



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Vaccination de l'adulte : données générales, actualités et perspectives



Adult immunisation: General points, hot topics and perspectives

P. Loubet^{a,*}, O. Launay^b

^a IAME, UMR 1137, Inserm, service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, 75018 Paris, France

^b Inserm, CIC 1417, F-CRIN I-REIVAC, fédération d'infectiologie, hôpital Cochin, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, AP-HP, 75679 Paris cedex 14, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 15 février 2017

Mots clés :

Vaccination

Adultes

Immunodéprimés

R É S U M É

La vaccination de l'adulte immunocompétent consiste principalement à réaliser les rappels du calendrier vaccinal contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche. De plus, à partir de 65 ans, deux vaccins sont recommandés : le vaccin antigrippal à réaliser de manière annuelle et le vaccin contre le zona entre 64 et 75 ans. Certaines pathologies chroniques peuvent nécessiter à tout âge la réalisation des vaccins anti-pneumococcique et antigrippal. Les adultes immunodéprimés, en raison du risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes, sont particulièrement concernés par la vaccination. La problématique dans cette population est double, elle concerne le risque de maladie vaccinale avec les vaccins vivants atténués, d'une part, et la diminution de l'immunogénicité ainsi que de l'efficacité de la vaccination, d'autre part. En fonction du type d'immunodépression, les vaccins recommandés ainsi que les schémas de vaccination diffèrent. La vaccination de l'entourage et des personnels soignants est un point important de la prise en charge vaccinale de ces patients. Les perspectives actuelles en vaccinologie concernent le développement de vaccins contre les infections associées aux soins (*Clostridium difficile* et *Staphylococcus aureus* notamment), la stratégie de vaccination pendant la grossesse pour protéger le nouveau-né (virus respiratoire syncytial, streptocoque du groupe B) et le développement de nouveaux adjuvants et de nouvelles voies d'immunisation. Avec la baisse globale des couvertures vaccinales et l'augmentation de la défiance envers la vaccination, la problématique de l'hésitation vaccinale est également un sujet d'actualité. Les raisons de cette remise en cause du bien-fondé de la vaccination ainsi que les solutions à y apporter sont des questions capitales.

© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Vaccination in immunocompetent adult mainly concerns booster vaccination against diphtheria, tetanus, polio and pertussis. Some chronic diseases may also require the achievement of pneumococcal and influenza vaccines. In addition, from the age of 65, annual influenza vaccination as well as one dose of a live attenuated shingles vaccine between 64 and 75 years are recommended. Immunocompromised adults, due to the increased risk of serious infections responsible of significant morbidity and mortality, are particularly concerned by vaccination. Main issues in this population are the decreased immunogenicity and efficacy of vaccination and the risk of infection with live attenuated vaccines and. Depending on the type of immunosuppression, the recommended vaccines and vaccination schemes differ. Vaccination of healthy persons caring or residing with immunocompromised patients is an important point in the vaccine strategy. The current perspectives in vaccinology concern the development of vaccines against health-care associated infections (*Clostridium difficile* and *Staphylococcus aureus* in particular), the strategy of vaccination during pregnancy to protect new-borns (respiratory syncytial virus, group B streptococcus) and the development of new adjuvants and new routes of immunization. With the overall decline in

Keywords:

Immunisation

Adult

Immunocompromised

* Auteur correspondant. Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Bichat-Claude-Bernard, 46, rue Huchard, 75018 Paris, France. Adresses e-mail : paul.loubet@aphp.fr (P. Loubet), odile.launay@aphp.fr (O. Launay).

immunization coverage and increasing distrust of vaccination, the problem of vaccine hesitancy is also a hot topic. The reasons for doubt in the vaccine usefulness and the solutions to be applied are also crucial issues.

© 2017 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La vaccination est un moyen efficace de protection individuelle et collective contre un grand nombre de maladies infectieuses. Si la réalisation de la majorité des vaccins du calendrier vaccinal s'effectue au cours de l'enfance, la vaccination concerne également les adultes du fait de rappels ou de vaccins spécifiquement recommandés en fonction de l'âge, de la présence de comorbidités ou du statut immunitaire. Deux grandes problématiques se posent actuellement. La première est la protection insuffisante de certaines populations, due, d'une part, à une impossibilité de vaccination en raison de l'âge (nourrissons) ou du système immunitaire (vaccins vivants chez les personnes immunodéprimées) et, d'autre part, à l'immunogénicité et l'efficacité insuffisantes en raison des vaccins disponibles et/ou de la réponse immunitaires de certaines populations concernées (personne âgées, immunodéprimées en particulier). La seconde est liée à une baisse constante de la couverture vaccinale pour certains vaccins dans de nombreux pays dont la France traduisant une réticence générale envers la vaccination. Les études actuelles dans le domaine de la vaccinologie portent essentiellement sur l'amélioration de l'immunogénicité de vaccins déjà existants, sur le développement de nouveaux vaccins, en particulier contre de nouveaux pathogènes et sur les moyens de redonner confiance dans la vaccination.

Dans cette mise au point, nous commencerons par rappeler les recommandations vaccinales actuelles pour l'adulte immunocompétent et immunodéprimé avant de traiter des perspectives vaccinales en abordant une sélection de vaccins en cours de développement ; enfin nous terminerons par la problématique de l'hésitation vaccinale.

2. Vaccination de l'adulte immunocompétent

Le calendrier vaccinal de l'adulte a été simplifié en France en 2013. Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a proposé un nouveau calendrier vaccinal prévoyant des rappels de vaccination à âge fixe chez les adultes (25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les 10 ans) dont le but est de n'administrer que le nombre d'injections nécessaires à une bonne protection, d'améliorer l'acceptabilité des vaccinations et de faciliter le suivi du calendrier vaccinal [1]. L'objectif de la révision de l'âge des rappels de l'adulte était à la fois de limiter le nombre d'administrations et de favoriser ces rappels par un calendrier plus facile à mémoriser que le calendrier précédent qui comportait des rappels décennaux. Les vaccins disponibles chez l'adulte immunocompétent en 2017 en France figurent sur le [Tableau 1](#).

2.1. Rappel diphtérie tétanos poliomyélite (dTP)

En ce qui concerne la diphtérie, en l'absence d'entretien de l'immunité par des rappels chez l'adulte, les études pratiquées avant 2004 suggèrent que la majorité des adultes âgés de plus de 50 ans n'était plus immunisée contre cette infection. L'épidémie survenue dans les pays de l'Est européen dans les années 1990, où une souche toxigène de *Corynebacterium diphtheriae* exprimant la toxine a largement circulé provoquant de nombreux cas

de diphtérie chez des sujets non ou mal vaccinés, notamment de nombreux adultes, a incité à une revaccination des adultes par un vaccin comportant une valence diphtérique (dTPolio). Les études réalisées depuis ont montré une diminution très lente du titre des anticorps antidiphtériques, avec une demi-vie comprise entre 19 et 25 ans, permettant le rappel tous les 20 ans [2,3].

En ce qui concerne le tétanos, les études montrent que chez les sujets bien immunisés dans l'enfance, la mémoire immunitaire persiste pendant plusieurs dizaines d'années ce qui permet de passer à des rappels tous les 20 ans jusqu'à 65 ans [2–5].

Pour la poliomyélite, la primo-vaccination assure une bonne immunité. Une bonne couverture vaccinale des enfants est une véritable « barrière » à l'implantation d'éventuelles souches d'importation. De nombreux auteurs considèrent qu'il n'est même pas nécessaire de pratiquer d'injection de rappel chez l'adulte. Toutes les études effectuées sur les vaccins combinés comportant les trois valences polio permettent d'obtenir un effet de rappel et un taux d'anticorps considéré comme protecteur chez 95 à 100 % des personnes vaccinées. De plus, le risque d'exposition est pratiquement nul en France du fait du très haut niveau d'immunité de groupe entretenu par la pratique large et régulière de la vaccination par le vaccin polio injectable. Toutefois, les phénomènes d'immigration des dernières années et la persistance de foyers de poliomyélite dans le monde, justifient de maintenir ces rappels à l'âge adulte jusqu'à l'éradication de la maladie.

