

Vaccination anti-pneumococcique chez les personnes âgées

C. Trivalle

L'ESSENTIEL

■ **Une pathologie sévère:** Les infections à pneumocoque – pneumopathies, septicémies et méningites – sont une cause fréquente d'hospitalisation et de décès chez les personnes âgées. Il y a environ 4 000 à 12 000 décès par an en France en rapport avec des infections à pneumocoque. Etant donné l'augmentation croissante du nombre de souches résistantes aux antibiotiques (21-36%) et le taux de mortalité élevé (10-30%), même dans les cas d'infection par des souches sensibles aux antibiotiques, il faut envisager l'utilisation plus systématique de la vaccination. Cette mise au point est l'occasion de revoir les principales données concernant la vaccination anti-pneumococcique chez les personnes âgées.

■ **Efficacité du vaccin anti-pneumococcique:** Le vaccin polysaccharidique actuel à 23 valences présente une efficacité de 70 à 80% contre les infections sévères à pneumocoque chez les personnes âgées immunocompétentes. Les études qui n'ont pas montré d'efficacité du vaccin anti-pneumococcique avaient le plus souvent des effectifs insuffisants et un manque de puissance statistique. Cependant, la couverture vaccinale est actuellement inférieure à 1% en France. Ceci s'explique par les doutes qui persistent sur l'efficacité du vaccin, les craintes d'effets secondaires, et l'absence de programme de vaccination concernant les personnes âgées.

■ **Recommandations:** La vaccination anti-pneumococcique étant bien tolérée, efficace et probablement rentable du point de vue économique, nous pensons qu'une politique active de vaccination des personnes âgées est nécessaire en France.

Presse Med 1998 ; 27:484-8

© 1998, Masson, Paris

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable de 3 pathologies sévères: les pneumopathies (5 à 10% de mortalité), les septicémies (10 à 25% de mortalité) et les méningites (30% de mortalité) [1]. Ces taux de mortalité des infections à pneumocoque restent inchangés quels que soient les antibiotiques utilisés, même s'ils sont donnés très précocement. Par ailleurs, on constate une augmentation constante de la fréquence des souches multi-résistantes. Pourtant, il existe un vaccin efficace, peu cher et bien toléré, qui pourrait être facilement proposé à toutes les personnes à risque et, en particulier, aux personnes âgées.

Actuellement, il n'existe pas de recommandations officielles en France – ni dans la plupart des pays européens – concernant la vaccination anti-pneumococcique chez les personnes âgées. Dans le calendrier vaccinal édité par la Direction Générale de la Santé (DGS), les seuls vaccins recommandés après 70 ans sont ceux contre le tétanos, la poliomyélite et la grippe. Pour le pneumocoque, la vaccination est recommandée tous les 5 ans pour les sujets splénectomisés, les drépanocytaires, les patients atteints de syndrome néphrotique ou ayant une brèche ostéo-méningée. Cette vaccination est également recommandée aux sujets susceptibles d'être fréquemment hospitalisés, tout particulièrement les insuffisants respiratoires et les patients alcoolo-tabagiques. Bien sûr, les sujets âgés peuvent être considérés comme « susceptibles d'être fréquemment hospitalisés », mais une véritable politique de vaccination anti-pneumococcique après 65-70 ans paraît nécessaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Depuis 1984, il existe en France un Centre National de Référence des Pneumocoques (laboratoire de Microbiologie du Centre hos-

pitalier intercommunal de Créteil, Dr P. Geslin) qui permet de disposer d'un suivi des sérotypes pneumococciques impliqués dans les diverses infections, ainsi que des résistances aux antibiotiques [2]. Malheureusement, on ne dispose pas de données fiables concernant la fréquence, la mortalité et la morbidité immédiate et différée des pneumonies à pneumocoque [3, 4]. Bien qu'elle soit probablement sous-estimée, du fait de la difficulté de l'identification bactériologique des pneumococcies en pratique courante, la fréquence des pneumonies à pneumocoque est estimée entre 40 000 et 125 000 cas annuels [4]. Cinquante p. cent surviennent chez des sujets de plus de 65 ans. Le pneumocoque est le germe le plus souvent responsable des pneumopathies bactériennes nécessitant une hospitalisation. Les patients nécessitant une hospitalisation sont bactériologiques dans environ 25% des cas [4].

