

La vaccination contre les pneumocoques est désormais recommandée comme vaccination complémentaire pour toutes les personnes à partir de 65 ans

État au 30.10.2023

Résumé

Nouvelle recommandation de vaccination: la vaccination contre les maladies à pneumocoques avec un vaccin anti-pneumococcique conjugué (PCV) est désormais recommandée comme vaccination complémentaire pour toutes les personnes à partir de 65 ans (une dose). La recommandation en vigueur jusqu'ici pour les personnes à risque de moins de 65 ans et celle relative à la vaccination de base pour les enfants de moins de 5 ans restent inchangées. Aucune dose supplémentaire n'est pour l'instant recommandée aux personnes qui ont déjà été vaccinées à l'âge adulte avec un vaccin conjugué.

La recommandation de vaccination complémentaire liée à l'âge s'explique par le fait qu'un âge avancé constitue un facteur de risque indépendant pour les maladies invasives à pneumocoques (telles que septicémie et méningite) et les pneumonies à pneumocoques. Par ailleurs, il a été démontré qu'une vaccination avec le PCV chez les personnes de ≥ 65 ans protège efficacement contre ces deux types de maladies.

Prise en charge des coûts: la prise en charge des coûts d'une dose de PCV en tant que vaccination complémentaire pour toutes les personnes de ≥ 65 ans est garantie à compter de Janvier 2024 par l'assurance obligatoire des soins (AOS) conformément à la recommandation si cette limitation est mentionnée par vaccin dans la liste des spécialités.

Les coûts de la vaccination contre les pneumocoques des personnes à risque âgées de 5 à 64 ans ne sont toujours pas remboursés.

1 INTRODUCTION

Les maladies invasives à pneumocoques (MIP) et les pneumonies à pneumocoques (PP) sont des maladies graves qui, à l'âge adulte, touchent en particulier les personnes âgées et celles présentant certaines pathologies à risque. En Suisse, jusqu'en 2013, la vaccination antipneumococcique était recommandée comme vaccination de base avec un vaccin polysaccharidique 23-valent (PPV23) à toutes les personnes de 65 ans et plus. Cette recommandation générale a été suspendue en 2014 par l'office fédéral de la santé publique (OFSP) et la commission fédérale pour les vaccins (CFV), qui l'ont remplacée par une recommandation de vaccination avec une dose unique d'un vaccin antipneumococcique conjugué (PCV, 13-valent) pour toutes les personnes à risque [1]. Les arguments en faveur de ce changement étaient la faible efficacité du PPV23 contre les PP communautaires chez les personnes âgées et la volonté de protéger durablement, en particulier les personnes à risque de tous âges, avec un vaccin conjugué. De plus, en 2014, l'effet protecteur des vaccins conjugués contre les PP dans le groupe d'âge des ≥ 65 ans n'avait pas encore été démontré, et les PCV disponibles n'étaient autorisés que pour les enfants.

Nous disposons à l'heure actuelle de données cliniques qui montrent qu'une dose de PCV protège efficacement les personnes âgées des MIP et des PP communautaires [2]. En outre, des données récentes recueillies en Suisse confirment que l'âge constitue un facteur de risque indépendant pour les maladies à pneumocoques sévères [3]. Enfin, on dispose maintenant de vaccins conjugués qui sont autorisés pour le groupe d'âge des ≥ 65 ans.

L'OFSP et la CFV ont donc réévalué l'utilité d'une recommandation de vaccination fondée sur l'âge pour les personnes de ≥ 65 ans et réexaminé la recommandation actuelle pour les groupes à risque. Cette réévaluation avait pour objectif de recommander la meilleure stratégie possible pour la prévention des MIP et des PP chez les personnes qui présentent le plus grand risque d'évolution sévère en raison de leur âge et/ou d'une maladie chronique préexistante.

2 FARDEAU DES MALADIES À PNEUMOCOQUES CHEZ LES PERSONNES DE ≥65 ANS

2.1 Tableau clinique

Les pneumocoques peuvent provoquer des MIP graves (bactériémie, septicémie, méningite) et sont des agents pathogènes fréquemment à l'origine de pneumonies communautaires (*community acquired pneumonia* CAP) chez l'adulte. D'après les données compilées dans les méta-analyses, en Europe, le pourcentage de pneumonies communautaires induites par les pneumocoques sont estimées à 20 % [4], 26 % (seulement chez les ≥55 ans [5]) et 27 % [6]. Environ 25 % des pneumonies à pneumocoques (PP) sont associées à une bactériémie [6].