En tenant compte de données de protection conférée par les vaccins exposés ci-dessus, il est apparu qu'un espacement de 20 ans des rappels dTP de l'adulte était raisonnable jusqu'à l'âge de 65 ans. Après 65 ans, du fait de l'immunosénescence, l'intervalle des rappels a été maintenu à 10 ans.

Il faut souligner que, dans le cadre de la prévention de la coqueluche chez les petits nourrissons, le rappel dTP effectué à l'âge de 25 ans comportera la valence coqueluche chez les adultes n'ayant pas reçu de vaccin coquelucheux dans les 5 ans précédents.

En résumé, les rappels de l'adulte sont recommandés aux âges fixes de 25 ans, 45 ans, 65 ans puis tous les dix ans en utilisant un vaccin combiné diphtérique à dose réduite d'anatoxine diphtérique et poliomyélitique (dTPolio). À l'âge de 25 ans, un vaccin associant la valence coqueluche à dose réduite (ca) sera utilisé sauf en cas de vaccination contre la coqueluche au cours des cinq dernières années (dTcaPolio).

2.2. Coqueluche

Malgré de nombreuses demandes auprès des industriels le produisant, le vaccin monovalent coqueluche n'existe pas. La vaccination contre la coqueluche repose donc sur le vaccin quadrivalent à dose réduite d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca), dTcaPolio, recommandé, on vient de le voir chez l'adulte âgé de 25 ans (avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 39 ans inclus), ainsi que dans les situations suivantes :

- dans certains contextes professionnels (personnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes [EHPAD], personnels des maternités et des services de pédiatries, étudiants des

Tableau 1
Vaccins disponibles chez l'adulte immunocompétent en 2017 en France (hors vaccins des voyageurs).

	Type de vaccin	Schéma de vaccination	Populations visées
dTP	Inactivé	Une dose de rappel à 25, 45, 65 ans puis tous les dix ans	Tout le monde
Grippe (trivalent)	Inactivé	Une injection annuelle avant début de circulation du virus	Cf. Tableau 2
Hépatite B	Inactivé	J0, M1, M6 avec contrôle réponse vaccinale à un mois dernière dose et possibilité d'ajout de dose si réponse insuffisante	Personnes nées, ayant résidé ou étant amenées à résider dans des pays ou zones à risque d'exposition au VHB Entourage d'une personne présentant une infection à VHB (famille vivant sous le même toit) Partenaires sexuels d'une personne présentant une infection à VHB Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe, etc.) Usagers de drogues par voie intraveineuse ou intra-nasale Personnes qui séjournent ou ont séjourné en milieu carcéral Personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou avec une IST en cours ou récente Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires différents Adultes accueillis dans les institutions psychiatriques Personnes adeptes du tatouage avec effraction cutanée ou du piercing (à l'exception du perçage d'oreille) Professionnels de santé ou en contact avec liquide biologique
Coqueluche	Inactivé	Une dose de dTcaP	Tout le monde à l'âge de 25 ans Futurs parents et entourage proche nouveau-né (cocooning) Professionnels de santé
Pneumocoque	Inactivé	Une injection de PNEUMO 23 [®] . Pas de rappel Schéma combiné PREVENAR 13 [®] + PNEUMO 23 [®] (au moins huit semaines plus tard) chez les porteurs d'implants cochléaires ou d'une brèche ostéoméningée	Cardiopathie cyanogène, insuffisance cardiaque Insuffisance respiratoire chronique, BPCO, emphysème Asthme sévère sous traitement continu Insuffisance rénale Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non Diabète non équilibré par le simple régime
ROR	Vivant atténué	Une dose de ROR	Toutes les personnes nées depuis 1980 n'ayant eu qu'une seule dose de ROR quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies
Zona	Vivant atténué	Une dose de Zostavax [®] . Pas de rappel	Personnes âgées de 65 à 74 ans révolus

filères médicales ou paramédicales et personnels chargés de la petite enfance) ;

- dans le cadre de la stratégie dite du « cocooning ». Cette stratégie vise à protéger des coqueluches graves les nourrissons de moins de 6 mois qui sont habituellement contaminés par une personne de l'entourage proche. Les personnes concernées sont : les adultes ayant un projet parental, la fratrie, le père, les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le nourrisson au cours de ses six premiers mois de vie (nourrice, baby-sitter, grands-parents, etc.) à vacciner de préférence avant l'accouchement, ainsi que la mère à vacciner après l'accouchement, idéalement avant la sortie de la maternité, même si elle allaite.

En France, la vaccination contre la coqueluche n'est actuellement pas recommandée chez la femme enceinte, à l'inverse de nombreux pays (États-Unis, Canada, Australie, UK, Belgique, Finlande...) qui ont adopté la stratégie d'administrer le rappel chez la mère pendant la grossesse afin de permettre un passage des anticorps maternels au fœtus par voie transplacentaire. Des études récentes montrent :

- un faible taux d'anticorps chez les femmes enceintes non vaccinées pendant la grossesse et à l'inverse un taux élevé chez celles qui le sont ;
- une corrélation forte entre les taux d'anticorps chez la mère et chez le nourrisson [6,7] ;
- une protection des nouveau-nés jusqu'à leur première dose de vaccin anticoquelucheux [8] avec cependant une interférence

entre les anticorps maternels et la montée des anticorps après vaccination du nourrisson [9,10].

2.3. Rougeole-oreillon-rubéole (ROR)

Il est important de rappeler qu'une épidémie de rougeole ayant fait plus de 22 000 cas a eu lieu en France entre janvier 2008 et mai 2012. Lors de celle-ci, l'incidence la plus élevée a été observée chez les enfants de moins de un an, et plus de 50% des cas ont été déclarés chez de jeunes adultes. Près de 5000 patients ont été hospitalisés, dont 1023 atteints de pneumonie et 27 d'encéphalite/myélite et 10 patients sont décédés. Cette épidémie de grande ampleur ainsi que d'autres plus localisées ces dernières années ont été possibles du fait d'une couverture vaccinale insuffisante, hétérogène, ayant abouti à la constitution progressive d'un réservoir de sujets réceptifs permettant la circulation du virus. Les résultats de l'enquête nationale de séroprévalence réalisée par l'Institut de veille sanitaire en 2009–2010 confirment cette situation en estimant que 8 % des personnes âgées de 6 à 29 ans ne sont pas immunisées contre la rougeole, soit environ 1,5 millions de personnes réceptives en France [11]. Si la couverture avec deux doses de vaccin a augmenté pour les enfants, améliorer celle des jeunes adultes demeure un objectif majeur pour éliminer la maladie et, en particulier, pour pouvoir protéger les populations vulnérables ne pouvant être vaccinées (enfants de moins d'un an, patients immunodéprimés, femmes enceintes) [12].

Cette vaccination s'est mise en place progressivement et de nombreuses personnes nées depuis le début des années 1980 n'ont pas été vaccinées ou n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin, alors qu'elles n'ont pas rencontré le virus. On estime que 5 à 10 % des

personnes vaccinées contre la rougeole ne répondent pas à la première dose (et qu'une proportion un peu plus élevée ne répondrait pas à la première dose de vaccin contre les oreillons). Des études ont montré qu'au moins 90 % de ces personnes répondront à une seconde dose. Pour éliminer le virus de la rougeole et éviter ainsi le risque de flambées épidémiques, une couverture vaccinale à deux doses de 95 % est nécessaire pour toutes les personnes nées depuis 1980. Il est donc recommandé que toutes les personnes nées depuis 1980 aient reçu deux doses de vaccin trivalent ROR, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies, la seconde dose ayant pour objectif d'immuniser les non-répondeurs à la première dose.

2.4. Pneumocoque

Il existe actuellement deux vaccins contre le pneumocoque ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'adulte :

- le vaccin 13-valent polyosidique conjugué (VPC13) (PREVENAR 13[®]), plus efficace du fait de la conjugaison des antigènes polyosidiques pneumococciques, mais ne protégeant que contre 13 sérotypes du pneumocoque (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F). Ce vaccin est commercialisé en France depuis 2010 et peut être utilisé dès l'âge de 6 semaines ;
- le vaccin polyosidique non conjugué 23-valent (VPP23) (PNEUMO 23[®]) est globalement moins efficace contre les 13 sérotypes du vaccin 13-valent conjugué mais il a l'avantage de conférer une protection contre dix sérotypes supplémentaires (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F). Le principal avantage de ce vaccin est donc sa couverture sérotypique large, permettant de conférer une protection contre la plupart des infections à pneumocoque de l'adulte. Son efficacité est documentée dans la prévention des infections invasives à pneumocoques mais controversée pour ce qui est des pneumopathies. De plus, il n'est pas efficace avant l'âge de deux ans, n'a pas d'impact sur le portage du pneumocoque dans la gorge (à l'origine de la transmission de personne à personne), confère une protection de courte durée (3 ans environ) et ne permet pas d'effet rappel en cas de nouvelle injection vaccinale.