L'incidence des pneumonies à pneumocoque parmi les personnes âgées est 3 fois plus élevée que celle observée chez les adultes jeunes. Le risque de contracter une pneumonie est multiplié par 1,07 par année d'âge après 65 ans [5]. Les autres facteurs de risque chez les personnes âgées, en dehors de l'immunodépression, sont la vie en institution, les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique et les hépatopathies chroniques [6]. Chez les adultes jeunes, les principaux facteurs de risque sont la splénectomie, l'insuffisance rénale chronique, l'infection à VIH, les greffes, la maladie de Hodgkin et la drépanocytose. Il a également été démontré que

Service de Gériologie 1 (Dr Sebag-Lanoë), Hôpital Paul Brousse, 14, avenue Paul Vaillant-Couturier, F94804 Villejuif Cedex.

Tél: 01.45.59.30.63 – Fax: 01.45.59.36.91

Reçu le 23 septembre 1997 ; accepté le 15 octobre 1997.

les personnes hospitalisées pour pneumopathie ont un risque de nouvelle pneumopathie dans les 3 ans 5 fois plus élevé que les patients hospitalisés pour une autre infection [7].

L'infection à pneumocoque est l'une des premières causes de mortalité par maladie infectieuse après 70 ans. Il y aurait environ 4000 à 12000 décès par an en France dus au pneumocoque, avec une mortalité hospitalière entre 5 et 15%. Pour les sujets hospitalisés de plus de 65 ans, la mortalité est estimée à 28%. Aux Etats-Unis, le nombre de décès par infection à pneumocoque (pneumonies, septicémies et méningites) est estimé à 40000 par an en moyenne [8]. Il s'agit de personnes âgées dans 85% des cas. Le pneumocoque est, par ailleurs, responsable de 60 à 70% des méningites bactériennes chez les sujets âgés, avec un taux de mortalité de l'ordre de 50% [9].

Selon la classification danoise de Lund qui est maintenant adoptée par tous, il existe environ 90 groupes ou types capsulaires différents de pneumocoques. En 1993, les sérotypes les plus fréquents en France parmi les souches invasives chez l'adulte étaient les 14, 9, 23, 6, 3, 1, 19, 4, 7, 5, 8 et 10 [10]. On ne dispose pas de données concernant l'immunité naturelle à l'égard des polysaccharides pneumococciques dans la population.

Les 2 problèmes actuels qui doivent inciter à vacciner sont le taux de mortalité et l'augmentation constante du nombre de souches résistantes aux β -lactamines. En effet, la mortalité dans les formes graves est de l'ordre de 10 à 30%, principalement lors des 3 premiers jours, quels que soient les antibiotiques utilisés [10-12]. Le deuxième problème est celui de la résistance croissante de *Streptococcus pneumoniae* à la pénicilline. Cette résistance est liée à une modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP). En 1995 en France, selon les résultats préliminaires de 6 Observatoires Régionaux, 21 à 36% des souches de pneumocoque étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline chez l'adulte [13]. Certains sérotypes sont plus fréquemment associés aux résistances aux antibiotiques, ce sont les 6B, 9, 14, 19F et 23F [10]. Aux Etats-Unis, le nombre de souches à sensi-

bilité diminuée à la pénicilline est de 14,1% [14].

LE VACCIN

Composition

Les vaccins de première génération sont à base de polysaccharides purifiés. Comme il était impossible d'inclure tous les sérotypes existants, seuls les plus fréquents et/ou les plus invasifs ont été incorporés dans le vaccin. Ceci a abouti vers 1977 à un premier vaccin 14 valences (1-2-3-4-5-6B-7F-8-9N-12F-14-18C-19F-23F-25), dosé à 50 μ g de chaque antigène, qui a été remplacé en 1983 par le vaccin actuel 23 valences (1-2-3-4-5-6B-7F-8-9N-9V-10A-11A-12F-14-15B-17F-18C-19A-19F-20-22F-23F-33F) (vaccin Pneumo 23 de l'institut Pasteur). Il est dosé à 25 μ g de chaque antigène. Ces 23 sérotypes représentent 80 à 95% des souches isolées au cours des infections pneumococciques invasives en France [4, 10, 11]. Ces vaccins ont pour but d'induire la synthèse d'anticorps anti-capsulaires qui favorisent la phagocytose et la destruction des pneumocoques par les enzymes lysosomiales [10, 12]. Par ailleurs, un certain nombre de sérotypes qui ne sont pas inclus dans le vaccin (environ 13%), seraient couverts par réaction croisée [15].