2.2 Méthodologie appliquée pour calculer le fardeau des maladies

Données disponibles concernant les maladies à pneumocoques: les MIP doivent être notifiées et sont enregistrées via le système de déclaration obligatoire de l'OFSP, conformément à l'ordonnance du département fédéral de l'intérieur (DFI) du 1^{er} décembre 2015 sur la déclaration d'observations en rapport avec les maladies transmissibles de l'homme (RS 818.101.126; voir le guide de la déclaration obligatoire: [Maladies infectieuses à déclaration obligatoire \(admin.ch\)](#)). La Suisse ne dispose pas de système de surveillance pour les PP communautaires. Par contre, elle collecte des données sur les cas hospitalisés qui figurent dans la statistique

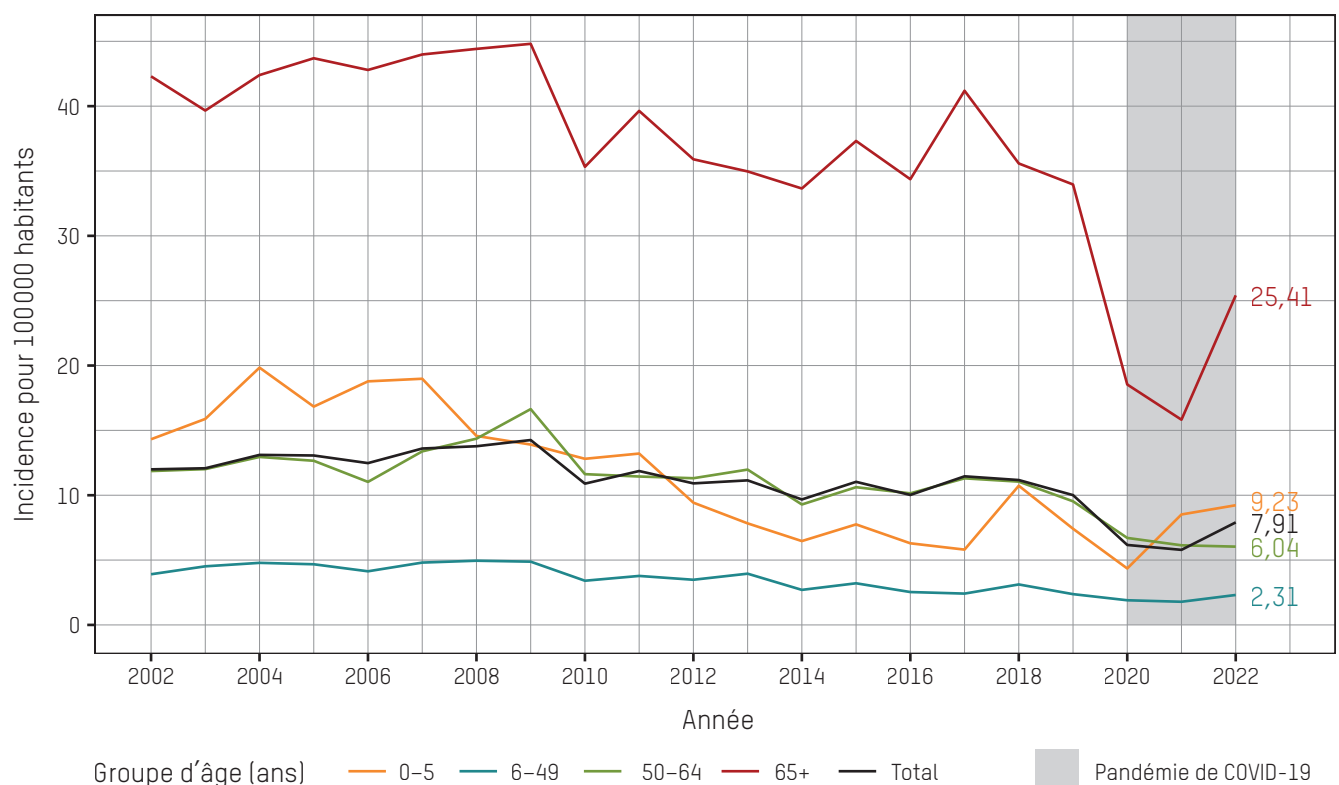
médicale des hôpitaux établie par l'Office fédéral de la statistique (OFS). Comme on ne recherche pas les agents pathogènes pour toutes les CAP hospitalisées, le nombre total de PP hospitalisés doit être extrapolé à partir du nombre de cas de pneumonies hospitalisés, quel que soit l'agent pathogène (bactérien ou totalement inconnu). Les codes CIM-10-GM (Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e révision, German Modifications) sont indiqués dans le tableau 1. Pour évaluer le fardeau de la maladie, l'OFSP et la CFV ont choisi pour le pourcentage des PP une estimation prudente (20 % [4]), ce qui est conforme à l'estimation calculée par la Commission allemande de vaccination (STIKO) pour la période 2010–2013 [7].

