 heures) ou devant subir une revascularisation coronarienne percutanée. Un suivi d'un an a été effectué pour évaluer la persistance de ces bénéfices après la saison hivernale. En intention de traiter, le risque de décès CV à un an était très significativement plus bas chez les vaccinés que chez les non-vaccinés (6 *versus* 17 %, $p < 0,002$) (25). L'étude européenne IAVI a enrôlé plus de 2.500 patients avec infarctus du myocarde aigu. Comme dans l'étude FLUVACS, le risque de décès CV était significativement plus bas chez les vaccinés que chez les non-vaccinés (2,7 *versus* 4,5 %, $p = 0,014$) (26). Citons, enfin, une méta-analyse, reprenant quatre études randomisées et douze études observationnelles (plus de 230.000 patients à haut risque CV), qui a démontré une réduction du risque de mortalité CV chez les vaccinés par rapport aux non-vaccinés (risque relatif 0,82; IC 95 % 0,80-0,84, $p < 0,001$) (27).

Ces données très solides rappellent l'importance de respecter les recommandations du Conseil Supérieur de la Santé (CSS) : vacciner contre la grippe saisonnière dès la mi-octobre toutes les personnes de plus de six mois présentant une affection cardiaque même stabilisée (à l'exception de l'hypertension isolée). Alors que la couverture vaccinale de ce groupe à risque reste insuffisante (de l'ordre de 40 % en moyenne pour l'Union Européenne), il est important de rappeler que la vaccination contre la grippe chez les patients à risque CV est essentielle non pas parce que ces derniers auraient une immunité déficiente, mais à cause des conséquences CV à court et moyen termes de l'influenza. La nuance est subtile, mais d'une grande importance pour convaincre les patients qui ont souvent tendance à «faire confiance à leurs défenses naturelles».

PNEUMOCOQUE

Bien que les infections à pneumocoques soient associées à un risque CV important, notamment en raison du tropisme cardiaque de toxines bactériennes comme la pneumolysine, peu d'études ont spécifiquement évalué la protection conférée par la vaccination en la matière. Ceci est, en grande partie, lié à l'existence de deux types de vaccins, polysaccharidiques (PPV) d'une part, et conjugués (PCV) d'autre part, et à l'implémentation relativement récente de schémas associant les deux types chez les adultes à risque. L'existence de nombreux sérotypes de pneumocoques non couverts par les

vaccins disponibles rend aussi plus complexe l'évaluation de la protection conférée. C'est le cas notamment du sérotype 9n associé à une morbidité CV accrue (28) et qui ne fait pas, pour l'instant, partie des vaccins conjugués disponibles. Nous renvoyons le lecteur à un article récent de la revue qui est consacré à ces schémas (29).

Dans une méta-analyse publiée en 2020 et portant sur cinq études observationnelles (plus de 160.000 patients), Marques Antunes et coll. concluaient à une réduction de mortalité de 22 % chez des patients vaccinés à haut risque CV (30). D'autres études plus anciennes aboutissaient aux mêmes conclusions, mais évaluaient l'impact de la double vaccination influenza-pneumocoque (PPV) (31).

Malgré le peu d'études randomisées disponibles et la faible couverture sérotypique des vaccins anti-pneumococciques disponibles, il est impérieux de proposer le schéma vaccinal PCV+PPV à tous les patients présentant des facteurs de risque CV. L'avenir de la vaccination contre ce pathogène majeur repose probablement sur le développement de vaccins dirigés non pas contre les polysaccharides, mais contre des protéines de surface, d'autant plus qu'elles constituent des facteurs de virulence CV comme la pneumolysine (32).

VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (RSV)

Deux vaccins sont disponibles en Belgique (Abrysvo® de Pfizer et Arexvy® de GlaxoSmithKline). Tous deux sont des vaccins protéiques dirigés contre une protéine de fusion : la glycoprotéine stabilisée dans une conformation pré-fusionnelle. Ces deux vaccins ont montré une excellente efficacité dans les études de phase 3 qui ont amené à leur enregistrement, y compris chez des sujets avec comorbidité CV. À ce stade, seuls des critères d'évaluation respiratoires ont été considérés. Ainsi, l'efficacité du vaccin de GlaxoSmithKline était de 92 % sur la prévention d'infections respiratoires à RSV chez des sujets avec comorbidité CV préalable (33). Au vu de l'impact majeur des infections à RSV sur la survenue d'événements CV (16), il est probable que des études futures démontreront le bénéfice spécifique des vaccins anti-RSV sur la survenue de tels événements.