De nouveaux vaccins dits de deuxième génération sont en cours de développement. Il s'agit de vaccins conjugués rendus plus immunogènes (réponse IgG plutôt qu'IgM) par le couplage à une protéine : anatoxine diphtérique ou tétanique, fraction protéique de paroi du méningocoque ou pneumolysine détoxifiée par mutation. Mais, pour l'instant, ils ne peuvent inclure que 5 à 9 valences [10].

Tolérance

Le vaccin s'administre en intra-musculaire ou en sous-cutané. Les effets secondaires peuvent être locaux dans moins de 30% des cas (douleur \pm érythème pendant 48 heures) ou généraux dans moins de 1% des cas (fièvre pendant 24 heures). Si le malade le désire, l'injection peut être faite en même temps que le vaccin anti-grippal ou anti-tétanique, en un site différent.

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication en dehors de la revaccination qui ne doit pas être faite dans un délai inférieur à 3 ans en raison du risque de choc anaphylactique par phénomène d'Arthus. Cependant, les rares cas rapportés concernaient des malades qui avaient d'abord été vaccinés par le vaccin à 14 valences. Ce vaccin était peut-être plus immunogène du fait de son dosage à 50 μ g.

Prix, remboursement

Le vaccin coûte environ 135 francs. Il n'est pas remboursé par la sécurité sociale. La vaccination n'est prise en charge à 100% que pour les patients splénectomisés, drépanocytaires, ayant un syndrome néphrotique ou une brèche ostéo-méningée. Elle doit pouvoir être obtenue pour les personnes ayant une insuffisance respiratoire sévère, et pour les personnes âgées «susceptibles d'être fréquemment hospitalisées», bénéficiant d'un remboursement à 100%.

Revaccination

La protection dure 3 à 9 ans. La revaccination est discutée chez les sujets âgés. Pour les américains, une seule vaccination chez les sujets âgés de plus de 65 ans sans facteurs de risque est suffisante. Pour ceux ayant des facteurs de risque (broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque,...), une revaccination tous les 5 ans paraît possible [1, 15], mais cette stratégie n'a pas été évaluée ni sur le plan clinique, ni sur le plan économique.

EFFICACITÉ SÉROLOGIQUE

Les anticorps circulants induits par la vaccination assurent une protection vis-à-vis des infections invasives à pneumocoque, mais ne protègent ni du portage pharyngé ni des infections muqueuses, telles les bronchites. Le dosage des anticorps se fait de façon séparée pour chaque valence par méthode radioimmunologique (RIA), technique de référence, ou par méthode immunoenzymatique (ELISA). La protection est estimée 2 à 3 semaines après vac- ●●●

nation, d'une part sur le dépassement du taux seuil et d'autre part sur une élévation du taux d'anticorps de plus de 2 fois par rapport aux titres avant vaccination. On considère qu'il faut un titre d'anticorps supérieur ou égal à 300 ng d'azote/ml pour être protecteur pour une valence donnée [10]. Compte tenu de la lourdeur et du coût des techniques de dosage, il existe peu d'études en France. Cadoz *et al.* [16] ont montré qu'il existait une séroconversion de 90% chez les adultes (âge moyen 39 ans), et de 77% chez les sujets âgés (âge moyen 82 ans), avec cependant une moins bonne immunogénicité des valences 9N, 11A, 10A, 1 et 19F chez les sujets âgés. Les études anglo-saxonnes ont montré également une bonne efficacité, mais le taux d'anticorps diminuerait plus rapidement chez les personnes âgées [1, 12], surtout après 80 ans. Une étude finlandaise récente, utilisant une nouvelle technique ELISA plus spécifique, trouve une réponse de 70%, avec cependant une moins bonne réponse vaccinale après 65 ans chez la femme que chez l'homme [17]. Enfin, pour les malades hospitalisés pour une pneumopathie, il faut attendre un délai de 8 semaines avant de vacciner, pour avoir une bonne réponse anti-corps [18].