Intervalle de temps retenu: les mesures non pharmaceutiques visant à lutter contre la propagation du SARS-CoV-2 ont entraîné une forte diminution de l'incidence des maladies à pneumocoques en 2020 et en 2021 (figures 1 et 2). En 2022, avec la suppression progressive des mesures de lutte contre la pandémie, cette incidence a de nouveau augmenté, raison pour laquelle seule la statistique des années antérieures à 2020 a été prise en compte pour évaluer le fardeau de la maladie.

2.3 Fardeau des maladies en fonction de l'âge et des facteurs de risque

Le fardeau que constituent les maladies à pneumocoques sévères est de loin le plus important pour le groupe d'âge des

Figure 1
Incidence totale et par âge (cas pour 100 000 habitants) des maladies invasives à pneumocoques au fil du temps, 2002–2022



≥65 ans. Par rapport aux groupes plus jeunes, l'incidence des MIP dans le groupe d'âge des ≥65 ans (figure 1) et l'incidence estimée des hospitalisations avec une PP (figure 2) sont à tout moment plusieurs fois supérieures.

Le risque de MIP augmente avec l'âge au sein des groupes de personnes présentant un risque normal, moyen ou élevé de MIP [8–10]. Une étude suisse a montré qu'un âge de ≥65 ans constitue un facteur de risque indépendant d'hospitalisation avec une PP [3]. Un âge de ≥65 ans est également associé à une augmentation de la durée d'hospitalisation et de la mortalité chez les personnes hospitalisées pour ce motif. Le risque d'hospitalisation avec une PP à un âge de ≥65 ans seul (c-à-d., sans autre facteur de risque) est aussi élevé, voire plus élevé, que chez les patients atteints d'une maladie auto-immune, d'un diabète mal équilibré ou d'une maladie rénale chronique.

Pour d'autres groupes à risque, comme les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire ou présentant une immunosuppression, le risque est au moins deux fois plus élevé que pour les personnes de ≥65 ans sans autres facteurs de risque.

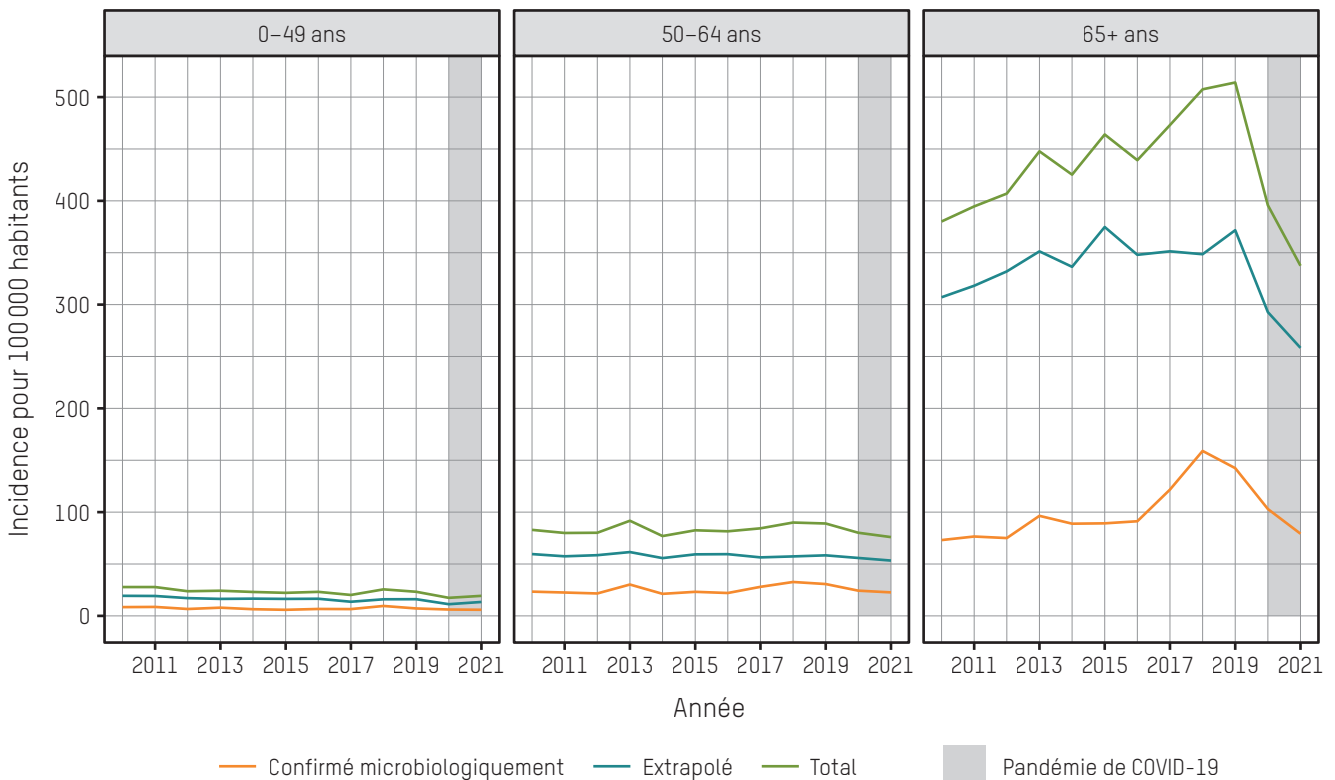
Pour les personnes de ≥65 ans atteintes d'une ou de plusieurs maladies chroniques, le risque d'évolution sévère est encore plus élevé [3, 8–10].