Le HCSP a établi des recommandations adaptées à l'âge et aux facteurs de risque. Les recommandations concernant l'adulte ont été récemment modifiées. Alors qu'auparavant le schéma vaccinal différait selon que le patient était considéré comme à risque très élevé (immunodéprimé) ou à risque intermédiaire (non immunodéprimé mais souffrant d'une maladie chronique), le schéma devient identique pour toutes les personnes présentant un facteur de risque d'infection à pneumocoque : une dose de vaccin conjugué (VPC13) (Prévenar 13) suivie au moins 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin polyosidique non conjugué (VPP23) (Pneumo 23). Les personnes qui n'ont reçu antérieurement que le vaccin VPP23 pourront recevoir une injection du VPC13, au moins un an après le VPP23 (ce délai était auparavant de 3 ans). Par ailleurs, une revaccination est maintenant possible (une seule fois), avec un vaccin non conjugué (VPP23), en respectant un intervalle de 5 ans.

Un essai contrôlé randomisé versus placebo publié récemment (Étude CAPiTA) a inclus 84 496 volontaires hollandais, sains (non immunodéprimés), âgés de 65 ans et plus, répartis en un groupe recevant le PREVENAR 13[®] et un groupe recevant un placebo. Les résultats montraient une efficacité vaccinale de 45,6 % (IC95 : 21,8 %–62,5 %) pour la prévention d'un premier épisode de pneumonie communautaire à stéréotype vaccinal dans les quatre années suivant la vaccination [13]. L'efficacité sur les pneumopathies toutes causes confondues n'était pas établie (5,1 %, IC95 % : –5,1 % à 14,2 %) et aucune réduction de la mortalité n'a été montrée.

Ces résultats ont modifié la place du vaccin conjugué 13-valent dans les recommandations de l'adulte dans certains pays en proposant une vaccination avec un schéma combiné associant le PREVENAR 13[®] suivi du PNEUMO 23[®] au moins huit semaines plus tard chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, aux États-Unis [14] ou en Belgique par exemple.

3. Vaccination des sujets de 65 ans et plus

3.1. Grippe saisonnière

La vaccination antigrippale est recommandée annuellement chez les patients de 65 ans et plus ainsi que chez ceux souffrant de certaines pathologies chroniques rappelées dans le [Tableau 2](#). Il est à noter que les personnes souffrant d'obésité morbide et les femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse au moment de la campagne de vaccination, ont été ajoutées à cette liste depuis 2009 [15]. Si l'efficacité du vaccin antigrippal dans la population des enfants et des adultes jeunes en bonne santé est satisfaisante (de l'ordre de 60–70 % en fonction des années [16]), celle dans certains des groupes spécifiquement visés par les recommandations l'est moins en raison de l'immunosénescence ou de la défaillance du système immunitaire.

Afin d'améliorer l'efficacité vaccinale dans les groupes visés par les recommandations, de nouveaux vaccins se voulant plus performant du fait de l'utilisation d'un adjuvant ou de plus fortes concentrations d'antigènes ont été récemment développés.

3.1.1. Vaccin antigrippal fortement dosé

Le vaccin trivalent inactivé *high dose* quatre fois plus dosé que le vaccin à dose standard (60 µg d'hémagglutinine/souche vs 15 µg/souche) a montré un taux de séroconversion plus élevé et une efficacité en termes de réduction de la survenue de grippe documentée (quel que soit le sous-type) supérieure de 24 % au vaccin standard tout en ayant un profil de tolérance équivalent chez 31 989 adultes Nord-Américains de plus de 65 ans dans un essai contrôlé randomisé réalisé au cours des saisons 2011/2012 [17]. Les recommandations américaines et canadiennes proposent dorénavant au choix le vaccin dose standard ou *high dose* chez les adultes de 65 ans et plus.

3.1.2. Vaccin quadrivalent

Depuis 1985, deux lignées de virus grippal B (lignée Victoria et lignée Yamagata) circulent alternativement ou ensemble, ce qui fait que la composition vaccinale incluant une seule souche de virus grippal de type B peut ne pas être en adéquation entre la souche circulante et celle du vaccin. Par ailleurs, la variabilité indépendante de ces deux lignées sur le plan génétique et antigénique rend aléatoire la possibilité d'une immunité croisée. C'est ainsi que la Federal Drug Administration (FDA aux États-Unis) et l'OMS, ont émis un avis en faveur de la mise à disposition de vaccins grippaux quadrivalents, contenant deux souches de virus grippal de type A, A(H1N1) et A(H3N2), et deux souches de virus de type B. Dans ce contexte, le vaccin inactivé quadrivalent Fluarix Tetra[®] (deux sous-types de virus grippal A et deux sous-types de virus grippal B) a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France depuis 2013 avec l'indication d'immunisation active des personnes âgées de 3 ans et plus. Les données d'évaluation de ce vaccin en termes d'immunogénicité montrent une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle avec un profil de tolérance équivalent au vaccin trivalent [18–20]. Le HCSP recommande actuellement le vaccin quadrivalent selon son AMM, mais souligne que « les données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France n'apportent pas d'éléments nouveaux permettant, en l'absence de données d'efficacité clinique

Tableau 2
Recommandations vaccinales contre le virus de la grippe en France 2016/2017.

Recommandations générales	Personnes âgées de 65 ans et plus
Recommandations particulières	Femmes enceintes (quel que soit le trimestre de grossesse) Personnes obèses avec IMC > 40 kg/m ² Personnes résidant dans un établissement de soins de suite ou établissement médico-social (quel que soit l'âge) Entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée Les personnes atteintes des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ; insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ; maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ; dysplasies broncho-pulmonaires ; mucoviscidose ; cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ; insuffisances cardiaques graves ; valvulopathies graves ; troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ; maladies des coronaires ; antécédents d'accident vasculaire cérébral ; formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ; paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ; néphropathies chroniques graves ; syndromes néphrotiques ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ; diabète de type 1 et de type 2 ; déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ; maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
Recommandations professionnelles	Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides)

comparatives, de privilégier l'utilisation des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle » [21].

3.1.3. Vaccin adjuvanté

Le vaccin antigrippal actuellement disponible en France ne comporte pas d'adjuvant, l'aluminium ne présentant pas d'effet adjuvant lorsqu'il est utilisé avec l'antigène vaccinal grippal. C'est pourquoi le développement de vaccins pandémiques s'est fait avec d'autres types d'adjuvants, des adjuvants « huile dans l'eau » comme celui qui a été utilisé par GSK lors de la pandémie de grippe A/H1N1 en 2009.

En ce qui concerne la grippe saisonnière, un vaccin adjuvanté utilisant l'adjuvant MF59 est commercialisé depuis 1997 dans 38 pays dans le monde dont 15 pays européens et le Canada. Un essai contrôlé randomisé multicentrique international en double insu ayant inclus 7802 patients de plus de 65 ans en 2011 a montré une réponse immunitaire supérieure avec le vaccin adjuvanté comparé au vaccin non adjuvanté sans montrer cependant de différence dans l'efficacité clinique [22]. Seule une étude observationnelle canadienne a montré une efficacité clinique supérieure du vaccin adjuvanté [23]. La commercialisation de ce vaccin a été approuvée par la FDA et l'Agence européenne du médicament (EMA) mais ne fait actuellement partie d'aucune recommandation du fait du manque de données sur une efficacité clinique supérieure clairement établie comparativement au vaccin non adjuvanté.