EFFICACITÉ CLINIQUE

L'appréciation de l'efficacité clinique se heurte aux difficultés suivantes : difficulté du diagnostic bactériologique, valeur discutable des méthodes immunologiques, intrication avec la vaccination anti-grippale qui réduit par elle-même le taux de pneumonies [19]. L'efficacité vaccinale au cours d'essais randomisés a été démontrée chez les sujets jeunes avec le vaccin 14 valences. Il n'existe aucune étude randomisée avec le vaccin à 23 valences [20]. Une méta-analyse, publiée en 1994 [20], a retenu 9 études randomisées (représentant 40431 personnes) sur des critères de qualité parmi 164 articles portant sur l'efficacité. Elle permettait de conclure à une efficacité de 66% pour les pneumonies à pneumocoque avec bactériémie chez les adultes à risque faible uniquement. Par

contre, elle ne pouvait pas conclure pour les personnes âgées et les malades à risque moyen ou élevé, pour lesquels il existait, dans ces études, de nombreux biais et des effectifs insuffisants. De plus, ces groupes à risque étaient très hétérogènes et incluaient des patients immunodéprimés chez lesquels le vaccin n'a pas d'effet protecteur [1, 12, 21]. Ces études, publiées entre 1976 et 1987, ne concernent que des vaccins de 6 à 17 valences. Parmi ces 9 études randomisées, il faut signaler l'étude française multicentrique de Gaillat *et al.* [22] concernant 1686 personnes âgées vivant en institution (âge moyen de 74 ans), et qui concluait à une efficacité du vaccin de 77,1%.

Actuellement, les études randomisées sont discutables sur le plan éthique [23] et surtout sont difficilement réalisables en raison du nombre important de patients qu'il serait indispensable d'inclure. En effet, pour pouvoir conclure dans une étude prospective que le vaccin est efficace à 50-60% il faut inclure plus de 20000 personnes [15]. Des essais de cette ampleur n'ayant pas été conduits avant la commercialisation des vaccins successifs, l'évaluation clinique doit faire appel à des études rétrospectives « cas apparus-cas témoins » et à des études de cohorte indirecte [23]. L'étude de cohorte indirecte consiste à comparer, chez des malades ayant une infection à pneumocoque prouvée, la fréquence des 23 sérotypes inclus dans le vaccin entre ceux qui ont été vaccinés et les autres.

Depuis 1984, sur les 6 études rétrospectives publiées sur l'efficacité clinique du vaccin anti-pneumococcique, 5 ont montré une efficacité de 47 à 81% [21]. Dans la seule étude qui n'a pas montré d'efficacité [24], le nombre de cas n'était que de 89, les données concernant le statut vaccinal étaient incomplètes, et il semblait exister un biais dans la sélection des sujets contrôles [21, 25]. Parmi les 5 autres études, nous allons détailler les résultats des 2 plus importantes [26, 27] et celle de Sims *et al.* [25] qui concerne spécifiquement les personnes âgées. Il n'existe pas d'étude en langue française publiée sur le sujet.

Dans l'étude cas-contrôle de Shapiro *et al.* [26], portant sur 1054 cas, le vaccin (à 14 ou à 23 valences) assurait une protection efficace contre les infections invasives à pneumocoque, de 93% pour les adultes de moins de 55 ans, de 88% entre 55 et 64 ans, de 80% entre 65 et 74 ans, de 67% entre 75 et 84 ans et de 46% pour les personnes de plus de 85 ans vaccinées depuis moins de 3 ans. L'effet protecteur diminuait avec le temps, mais restait, par exemple, de 58% à 5 ans pour les personnes de 65 à 74 ans. Indépendamment de l'âge, le vaccin était également efficace pour les personnes immunocompétentes à risque modéré d'infection à pneumocoque : insuffisants respiratoires chroniques, insuffisants cardiaques ou diabétiques. En revanche, il était inefficace chez les personnes immunodéprimées à risque élevé : malades ayant un cancer disséminé, un lymphome, un myélome ou une leucémie. Cependant, les personnes immunodéprimées ne représentent que 10 à 20% des personnes avec infection sévère à pneumocoque [21, 26].

Dans l'étude de cohorte indirecte de Butler *et al.* [27], qui a inclus 2837 personnes, l'efficacité du vaccin était estimée à 75% chez les personnes de plus de 65 ans. Le vaccin était également efficace chez les diabétiques (84%), les insuffisants coronariens (73%), les insuffisants cardiaques (69%), les insuffisants respiratoires (65%) et les patients splénectomisés (77%). En revanche, il n'existait aucune efficacité chez les patients immunodéprimés. Dans cette étude, la durée de la protection chez les personnes immunocompétentes était supérieure à 9 ans dans 80% des cas. Ce résultat est contradictoire avec les données sérologiques, ce qui pourrait indiquer que la durée de la protection clinique n'est pas corrélée aux taux d'anticorps.