VARICELLE-ZONA

Comme on l'a déjà mentionné, la survenue d'un zona est associée à un risque accru d'événements CV à long terme, notamment en raison du tropisme vasculaire du VZV et de la vasculopa-

thie liée au réveil de l'infection latente [pour revue voir (34)]. Depuis 2021, la Belgique dispose d'un vaccin recombinant dirigé contre le zona (Shingrix®). Ce vaccin s'est révélé très efficace sur la prévention du zona et de la neuropathie post-zostérienne tant dans les études pivotales (35) (efficacité vaccinale de l'ordre de 90 %) qu'en vie réelle (efficacité qui reste supérieure à 70 % après quatre ans) (36). Une étude américaine de cohorte utilisant la base de données TriNetX a suivi plus de 7.000 patients pendant trois ans. La vaccination par le vaccin recombinant était associée à une réduction du risque d'infarctus du myocarde (RR ajusté 0,73; IC 95 % 0,55-0,96) et de décès (RR ajusté 0,70; IC 95 % 0,57-0,88). La réduction du risque d'AVC ischémique n'était toutefois pas significative.

CONCLUSION

Les infections aiguës jouent un rôle majeur dans la survenue d'événements CV (troubles du rythme, angor, infarctus du myocarde, AVC ischémiques) à court, moyen et long termes. Nous disposons de vaccins efficaces contre cinq agents infectieux pour lesquels ce rôle a été bien établi. Ces vaccins sont sûrs, ne sont en aucun cas associés à un risque CV accru (24, 37) et permettent, au contraire, de réduire très significativement le risque CV associé aux infections.

Les biais cognitifs jouent un grand rôle dans l'hésitation vaccinale (38). Un de ces biais est la tendance à surévaluer l'efficacité de ses défenses immunitaires « naturelles » et à les considérer comme « meilleures » que la protection que pourrait conférer un vaccin. Il est donc important de rappeler qu'une interaction prolongée entre le système immunitaire et un agent infectieux induit des phénomènes inflammatoires en partie responsables des manifestations CV dont on parle ici. Comme aurait pu l'écrire Sun Tzu dans son « Art de la Guerre », débiter le conflit avec l'avantage majeur que confère la vaccination permet une résolution rapide du phénomène infectieux et moins d'inflammation collatérale.