D'autre part, un vaccin avec l'adjuvant lipidique AS03 développé par GSK a fait l'objet d'un essai contrôlé randomisé multicentrique en double insu ayant inclus 43 802 patients de plus de 65 ans sur deux ans (2008/09 et 2009/10). Dans cet essai, il n'a pas été possible de mettre en évidence une supériorité du vaccin adjuvanté dans la prévention des gripes virologiquement prouvées en comparaison au vaccin non adjuvanté [23,24]. Le développement de ce vaccin a été interrompu suite aux résultats décevants de cet essai.

3.1.4. Vaccin vivant atténué

Un vaccin vivant atténué administré par voie nasale est disponible et a l'AMM en Europe chez l'enfant entre 2 et 18 ans. Il contient trois (FLUENZ[®]) ou quatre (FLUENZ Tetra[®]) souches de virus grippal réassorti (vivant atténué). Le développement clinique de ce vaccin a montré un intérêt particulier en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Cependant, les données enregistrées au cours des trois dernières saisons grippales aux États-Unis n'ayant pas démontré d'efficacité satisfaisante, ce vaccin n'a pas été utilisé pour la saison grippale 2016/2017. Ce vaccin n'est pas disponible en France.

3.2. Zona

Le seul vaccin actuellement disponible est un vaccin vivant atténué, ce qui limite son utilisation puisqu'il est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés. Il comporte la même souche que le vaccin contre la varicelle mais à des concentrations 15 fois plus importantes. L'étude clinique la plus importante réalisée avec le vaccin Zostavax[®] est la Shingles Prevention Study (SPS), menée aux États-Unis entre 1998 et 2001 et ayant conduit à l'enregistrement du vaccin [25]. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo. L'objectif principal de cette étude était de démontrer que le Zostavax[®] permettait de diminuer l'incidence et/ou la sévérité du zona et des douleurs post-zostériennes dans une population de plus de 38 500 adultes âgés de 60 ans et plus. Le vaccin a permis de diminuer l'incidence du zona de 51,3 % (IC95 % : 44,2–57,6), avec une efficacité de 63,9 % (55,5–70,9) chez les sujets âgés de 60 à 69 ans et de 37,6 % (25,0–48,1) chez les sujets âgés de plus de 70 ans. L'efficacité était de 66,5 % (47,5–79,2) en termes de prévention des douleurs post-zostériennes et de 61,1 % (51,1–69,1) sur le score de sévérité de ces douleurs. L'efficacité était plus importante chez les personnes plus jeunes (60–69 ans), estimée à 66 %, contre 55 % chez les sujets âgés de 70 ans et plus (différence non statistiquement significative).

En France, la vaccination est recommandée depuis 2013 mais n'est inscrite au calendrier vaccinal que depuis 2016. Actuellement, compte tenu des données sur le poids de la maladie, sur la

capacité du vaccin à réduire l'incidence du zona, des douleurs post-zostériennes et de leur intensité ainsi que des données de tolérance satisfaisantes, le HCSP recommande de vacciner les adultes immunocompétents, âgés de 65 à 74 ans révolus [26]. La nécessité d'une dose de rappel n'étant actuellement pas connue.

Il est à noter que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) du Zostavax® a été évaluée comme mineure par la commission de transparence de la HAS en 2014 du fait de son efficacité jugée modeste et de la protection diminuant avec l'âge de vaccination et au cours du temps [27]. Le vaccin est pris en charge à hauteur de 30 % par l'assurance maladie.

Des vaccins inactivés ou sous-unitaires sont actuellement en cours de développement. Le laboratoire Merck étudie un vaccin vivant atténué, appelé « V212 », utilisant la souche Oka du VZV (la même souche que le Zostavax®) inactivé par la chaleur. Ce vaccin est en cours d'étude dans des populations d'immunodéprimés notamment. Le laboratoire GSK a développé un vaccin sous-unitaire appelé « HZ/su » et constitué de la glycoprotéine E du VZV et d'un adjuvant lipidique, AS01b. Un essai contrôlé randomisé versus placebo incluant 15 411 personnes réparties en trois groupes d'âge (50–59 ans, 60–69 ans et 70 ans et plus) a estimé l'efficacité vaccinale à 97,2 % (93,7–99,0, $p < 0,001$). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents groupes d'âge, l'efficacité variant entre 96,6 % et 97,0 %. Il faut souligner que 84,4 % des personnes vaccinées ont rapporté un effet indésirable, dont 17 % de grade 3 (c'est-à-dire ayant un impact sur la vie quotidienne). Plus de 80 % des personnes vaccinées ont rapporté des effets indésirables au site d'injection et deux tiers des effets généraux. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection et des douleurs musculaires généralisées. Ces effets indésirables duraient entre un et trois jours [28]. Un suivi à long terme est actuellement en cours dans les différents groupes d'âge. Par ailleurs, plusieurs études sont en cours avec ce vaccin dans différentes populations de personnes immunodéprimées à risque élevé de développer un zona (allogreffes de moelle, transplantés d'organe solide, traitement immunosuppresseurs).

4. Vaccination de l'adulte immunodéprimé

4.1. Vaccins contre-indiqués et recommandés

Les personnes immunodéprimées sont exposées à un risque accru d'infections sévères responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes [29–31]. La vaccination fait partie des moyens de prévention de ces infections.

La problématique dans cette population est double, il s'agit, d'une part, d'éviter le risque de maladie vaccinale avec les vaccins vivants atténués et, d'autre part, de tenir compte de la diminution de l'immunogénicité et de l'efficacité de la vaccination.

Tableau 4

Recommandation pour la vaccination des personnes transplantées d'organes solides ou en attente de transplantation d'organe solide.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés
Patients en attente de transplantation d'organe solide	BCG Pour les autres vaccins vivants pas de contre-indication en l'absence de traitement immunosuppresseur Vaccination à réaliser dans un minimum de 2 à 4 semaines avant la transplantation	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) annuelle à vie Hépatite B Pneumocoque ROR Varicelle ± Hépatite A si hépatopathie chronique
Patients transplantés d'organe solide	Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) annuelle à vie Pneumocoque Hépatite B ± Hépatite A si hépatopathie chronique Délai minimum de 6 mois après la transplantation

Tableau 3

Recommandation pour la vaccination des personnes infectées par le VIH [67].

Vaccins contre-indiqués si CD4 < 200/mm ³	Vaccins spécifiquement recommandés
Fièvre jaune Grippe vivant atténué ROR Varicelle	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) annuelle à vie Pneumocoque Hépatite B ± Hépatite A si co-infection VHC et/ou VHB, hépatopathie chronique, homosexuels masculins et toxicomanie IV

Les vaccins vivants sont, de façon générale, contre-indiqués dans cette population en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale. Cependant, ils peuvent être envisagés dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination, le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir ainsi que les données disponibles.

La vaccination par le BCG est toujours contre-indiquée, quelle que soit la situation d'immunodépression.

Pour ce qui est de la vaccination contre la fièvre jaune, il faut y penser et la réaliser le plus tôt possible avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur chez les patients originaires de zone d'endémie qui envisagent des retours fréquents ou chez ceux envisageant des voyages touristiques ou professionnels futurs. Dans les situations où le vaccin est contre-indiqué et où le voyageur maintient son souhait d'effectuer le voyage, un certificat de contre-indication peut lui être remis par un centre de vaccination international pour lui permettre de franchir les frontières sans difficultés (dans ce cas, il faudra revoir avec lui la nécessité de maintenir le voyage et vérifier ses connaissances sur les méthodes de prévention contre les piqûres de moustiques). Chez les patients ayant déjà reçu une injection dans le passé et chez qui le rappel est contre-indiqué, un dosage des anticorps peut être proposé afin de rechercher une persistance de l'immunité. S'il persiste des anticorps à un titre protecteur, un certificat de contre-indication pourra être remis sans inquiétude au patient (ce qui n'empêchera pas de vérifier ses connaissances sur les méthodes de prévention contre les piqûres de moustiques).

En ce qui concerne les vaccins inactivés, il n'existe pas de restriction particulière sachant que le risque d'effets indésirables n'augmente pas dans ce contexte. Tous les vaccins recommandés en population générale le sont aussi chez les patients immunodéprimés. Certains vaccins sont spécifiquement recommandés selon le type d'immunodépression (voir les Tableaux 3–8, adaptées des recommandations du HCSP) [32].