Enfin, l'étude cas-contrôle de Sims *et al.* [25] portait sur 122 patients immunocompétents, âgés de 55 ans et plus (âge moyen de 70,1 ans), et ayant fait une infection sévère à pneumocoque. Ils étaient comparés à 244 contrôles, et l'efficacité du vaccin était estimée à 70%.

CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

Il n'existe pas de données économiques fiables en France concernant la vaccination anti-pneumococcique. Les seules données dont nous disposons sont essentiellement américaines.

On estime aux Etats-Unis qu'en vaccinant seulement 20% des personnes à risque, avec une efficacité vaccinale de 60%, on pourrait empêcher 19200 décès par an [28, 29]. Il existe 2 études principales qui ont tenté d'évaluer d'un point de vue coût/efficacité l'intérêt du vaccin anti-pneumococcique [30, 31].

L'étude de modélisation de Sisk *et al.* [30] de 1986 concernait les personnes de plus de 65 ans. Il y était fait 2 analyses, avec une hypothèse haute et une basse. Dans l'hypothèse basse (10% des pneumonies à pneumocoque, efficacité de 60%, durée de protection du vaccin de 3 ans), le coût d'une année de vie gagnée était de 6000\$. Dans l'hypothèse haute (15% de pneumocoques, efficacité 60%, protection de 8 ans), le coût était nul, justifiant pleinement la vaccination.

L'étude rétrospective de type cohorte de Gable *et al.* [31] de 1990, portait à la fois sur l'efficacité du vaccin et sur l'aspect économique. L'efficacité du vaccin était de 69% et permettait une économie de 141\$ par personne vaccinée par rapport aux malades non vaccinés qui faisaient une pneumopathie.

QUELLES RECOMMANDATIONS ?

Comme nous l'avons vu, il n'existe pas de recommandations officielles en France concernant la vaccination anti-pneumococcique chez les personnes âgées. Cependant, dans le guide des vaccinations de la Direction générale de la Santé [3], il est signalé que des recommandations émanant de travaux anglo-saxons proposent la vaccination pour les sujets à risque à la sortie d'une hospitalisation et pour les personnes âgées. Pour le groupe ECRIR (Entretiens du Club de Réflexion sur l'Infection Respiratoire)[4] la vaccination anti-pneumococcique est justifiée

dès à présent chez les sujets de plus de 65 ans à risque modéré (vie en institution, BPCO, insuffisance cardiaque congestive, troubles vasculaires cérébraux, insuffisance rénale chronique, hépatopathie chronique). Pour les patients de plus de 65 ans sans facteurs de risque associés, le groupe ECRIR considère qu'une évaluation sous un angle de santé publique est nécessaire. Pour certains auteurs enfin, la vaccination anti-pneumococcique est loin d'avoir fait ses preuves et ils ne la recommandent pas [32]. Ceci explique qu'en 1994, dans une étude sur les pratiques de médecins généralistes français face aux vaccinations, seuls 2,3% proposaient la vaccination anti-pneumococcique de façon systématique aux sujets âgés [33]. Actuellement, on peut estimer que le taux de couverture parmi les sujets de plus de 65 ans est inférieur à 1% en France [10].

Il est intéressant de comparer ces données à celles des Etats-Unis où la vaccination est recommandée par le Center for Disease Control [34], non seulement aux personnes ayant des facteurs de risque, mais à tous les adultes âgés de plus de 65 ans (une seule injection non renouvelée sauf facteurs de risque particuliers) et pour toutes les personnes de plus de 50 ans ayant été hospitalisés pour une pneumopathie. Le vaccin est même pris en charge par le Medicare depuis 1981 alors que, pour la grippe, cette prise en charge n'existe que depuis 1993 [12, 28]. Cependant, son utilisation reste controversée pour certains [35], et la couverture vaccinale n'est que de 10 à 30% chez les personnes de plus de 65 ans [36]. On est loin des 60% que s'étaient fixés pour l'an 2000 « l'US Public Health Service » [37]. De nombreuses études ou recommandations tentent d'augmenter ce taux de couverture vaccinale en renforçant l'information auprès des médecins et en autorisant les infirmières à proposer cette vaccination [1, 38].