La vaccination des sujets à risque CV accru est donc tout aussi essentielle que les mesures « hygiéno-diététiques » et la prescription de statines ou d'antihypertenseurs. Enfin, la prise en considération de cette réduction du risque CV et de ses séquelles irréversibles devrait permettre une évaluation pharmacoéconomique plus réaliste des vaccins et une amélioration de leur remboursement chez les sujets à risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. The WHO European Respiratory Surveillance Network. Estimated number of lives directly saved by COVID-19 vaccination programs in the WHO European Region, December 2020 to March 2023 [Internet]. 2024 [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.01.12.24301206>
2. Parums DV. A review of the resurgence of measles, a vaccine-preventable disease, as current concerns contrast with past hopes for measles elimination. *Med Sci Monit Int* 2024;**30**:e944436.
3. Vallet-Pichard A, Pol S. Review article: immunisation against hepatitis B virus infection and the prevention of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;**53**:1166-82.
4. Hernández-Silva CD, Ramírez de Arellano A, Pereira-Suárez AL, Ramírez-López IG. HPV and cervical cancer: molecular and immunological aspects, epidemiology and effect of vaccination in latin american women. *Viruses* 2024;**16**:327.
5. García-Zamora S, Pulido L. Vaccines in cardiology, an under-utilized strategy to reduce the residual cardiovascular risk. *Arch Peru Cardiol Cirugia Cardiovasc* 2024;**5**:29-39.
6. Rademacher J, Therre M, Hinze CA, et al. Association of respiratory infections and the impact of vaccinations on cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol* 2024;zwae016.
7. Linder M, Müller-Berghaus G, Lasch HG, Gagel C. Virus infection and blood coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 1970;**23**:1-11.
8. Haeck G, Ancion A, Marechal P, et al. COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):226-32.
9. Iba T, Levy JH, Maier CL, et al. Four years into the pandemic, managing COVID-19 patients with acute coagulopathy: what have we learned ? *J Thromb Haemost* 2024;**S1538-7836 (24)** 00115-6.
10. Lee YJ, Park G, Lee SG, et al. Predictive value of plaque characteristics for identification of lesions causing ischemia. *Int J Cardiol* 2024;**406**:132097.
11. Gianopoulos I, Daskalopoulou SS. Macrophage profiling in atherosclerosis: understanding the unstable plaque. *Basic Res Cardiol* 2024;**119**:35-56.
12. Eberhardt N, Noval MG, Kaur R, et al. SARS-CoV-2 infection triggers pro-atherogenic inflammatory responses in human coronary vessels. *Nat Cardiovasc Res* 2023;**2**:899-916.
13. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 2022;**28**:583-90.
14. Peters P, Sprynger M, Lancellotti P, Oury C. Coagulopathies, risque thrombotique et anticoagulation dans la COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):86-93.
15. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Urchueguía A, et al. Risk of cardiovascular events after influenza: a population-based self controlled case series study, Spain 2011-2018. *J Infect Dis* 2024;jiae070.
16. Woodruff RC, Melgar M, Pham H, et al. Acute cardiac events in hospitalized older adults with respiratory syncytial virus infection. *JAMA Intern Med* 2024;e240212.
17. Lu P, Cui L, Zhang X. Stroke risk after varicella-zoster virus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurovirol* 2023;**29**:449-59.
18. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2007;**45**:158-65.
19. Anderson R, Feldman C. The global burden of community-acquired pneumonia in adults, encompassing invasive pneumococcal disease and the prevalence of its associated cardiovascular events, with a focus on pneumolysin and macrolide antibiotics in pathogenesis and therapy. *Int J Mol Sci* 2023;**24**:11038.
20. Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, et al. Circulating pneumolysin is a potent inducer of cardiac injury during pneumococcal infection. *PLoS Pathog* 2015;**11**:e1004836.
21. Junqueira C, Crespo Â, Ranjbar S, et al. FcyR-mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation. *Nature* 2022;**606**:576-84.
22. Mink S, Drexel H, Leihner A, et al. Interplay of inflammatory markers and anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 mortality: A prospective cohort study. *Int J Infect Dis* 2024;**143**:107016.
23. Kim YE, Huh K, Park YJ, et al. Association between vaccination and acute myocardial infarction and ischemic stroke after COVID-19 infection. *JAMA* 2022;**328**:887-9.
24. Jiang J, Chan L, Kauffman J, et al. Impact of vaccination on major adverse cardiovascular events in patients with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2023;**81**:928-30.
25. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. FLU vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;**25**:25-31.
26. Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation* 2021;**144**:1476-84.
27. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, et al. Effects of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;**10**:e019636.
28. Africano HF, Serrano-Mayorga CC, Ramirez-Valbuena PC, et al. Major adverse cardiovascular events during invasive pneumococcal disease are serotype dependent. *Clin Infect Dis* 2021;**72**:e711-9.
29. Scheen AJ, Louis R, Lancellotti P, et al. Vaccination antipneumococcique dans les groupes à risque avec comorbidités : recommandations du Conseil Supérieur de la Santé et critères de remboursement. *Rev Med Liege* 2023;**78**:665-73.
30. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021;**7**:97-106.
31. Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;**51**:1007-16.
32. Aceil J, Avci FY. Pneumococcal surface proteins as virulence factors, immunogens, and conserved vaccine targets. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;**12**:832254.
33. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine is efficacious in older adults with underlying medical conditions. *Clin Infect Dis* 2024;**78**:202-9.
34. Yamaoka-Tojo M, Tojo T. Herpes Zoster and cardiovascular disease: exploring associations and preventive measures through vaccination. *Vaccines* 2024;**12**:252.
35. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;**375**:1019-32.
36. Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, et al. Effectiveness of recombinant Zoster vaccine against Herpes Zoster in a real-world setting. *Ann Intern Med* 2024;**177**:189-95.
37. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;**351**:2611-8.
38. Azarpanah H, Farhadloo M, Vahidov R, Pilote L. Vaccine hesitancy: evidence from an adverse events following immunization database, and the role of cognitive biases. *BMC Public Health* 2021;**21**:1686.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Pr Moutschen M, Médecine Interne Générale et Immunologie
clinique, CHU Liège - ULiège, Belgique.
Email : mmoutschen@chuliege.be