4.2. Choix du moment où vacciner

Quand cela est possible, il est recommandé de vacciner les personnes infectées par le VIH lorsque la charge virale est indétectable et de préférence quand le taux de CD4 est supérieur

Tableau 5

Recommandation pour la vaccination des personnes greffées de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés
Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au moins deux ans après la greffe	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) annuelle à vie <i>Haemophilus influenzae</i> de type b Pneumocoque Méningo B et Méningo A, C, Y, W1 [5] En priorité dans l'année suivant la greffe

Les patients ayant bénéficié d'une greffe de CSH sont considérés comme naïfs par rapport aux antigènes vaccinaux, nécessitant l'utilisation de schémas de primo-vaccination et la revaccination contre dTP.

Tableau 6

Recommandation pour la vaccination des personnes recevant une chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne.

Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés
Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués au cours et au moins six mois après la fin de la chimiothérapie	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) annuelle à vie Pneumocoque

Pour l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal, une dose de rappel doit être administrée six mois après l'arrêt de la chimiothérapie en raison de la baisse du taux d'anticorps induite par la chimiothérapie.

Tableau 7

Recommandation pour la vaccination des personnes traitées par immunosuppresseurs, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés
Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant toute la durée du traitement et au moins six mois après	Grippe saisonnière (vaccin inactivé) annuelle à vie Pneumocoque

Chez l'adulte, la corticothérapie considérée comme immunosuppressive est de 10 mg d'équivalent prednisonne par jour pendant plus de deux semaines. Les bolus de corticoïdes contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant atténué dans les trois mois qui suivent. En l'absence d'autre traitement immunosuppresseur, les corticoïdes inhalés ou administrés par voie locale (topique, infiltration) ne contre-indiquent pas les vaccins vivants atténués.

Tableau 8

Recommandation pour la vaccination des personnes aspléniques.

Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés
Pas de contre-indication	Grippe saisonnière annuelle à vie <i>Haemophilus influenzae</i> de type b Méningocoque ACYW135 (conjugué) Méningocoque B Pneumocoque

Il n'existe aucune contre-indication vaccinale chez les sujets aspléniques. Il est recommandé de vacciner au moins deux semaines avant une splénectomie programmée et deux semaines après une splénectomie non programmée [68].

à 200/mm³. Chez les candidats à la transplantation ou à un traitement immunosuppresseur, il est préférable de vacciner au plus tôt dans l'évolution de la maladie de fond et au minimum deux à quatre semaines avant la greffe ou l'initiation du traitement.

4.3. Schémas vaccinaux particuliers

En raison d'une plus faible immunogénicité des vaccins chez les personnes immunodéprimées, certains schémas diffèrent de ceux de la population générale.

4.3.1. Hépatite B

Chez les patients infectés par le VIH, candidats ou transplantés d'organe solide, il est proposé un schéma renforcé de quatre injections double dose (=40 µg) du vaccin hépatite B administrées à 0, 1, 2 et 6 mois. Il est recommandé de contrôler le titre d'anticorps anti-HBs obtenu un à deux mois après la dernière injection vaccinale. En cas de non réponse à la vaccination (Ac anti-HBs < 10 mUI/mL), des injections supplémentaires simple dose (=40 µg) doivent être administrées avec un intervalle de un à deux mois entre chaque injection et avec un dosage des anticorps anti-HBs quatre à huit semaines après chaque injection, et ce, jusqu'à obtention d'un titre protecteur sans dépasser deux injections supplémentaires chez l'adulte [32–35].

Dans les autres situations d'immunodépression, aucun schéma vaccinal spécifique n'a été évalué.

4.3.2. Pneumocoque

Le schéma préconisé est l'utilisation du vaccin polysidique conjugué à 13 valences (PREVENAR 13[®]) suivi du vaccin non conjugué 23 valences (PNEUMO 23[®]) au moins deux mois après. Ce schéma tient compte des éléments ayant démontré une meilleure immunogénicité du vaccin conjugué et un risque d'hypo-réactivité immunologique induit par le vaccin non conjugué. En effet, les injections successives de vaccin non conjugué s'accompagnent souvent d'une réponse anticorps moindre que lors de la première injection. Bien que la signification clinique de cette hypo-réactivité ne soit pas bien connue, elle pose question quant à la protection contre le pneumocoque.

Une revaccination est possible (une seule fois) avec un vaccin non conjugué en respectant un intervalle de 5 ans. En pratique :

- une personne déjà vaccinée suivant la séquence VPC13–VPP23 pourra recevoir une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin ;
- une personne déjà vaccinée par le VPP23 seul pourra recevoir le VPC13 au minimum un an après, puis une injection de VPP23 au minimum cinq ans après le dernier VPP23.

Il n'existe actuellement pas de données permettant de recommander la pratique de revaccinations ultérieures après ce premier rappel.

4.3.3. Diphtérie tétanos poliomyélite

Il est recommandé de maintenir les rappels tous les dix ans au-delà de 25 ans, et non tous les vingt ans entre 25 et 65 ans comme cela est aujourd'hui recommandé chez l'immunocompétent.

4.3.4. Méningocoque B et méningocoque A, C, Y, W

La vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACYW et par le vaccin contre le sérotype B (Bexsero[®] deux doses espacées d'au moins un mois), pour les personnes aspléniques, hypo-spléniques et greffés de cellules souches hématopoïétiques [36]. Si la personne a reçu antérieurement un vaccin tétravalent polysidique non conjugué ACYW ou un vaccin polysidique non conjugué A + C, un délai de trois ans est recommandé avant de la vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué (sachant la possibilité, durant cette période, d'une hypo-réactivité résultant de l'administration du vaccin polysidique non conjugué).

4.4. Vaccination de l'entourage

Il est fortement conseillé de vacciner l'entourage immédiat des patients immunodéprimés ainsi que les personnels soignants qui seront amenés à les prendre en charge (mise à jour du calendrier

vaccinal, vaccination antigrippale annuelle et vaccination contre la varicelle en l'absence d'immunisation).

5. Hésitation vaccinale

L'hésitation face à la vaccination (« *vaccine hesitancy* ») [37,38] est le fait de retarder ou de refuser pour soi-même ou pour ses enfants, une vaccination sûre malgré sa disponibilité. Il s'agit d'un problème complexe, qui dépend des circonstances, ainsi que du moment, du lieu et des vaccins en question. Plusieurs facteurs entrent en jeu avec notamment des influences contextuelles (communication des médias, des lobby pro- et anti-vaccination, de l'industrie pharmaceutique), des influences individuelles ou de groupe (antécédents vaccinaux, croyance, confiance dans le système et les personnels de santé) et des aspects spécifiques des vaccins (calendrier vaccinal, approvisionnement, coûts) [39]. L'ensemble de ces facteurs varie selon les périodes et les pays. Les épidémies de rougeole récentes dues à la diminution de l'immunité de groupe en raison d'une couverture vaccinale insuffisante ainsi que la baisse constante depuis 2009 de la couverture vaccinale antigrippale dans la population générale et chez les professionnels de santé sont des exemples de cette problématique en France. De fait, dans le groupe des personnes âgées de 65 ans ou plus pour lesquelles la vaccination contre la grippe est spécifiquement recommandée, la couverture est largement en dessous des objectifs attendus et en baisse constante depuis 2009 (passant de 63 % à 48 % aujourd'hui) [40]. Cette couverture vaccinale est également insuffisante chez les malades immunodéprimés (59 %) [41] et chez les femmes enceintes (26 %) [42].