Des campagnes d'information pour promouvoir cette vaccination se développent actuellement au Canada [39] et en Angleterre (couverture vaccinale < 10%)[40]. Dans les pays scandinaves, la couverture

vaccinale serait de l'ordre de 30 à 40% [10].

CONCLUSION

Malgré les difficultés d'évaluation de la vaccination anti-pneumococcique et les taux de protection inférieurs à ceux obtenus après les vaccinations anti-virales, l'intérêt de cette vaccination chez les personnes âgées semble sous-estimée dans notre pays. Pourtant, le vaccin anti-pneumococcique semble avoir une effi- ●●●

MAI N P O I N T S

Anti-pneumococcal vaccination in the elderly

■ **A severe disease:** Pneumococcal infections including pneumonia, bacteremia and meningitis are important causes of hospitalization and death among elderly patients. Overall deaths from pneumococcal disease are estimated at 4000 to 12000 per year in France. Considering the increasing of pneumococcal resistance level to antibiotics used in the treatment of invasive infections (21-36%) and the high mortality (10-30%), even with susceptible strains, the vaccinal approach has to be envisaged. This article reviews current issues in clinical practice and public policy for pneumococcal vaccination in the elderly.

■ **Efficacy of the pneumococcal vaccine:** The present polysaccharidic vaccine (23-valent) proved its protective efficacy against serious pneumococcal infections in immunocompetent elderly patients (70-80%). Studies that have not been able to demonstrate a protective effect of pneumococcal vaccination have been criticised, particularly for their small sample size and limited statistical power. However, in France, the vaccination coverage is still < 1%. Doubts about its effectiveness, fears of side effects, and the lack of programs to promote its use contribute to the underuse of this vaccine.

■ **Recommendations:** Because pneumococcal vaccination is safe, efficacious and probably cost-effectiveness, we conclude that specific recommendations for this vaccine in the elderly are necessary in France.

C. Trivalle

Presse Med 1998 ; 27:484-8

© 1998, Masson, Paris

capacité de 70 à 80% chez les personnes de 65 à 75 ans, avec une durée de protection de 3 à 9 ans selon les études. De plus, son intérêt en terme d'économie de la santé est fortement suggéré.

D'ici l'an 2000, il semble donc raisonnable, aussi bien d'un point de vue médical que d'un point de vue économique, de promouvoir la vaccination anti-pneumococcique chez les personnes âgées en France. Comme pour la grippe, cette vaccination pourrait être prise en

charge à 100%. Parallèlement, des études pour confirmer l'efficacité de ce vaccin pourraient être faites avec l'aide des médecins généralistes, en prenant comme témoins appariés les personnes refusant de se faire vacciner. L'âge de 65 ans, qui a été choisi par les américains doit permettre d'avoir une bonne réponse vaccinale. En attendant que soit décidée une telle politique de vaccination sur le plan national ou européen, c'est à chaque médecin de décider s'il propose ou non

de vacciner contre le pneumocoque les personnes âgées de plus de 65 ans qu'il est amené à voir en consultation. □

A noter que depuis la fin du mois de septembre 1997, une extension des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant le vaccin anti-pneumococcique a été délivrée par l'Agence du Médicament pour les «sujets âgés de plus de 65 ans, particulièrement les personnes vivant en institution» et pour les «sujets immunocompétents fragilisés (diabète, bronchite chronique, insuffisance cardiaque, terrain alcoolotabagique...)).

[Références]

- Richardson JP, Michocki RJ. Removing barriers to vaccination use by older adults. *Drugs Aging* 1994 ; **4**:357-65.
- Geslin P, Fremaux A, Sissia A. Infection à pneumocoque: aspects épidémiologiques en 1992. *Med Mal Infect* 1992 ; **22**:66-71.
- Direction Générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations, 1995.
- Groupe ECRIR. Bonne pratique de la vaccination anti-pneumococcique en France. *Lettre Infectiol* 1996 ; **9**:144-6.
- Koivula J, Sten M, Makela P. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994 ; **96**:313-20.
- Trivalle C, Carbon C. Infections respiratoires basses du sujet âgé : facteurs de risque et prévention. *Med Hyg* 1993 ; **51**:2504-6.
- Hedlund JU, Örtqvist AB, Kalin M, Scalia-Tomba G, Giesecke J. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet* 1992 ; **340**:396-7.
- Fedson DS. Clinical practice and public policy for influenza and pneumococcal vaccination of the elderly. *Clin Geriatr Med* 1992 ; **8**:183-99.
- Modai J. Méningites bactériennes des sujets âgés. *Med Mal Infect* 1988 ; **18**:327.
- Denis F, Ploy MC. Le pneumocoque. Immunité naturelle et vaccinale en France. *Med Mal Infect* 1995 ; **25**:642-5.
- Gauthey L, Karsegard J, Martin R, Michel JP. Pourquoi promouvoir les vaccinations antigrippale et antipneumococcique ? *Med Hyg* 1993 ; **51**:2509-14.
- Bentley DW. Vaccinations. *Clin Geriatr Med* 1992 ; **8**:745-60.
- Weber M, Roussel-Delvallez M, Laurans G et al. Enquêtes épidémiologiques régionales sur la résistance de *S. pneumoniae*: résultats préliminaires de 6 observations Régionales. *Med Mal Infect* 1997 ; **27**:7-15.
- Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF, and the Pneumococcal Sentinel Surveillance Working Group. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis* 1996 ; **174**:986-93.
- Fiebach N, Beckett W. Prevention of respiratory infections in adults. Influenza and pneumococcal vaccines. *Arch Intern Med* 1994 ; **154**:2545-57.
- Cadot M, Armand J, Arminjon F et al. A new 23 valent pneumococcal vaccine: immunogenicity and reactogenicity in adults. *J Biol Standardiz* 1985 ; **13**:261-5.
- Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Herva E, Leinonen M. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis* 1996 ; **173**:387-93.
- Hedlund JU, Kalin ME, Örtqvist AB, Henriksen J. Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch Intern Med* 1994 ; **154**:1961-5.
- Chidiac C, Beaucaire G. Prévention de l'infection chez le sujet âgé. *Med Mal Infect* 1988 ; **18**:366-72.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 ; **154**:2666-77.
- Fedson DS, Shapiro ED, LaForce FM et al. Pneumococcal vaccine after 15 years of use. Another view. *Arch Intern Med* 1994 ; **154**:2531-35.
- Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez les personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1985 ; **33**:437-44.
- Broome CV, Breiman RF. Pneumococcal vaccine-past, present, and future. *N Engl J Med* 1991 ; **325**:1506-8.
- Forrester HC, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high risk population. *Am J Med* 1987 ; **83**:425-30.
- Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwick WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988 ; **108**:653-7.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991 ; **325**:1453-60.
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993 ; **270**:1826-31.
- Fedson DS, for the National Vaccine Advisory Committee. Adult immunization. Summary of the National Vaccine Advisory Committee Report. *JAMA* 1994 ; **272**:1133-7.
- Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N Engl J Med* 1993 ; **328**:1252-8.
- Sisk JE, Riegelman RK. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia: an update. *Ann Intern Med* 1986 ; **104**:79-86.
- Gable CB, Holzer SS, Engelhart L et al. Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings. *JAMA* 1990 ; **264**:2910-15.
- Moulias R, Meaume S, Salvatore, Faucher-Chabert N, Lesourd B. Immunité, nutrition et infection respiratoire chez le sujet âgé. *Med Hyg* 1993 ; **51**:2498-502.
- Rotily M, Moatti JP, Janvrin MP, Baudier F, Bry D, Obadia Y. Opinions et pratiques des médecins généralistes français face aux vaccinations. *BEH* 1995 ; **43**:189-90.
- Centers for Disease Control. Pneumococcal polysaccharide vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 1989 ; **38**:64-8, 73-6.
- Hirschmann JV, Lipsky BA. The pneumococcal vaccine after 15 years of use. *Arch Intern Med* 1994 ; **154**:373-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza and pneumococcal vaccination coverage levels among persons aged > 65 years. *MMWR* 1995 ; **44**:506-15.
- Public Health Service. Health people 2000 review, 1995-1996. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 1996.
- Herman CJ, Speroff T, Gebul RD. Improving compliance with immunization in the older adult: results of a randomized cohort study. *J Am Geriatr Soc* 1994 ; **42**:1154-9.
- Fedson DS. Influenza and pneumococcal vaccination in Canada and the United States, 1980-1993: what can the two countries learn from each other? *Clin Infect Dis* 1995 ; **20**:1371-6.
- McDonald P, Friedman EHI, Banks A, Anderson Ros, Carman V. Pneumococcal vaccine campaign based in general practice. *BMJ* 1997 ; **314**:1094-8.