Une récente enquête internationale sur l'opinion concernant la vaccination a montré que plus de 40 % des personnes interrogées en France pensent que les vaccins ne sont pas sûrs, 17 % ne sont pas certains de leur efficacité et 12 % jugent que la vaccination des enfants n'est pas importante. Ces résultats issus d'une étude conduite auprès de 67 pays dans le monde montrent que les français sont, de loin, les plus nombreux à douter des vaccins (45 % des français interrogés versus 17 % des personnes interrogées en Europe et 13 % dans le Monde) [43]. Dans ce contexte, le ministère de la Santé a annoncé en 2016 la mise en place d'une concertation citoyenne sur la vaccination. Au terme de ce processus consultatif exemplaire, le comité d'orientation a remis son rapport le 30 novembre 2016 et présenté les grandes lignes de ses recommandations (<http://concertation-vaccination.fr/>). Parmi les questions posées, celle du statut des obligations et des recommandations était la plus délicate. Le comité d'orientation s'est appuyé sur les conclusions des deux jurys : un jury de citoyens et un jury de professionnels de santé. Plus de 40 spécialistes de la vaccination, y compris ceux exprimant des doutes sur la sécurité des adjuvants, ont été auditionnés. Dans les suites de ce rapport, 28 sociétés savantes françaises ont fortement soutenu les recommandations émises par ce comité d'orientation, en particulier :

- l'élargissement de l'obligation vaccinale à toutes les vaccinations de l'enfant dans le but d'augmenter les couvertures vaccinales et d'améliorer la protection de l'ensemble des enfants (y compris ceux qui ne peuvent être vaccinés). Cette phase d'élargissement des obligations constitue une phase de transition qui doit permettre à moyen terme, après la restauration de la confiance des français et des professionnels de santé, de supprimer l'obligation vaccinale ;
- la mise à disposition gratuite des vaccins et leur accès facilité ;
- l'amélioration de la formation initiale et continue de tous les professionnels de santé impliqués dans la vaccination.

Les éléments suivants nous paraissent également des pistes intéressantes dans la lutte contre cette *vaccine hesitancy* :

- amélioration de la qualité et des méthodes de diffusion des recommandations aux patients concernées par les différentes recommandations ;
- source d'information unique concernant la vaccination à destination du grand public et des professionnels médicaux et paramédicaux ;
- réponses concertées et approfondies aux arguments anti-vaccinaux qui soient compréhensibles par le grand public.

6. Perspectives concernant la vaccination

6.1. Développement de nouveaux vaccins- nouvelles technologies vaccinales

La recherche actuelle concerne principalement le développement de nouveaux vaccins mais aussi l'amélioration de l'immunogénicité, de l'efficacité, du confort et de la sécurité de vaccins déjà existants. Elle repose en particulier, sur la mise au point des nouvelles technologies vaccinales, le développement des adjuvants et l'évaluation de nouvelles voies d'immunisation.

Les technologies vaccinales récemment développées ou en cours de développement comportent :

- l'identification des gènes de virulence permettant leur délétion par génie génétique et la mise au point de vaccins vivants atténués plus sûrs que ceux actuellement disponibles ;
- les vaccins recombinants avec vecteurs. Cette technique utilise des vecteurs recombinants, provenant d'un virus ou d'une bactérie peu ou pas pathogène pour l'homme, modifié génétiquement pour accueillir l'ADN ou l'ARN d'un autre organisme. C'est par exemple le cas de deux vaccins contre le virus Ebola développés lors de l'épidémie de 2014 en Afrique de l'Ouest. Dans le vaccin VSV-ZEBOV, le gène codant pour la glycoprotéine d'enveloppe du virus de la stomatite vésiculaire (VSV) a été remplacé par le gène codant pour la glycoprotéine d'enveloppe issue de la souche ZEBOV du virus Ebola. Le vaccin ChAd3-EBOV Z utilise le même principe avec un adénovirus du chimpanzé exprimant la glycoprotéine de la souche Ebola EBOV [44]. À l'institut Pasteur, des travaux utilisant comme vecteur la souche Schwarz du vaccin de la rougeole ont permis la mise au point de candidat vaccins dont certains sont en cours d'évaluation chez l'homme (chikungunya, dengue, zika) ;
- les vaccins chimériques. Cette technique consiste à insérer des gènes du virus contre lequel on veut induire une réponse immunitaire dans le génome d'une souche vaccinale efficace, déjà utilisée en routine. C'est le cas du seul vaccin contre la dengue homologué à ce jour, Dengvaxia[®], mis au point par Sanofi Pasteur, qui est un vaccin vivant atténué recombinant chimérique basé sur la machinerie répliquative du vaccin fièvre jaune 17D et exprimant les gènes d'enveloppe des quatre sérotypes du virus de la dengue [45]. Ce vaccin a été enregistré dans plusieurs pays d'Amérique latine (Mexique, Salvador et Brésil) ainsi qu'aux Philippines. Environ cinq autres vaccins candidats contre cette maladie sont en cours de développement clinique, dont deux sont entrés dans les essais de phase III au début de l'année 2016. Cette approche est également utilisée pour développer des vaccins contre le virus « West Nile » et contre celui de l'encéphalite japonaise.

De nombreuses recherches portent sur le développement d'adjuvants de l'immunité avec l'objectif d'augmenter ou d'orienter la réponse immunitaire induite en fonction des microorganismes

visés. Ces adjuvants permettraient d'augmenter la réponse innée au site de l'injection et secondairement la réponse spécifique.

Enfin, la possibilité d'utiliser de nouvelles voies d'immunisation pour améliorer la réponse immunitaire mais aussi le confort et la sécurité des vaccins fait l'objet de recherches nombreuses. Ainsi, l'utilisation de patchs cutanés ou l'administration par voie muqueuse (orale, nasale, sublinguale, rectale ou vaginale) sont à l'étude. Certains vaccins disposent déjà d'administration par voie orale (rotavirus) ou voie intra-nasale (vaccin antigrippal vivant atténué [FLUENZ[®]] administré par voie nasale est disponible et a l'AMM en Europe chez l'enfant entre 2 et 18 ans).

6.2. Vaccination de la mère pour protéger le nouveau-né

La vaccination durant la grossesse vise à protéger la mère mais aussi le fœtus et le nouveau-né qui ne peut être vacciné dans les premiers mois de vie en raison de l'immaturité de son système immunitaire [46]. Cet avantage a été montré pour de nombreux vaccins tels que le vaccin contre la grippe ou plus récemment contre la coqueluche [47]. Ainsi, plusieurs vaccins sont en cours d'évaluation au cours de la grossesse avec comme objectif principal la protection du nouveau-né.

6.2.1. Virus respiratoire syncytial (VRS)

Le VRS représente la première cause virale de pneumopathie chez l'enfant de moins de 2 ans dans le monde. Malgré les échecs des essais cliniques vaccinaux sur le VRS dans les années 1960, il existe un regain d'intérêt de la recherche dans ce domaine. La vaccination des femmes enceintes pourrait être une stratégie de santé publique efficace pour réduire le fardeau de cette maladie chez les jeunes enfants [48].

Le passage des anticorps anti-VRS par voie transplacentaire existe mais ne permet pas une protection suffisante des nouveau-nés. L'objectif de la vaccination serait de stimuler le système immunitaire maternel au deuxième ou au troisième trimestre de grossesse afin de permettre un passage d'anticorps à un taux suffisamment important pour conférer une protection durable au nouveau-né (idéalement jusqu'à au moins l'âge de trois mois, période de pic des cas). Le laboratoire Novavax a récemment publié les résultats d'un essai randomisé de phase 2 d'un vaccin recombinant utilisant la protéine F du VRS [49]. Les résultats de tolérance étaient bons et les taux d'anticorps maternels et du nourrisson étaient significativement supérieurs dans le groupe vacciné comparativement au groupe placebo. La demi-vie des anticorps était en revanche très courte, d'environ 30 jours. Un essai de phase 3 visant à évaluer l'efficacité de ce vaccin est actuellement en cours. Plusieurs questions restent en suspens telles que le terme idéal pendant lequel vacciner la mère ou la sécurité d'un tel vaccin en raison du peu de données encore disponibles actuellement.

6.2.2. Streptocoques du groupe B

On dénombre chaque année en France 800 cas d'infections invasives à streptocoque du groupe B (SGB) chez les nouveau-nés, majoritairement dus à une transmission de la mère à l'enfant. La mortalité liée à ces infections reste élevée (50 à 100 décès par an), et malgré l'antibiothérapie, 25 à 50 % des enfants qui survivent gardent des séquelles neurologiques [50]. Le développement d'un vaccin contre le streptocoque B suscite un intérêt grandissant. Cet intérêt est renforcé par l'émergence de souches résistantes aux macrolides, qui constituent la deuxième ligne d'antibiothérapie en cas d'allergie aux bêta-lactamines. Des essais cliniques avec administration de candidats vaccins préparés à base de capsules de différents sérotypes de SGB ont été réalisés, démontrant que la capsule constituait effectivement un candidat intéressant pour la mise au point d'un vaccin dirigé contre SGB [51]. Cependant, la synthèse d'un vaccin procurant une immunité efficace contre tous les

sérotypes demeure un problème délicat. Des protéines de surface de SGB représentent une deuxième cible vaccinale potentielle.

Les résultats d'un essai de phase 2 non randomisé réalisé en Afrique australe chez 270 femmes enceintes infectées ou non par le VIH et 266 de leurs enfants a montré que l'immunogénicité d'un vaccin conjugué (sérotypes Ia, Ib, et III) contre le SGB était plus faible chez les patientes infectées par le VIH, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4, résultant en un transfert d'anticorps plus faible chez leurs nouveau-nés comparativement aux nouveau-nés de mère non infectées par le VIH [52]. Un essai d'efficacité est actuellement en cours.

6.3. Vaccins contre les infections associées aux soins

6.3.1. Clostridium difficile (C. difficile)

C. difficile est la première cause de diarrhée associée aux antibiotiques. L'incidence des infections à *C. difficile* a augmenté de manière importante au cours des dix dernières années, responsable d'une importante morbi-mortalité [53]. Malgré la prise en charge correcte de ces infections, il apparaît qu'environ 20 % des patients auront une récurrence et que ce risque augmente à chaque nouvelle infection [54]. Le poids économique de cette infection a été évalué à 4,8 milliards d'euros par an aux États-Unis [55]. Le développement d'un vaccin contre *C. difficile* apparaît comme un moyen prometteur de réduire l'incidence de ces infections [56,57]. Actuellement, plusieurs vaccins sont en cours de développement. Tous privilégient une approche toxoid (sur le modèle des vaccins constitués par les anatoxines du tétanos ou de la diphtérie) en incluant dans la préparation des toxines A et B inactivées et mélangées à de l'aluminium. Le vaccin le plus avancé, Cdiffense[®], développé par Sanofi Pasteur, a franchi le stade des études de phase I et II [58,59] et est actuellement en cours d'évaluation dans un essai international multicentrique de phase III qui devrait inclure 15 000 sujets. Le laboratoire Pfizer, développe de son côté un vaccin à base des toxines A et B recombinées à partir d'une souche non toxigène de *C. difficile*. Les essais de phase II sont en cours [60]. Ces vaccins à base de toxines auront la capacité d'induire une réponse immunitaire antitoxinique importante mais pas de prévenir la colonisation de l'hôte par *C. difficile*. Cette dernière joue un rôle important dans la pathogénicité des infections à *C. difficile* et pose le problème de l'excrétion des spores de *C. difficile* par des porteurs sains dans les structures de soin, contribuant à la poursuite du cycle de contamination. Le développement de vaccins expérimentaux dirigés contre des molécules de surface de *C. difficile* qui permettrait d'éviter cette colonisation est en cours [61].

6.3.2. Staphylococcus aureus

Les souches de *S. aureus* (SA) résistantes à la méthicilline (SARM) représentent l'un des pathogènes résistants aux antibiotiques, et l'une des sources de maladies nosocomiales les plus répandues dans le monde [62]. La mise au point d'un vaccin contre SA est un projet ancien qui s'est heurté à de nombreuses difficultés. Les essais cliniques ont montré des résultats décevants en termes d'efficacité, pouvant s'expliquer par des mécanismes de pathogénicité complexes chez SA tels qu'une grande variabilité antigénique, des phénomènes de colonisation et de formation de biofilm, des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire humorale avec notamment la capacité d'adopter une forme intra-cellulaire facilitant et favorisant l'établissement d'une infection chronique. De plus, il apparaît difficile de bien définir la population cible de cette vaccination.

Seuls trois candidats vaccins ont franchi les essais de phase 1. StaphVAX, du laboratoire Nabi Biopharmaceuticals, est un vaccin bivalent dirigé contre deux polysaccharides de la capsule responsable de l'activité antiphagocytaire. Les essais de phase III réalisés chez des patients dialysés chroniques ont montré des résultats

d'efficacité très limités [63]. Le vaccin « V710 », développé par Merck, est un vaccin recombinant utilisant la protéine IsdB (*iron surface determinant B*) ayant montré de bons résultats de protection chez l'animal ainsi que des résultats d'immunogénicité encourageants chez l'Homme. Un essai contrôlé randomisé de phase 2b/3 mené chez des patients devant subir une chirurgie cardiaque avec sternotomie et ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du vaccin contre les infections sévères à SA a été suspendu de manière prématurée en raison d'un manque d'efficacité [64].

Le vaccin développé par Pfizer « SA4Ag » est actuellement le vaccin au développement le plus avancé. Il est composé de quatre antigènes (*clumping factor A*, MntC, CP5 et CP8). Les essais de phase I ont montré une production rapide d'anticorps persistant en moyenne 12 mois [65]. Un essai de phase 2b versus placebo est en cours chez des adultes devant bénéficier d'une chirurgie du rachis (STRIVE trial).

6.3.3. Infections à bactéries Gram négatif

Les infections liées aux soins causées par des entérobactéries résistantes ou par des *Acinetobacter* et *Pseudomonas* multi-résistants sont de plus en plus fréquentes. *Pseudomonas aeruginosa* est la seule bactérie à gram négatif pour laquelle un vaccin (IC 43, développé par Valnevia) a franchi l'étape des essais de phase 1 [66]. Les résultats d'un essai de phase 2/3 réalisé en Europe chez des malades nécessitant une ventilation mécanique sont attendus prochainement.

Déclaration de liens d'intérêts

Paul Loubet déclare avoir été pris en charge à l'occasion de congrès scientifiques (inscription, transport, hébergement) par les laboratoires BMS, Gilead et Pfizer.

Odile Launay déclare être coordinatrice du CIC Cochin Pasteur et, à ce titre, être investigateur coordonnateur et investigateur principal pour de nombreux essais vaccinaux dont certains à promotion industrielle (Pfizer, GSK, MSD, SP, SP MSD), avoir été prise en charge à l'occasion de congrès scientifiques par les laboratoires pharmaceutiques (BMS, Gilead, Pfizer, GSK, MSD, SP, SP MSD) et faire partie de groupes de travail sur la vaccination (SP MSD, Pfizer).

Références

- [1] Haut conseil de la santé publique. Simplification du calendrier vaccinal; 2012. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320> [cité 9 août 2016].
- [2] Gonçalves G, Santos MA, Frade JG, Cunha JS. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. BMC Public Health 2007;7:109.
- [3] Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007;357:1903–15.
- [4] Launay O, Toneatti C, Bernède C, Njamkepo E, Petitprez K, Leblond A, et al. Antibodies to tetanus, diphtheria and pertussis among healthy adults vaccinated according to the French vaccination recommendations. Hum Vaccin 2009;5:341–6.
- [5] Gardner P. Issues related to the decennial tetanus-diphtheria toxoid booster recommendations in adults. Infect Dis Clin North Am 2001;15:143–53.
- [6] Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. Vaccine 2016;34:142–50.
- [7] Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. Am J Obstet Gynecol 2011;204, 334.e1–334.e5.
- [8] Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1257–60.
- [9] Hoang HT, Leuridan E, Maertens K, Nguyen TD, Hens N, Vu NH, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: results of a randomized controlled trial. Pertussis vaccination during pregnancy. Vaccine 2016;34:151–9.
- [10] Maertens K, Hoang THT, Caboré RN, Leuridan E. Avidity of maternal pertussis antibodies after vaccination during pregnancy. Vaccine 2015;33:5489.

- [11] Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Halftermeyer-Zhou F, Baudon C, Dorléans F, et al. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008–2010. Bulletin épidémiologique n° 41-42-10; 2013. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/beh/2013/41-42/2013.41-42.1.html> [cité 10 août 2016].
- [12] Antona D, Lévy-Bruhl D, Baudon C, Freymuth F, Lamy M, Maine C, et al. Measles elimination efforts and 2008–2011 outbreak, France. Emerg Infect Dis 2013;19:357–64.
- [13] Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372:1114–25.
- [14] Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years. MMWR 2014;63:822–5.
- [15] Haut conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination contre la grippe saisonnière. Actualisation des recommandations : femmes enceintes et personnes obèses; 2012. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=260> [cité 25 juillet 2016].
- [16] Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:36–44.
- [17] DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med 2014;371:635–45.
- [18] Kieninger D, Sheldon E, Lin W-Y, Yu C-J, Bayas JM, Gabor JJ, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥ 18 years. BMC Infect Dis 2013;24(13):343.
- [19] Tinoco JC, Pavia-Ruz N, Cruz-Valdez A, Aranza Doniz C, Chandrasekaran V, Dewé W, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 18 years: a phase III, randomized trial. Vaccine 2014;32:1480–7.
- [20] Moa AM, Chughtai AA, Muscatello DJ, Turner RM, MacIntyre CR. Immunogenicity and safety of inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Vaccine 2016;34:4092–102.
- [21] Haut conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination contre la grippe saisonnière. Place du vaccin FluarixTetra®; 2014. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429> [cité 10 août 2016].
- [22] Frey SE, Reyes MRA-DL, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. Vaccine 2014;32:5027–34.
- [23] Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Kraijden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. Vaccine 2013;31:6122–8.
- [24] McElhane J, Beran J, Devaster J-M, Esen M, Launay O, Leroux-Roels G, et al. AS03-adjuvanted versus non-adjuvanted inactivated trivalent influenza vaccine against seasonal influenza in elderly people: a phase 3 randomised trial. Lancet Infect Dis 2013;13:485–96.
- [25] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271–84.
- [26] Haut conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®; 2013. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389> [cité 25 juillet 2016].
- [27] Haute Autorité de santé (HAS). ZOSTAVAX, vaccin zona vivant atténué. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.1774169/fr/zostavax-vaccin-zona-vivant-attenué> [cité 10 août 2016].
- [28] Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015;372:2087–96.
- [29] Loubet P, Loulergue P, Galtier F, Launay O. Seasonal influenza vaccination of high-risk adults. Expert Rev Vaccines 2016;15:1–12.
- [30] Amber IJ, Gilbert EM, Schiffman G, Jacobson JA. Increased risk of pneumococcal infections in cardiac transplant recipients. Transplantation 1990;49:122–5.
- [31] Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007;56:1754–64.
- [32] Haut conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées; 2014. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504> [cité 25 juillet 2016].
- [33] Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel M-L, Piroth L, Rey D, et al. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. JAMA 2011;305:1432–40.
- [34] Launay O, Rosenberg AR, Rey D, et al. Long-term immune response to hepatitis B virus vaccination regimens in adults with human immunodeficiency virus 1: secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016;176:603–10.

- [35] Rey D, Piroth L, Wendling M-J, Mialhes P, Michel M-L, Dufour C, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1283–91.
- [36] Haut conseil de la santé publique (HCSP). Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B. Place du vaccin Bexsero®; 2013. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explora/avisrapportsdomaine?clefr=387> [cité 25 juillet 2016].
- [37] Hickler B, Guirguis S, Obregon R. Vaccine special issue on vaccine hesitancy. *Vaccine* 2015;33:4155–6.
- [38] Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy. *Hum Vaccines Immunother* 2013;9:1763–73.
- [39] Organisation mondiale de la santé (OMS). Les programmes de vaccination sont de plus en plus confrontés aux hésitations de la population. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/vaccine-hesitancy/fr/> [cité 12 août 2016].
- [40] Institut de Veille Sanitaire. Données de couverture vaccinale, Grippe. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Grippe> [cité 12 août 2016].
- [41] Loubet P, Kernéis S, Groh M, Loulergue P, Blanche P, Verger P, et al. Attitude, knowledge and factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake in a large cohort of patients with secondary immune deficiency. *Vaccine* 2015;33:3703–8.
- [42] Loubet P, Guerrisi C, Turbelin C, Blondel B, Launay O, Bardou M, et al. Influenza during pregnancy: incidence, vaccination coverage and attitudes toward vaccination in the French web-based cohort G-GrippeNet. *Vaccine* 2016;34:2390–6.
- [43] Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The state of vaccine confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine* 2016;12:295–301.
- [44] Organisation mondiale de la santé (OMS). Innocuité de deux vaccins candidats contre le virus Ebola. Disponible sur : http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/ebola/Jun_2015/fr/ [cité 26 août 2016].
- [45] Organisation mondiale de la santé (OMS). Questions-réponses sur les vaccins contre la dengue. Disponible sur : <http://www.who.int/immunization/research/development/dengue.q.and.a.fr/> [cité 26 août 2016].
- [46] Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:248–53.
- [47] Loubet P, Kerneis S, Anselem O, Tsatsaris V, Goffinet F, Launay O. Should expectant mothers be vaccinated against flu? A safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:1709–20.
- [48] Saso A, Kampmann B. Vaccination against respiratory syncytial virus in pregnancy: a suitable tool to combat global infant morbidity and mortality? *Lancet Infect Dis* 2016;16:e153–63.
- [49] Novavax, Inc. Novavax announces positive top-line data from phase 2 clinical trial of RSV F vaccine to protect infants via maternal immunization. PR Newswire; 2015. Disponible sur : <http://www.prnewswire.com/news-releases/novavax-announces-positive-top-line-data-from-phase-2-clinical-trial-of-rsv-f-vaccine-to-protect-infants-via-maternal-immunization-300149808.html> [cité 12 août 2016].
- [50] Poyart C, Réglier-Poupert H, Tazi A, Billoët A, Dmytruk N, Bidet P, et al. Invasive group B streptococcal infections in infants, France. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1647–9.
- [51] Baker CJ, Rench MA, McInnes P. Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:3468–72.
- [52] Heyderman RS, Madhi SA, French N, Cutland C, Ngwira B, Kayambo D, et al. Group B streptococcus vaccination in pregnant women with or without HIV in Africa: a non-randomised phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:546–55.
- [53] Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:529–49.
- [54] Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis* 2012;55:S77–87.
- [55] Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 2012;55:S88–92.
- [56] Lee BY, Popovich MJ, Tian Y, Bailey RR, Ufberg PJ, Wiringa AE, et al. The potential value of *Clostridium difficile* vaccine: an economic computer simulation model. *Vaccine* 2010;28:5245–53.
- [57] Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128:764–70.
- [58] Greenberg RN, Marbury TC, Foglia G, Warny M. Phase I dose finding studies of an adjuvanted *Clostridium difficile* toxoid vaccine. *Vaccine* 2012;30:2245–9.
- [59] Sanofi Pasteur. Study of different formulations of a *Clostridium difficile* toxoid vaccine given at three different schedules in adults. *Clinical Trials*. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01230957?term=NCT01230957&rank=1> [cité 11 août 2016].
- [60] Pfizer. A study to investigate two 3-dose schedules of a *Clostridium difficile* vaccine in healthy adults aged 65 to 85 years. *Clinical Trials*. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02561195?term=NCT02561195&rank=1> [cité 11 août 2016].
- [61] Ghose C, Kelly CP. The prospect for vaccines to prevent *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am* 2015;29:145–62.
- [62] Dantes R, Mu Y, Belflower R, et al. National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. *JAMA Intern Med* 2013;173:1970–8.
- [63] Fattom A, Matalon A, Buerkert J, Taylor K, Damaso S, Boutriau D. Efficacy profile of a bivalent *Staphylococcus aureus* glycoconjugated vaccine in adults on hemodialysis: phase III randomized study. *Hum Vaccines Immunother* 2015;11:632–41.
- [64] Fowler Jr VG, Allen KB, Moreira ED, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: a randomized trial. *JAMA* 2013;309:1368–78.
- [65] Pfizer. Evaluation of a single vaccination with one of three ascending dose levels of a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA4Ag) in healthy adults aged 18 to <65 years. *Clinical Trials*. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01364571?term=SA4Ag&rank=1> [cité 11 août 2016].
- [66] Westritschnig K, Hochreiter R, Wallner G, Firbas C, Schwameis M, Jilma B. A randomized, placebo-controlled phase I study assessing the safety and immunogenicity of a *Pseudomonas aeruginosa* hybrid outer membrane protein OprF/I vaccine (IC43) in healthy volunteers. *Hum Vaccines Immunother* 2014;10:170–83.
- [67] Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients – French recommendations. *Hum Vaccines Immunother* 2016;0:1–13.
- [68] Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:e44–100.