2.4 Tendances longitudinales

On observe une légère tendance à la baisse de l'incidence des MIP entre 2002 et 2019 dans le groupe d'âge des ≥65 ans (figure 1 ou [11]). Dans ce groupe, la couverture vaccinale antipneumococcique en Suisse était aussi faible en 2019 qu'avant l'introduction de la recommandation pour les groupes à risque en 2014 (<10 % [12]). On en déduit que la

Figure 2

L'incidence annuelle totale estimée des hospitalisations pour pneumonies à pneumocoques (PP) communautaires, dans les groupes d'âge 0–49, 50–64 et ≥65 ans au fil du temps, 2010–2021



Explication des incidences indiquées:

Incidence des cas confirmés microbiologiquement de PP hospitalisés: fondée sur les cas portant le code CIM-10-GM J13 (Pneumonie due à *Streptococcus pneumoniae*).

Incidence extrapolée des PP hospitalisées: fondée sur 20 % des cas avec diagnostic de pneumonie sans agent pathogène connu*.

Incidence totale (estimée) des cas de PP hospitalisés: somme de l'incidence des cas confirmés microbiologiquement et de l'incidence extrapolée.

Source des données: Office fédéral de la statistique, Statistique médicale des hôpitaux: diagnostics principaux et diagnostics supplémentaires de pneumonies à pneumocoques (PP) et de pneumonies sans agent pathogène connu

* Codes CIM-10-GM utilisés pour les pneumonies sans agent pathogène connu: J15 (Pneumonies bactériennes, non classées ailleurs), J158 (Autres pneumopathies bactériennes), J159 (Pneumopathie bactérienne, sans précision), J180 (Bronchopneumopathie, sans précision), J181 (Pneumopathie lobaire, sans précision), J188 (Autres pneumopathies, micro-organisme non précisé), J189 (Pneumopathie, sans précision).

cause première de la baisse observée est l'immunité de groupe indirecte conférée par la vaccination généralisée des enfants de moins de 5 ans contre les pneumocoques [13]. Toujours dans ce groupe, on constate que, contrairement aux MIP, l'incidence des hospitalisations avec PP (confirmées ou présumées) a augmenté de 2010 à 2019 (figure 2).

2.5 Nombre de cas, décès et incidence des maladies à pneumocoques chez les personnes de ≥ 65 ans

Maladies invasives à pneumocoques

Sur la base des données tirées du système de déclaration obligatoire de l'OFSP pour la période 2017–2019, l'incidence annuelle moyenne des MIP en Suisse est de 36 cas pour 100 000 personnes de ≥ 65 ans (tableau 1), ce qui correspond à 574 cas de MIP par an dans ce groupe d'âge. Durant la même période, 68 décès associés aux MIP ont été déclarés en moyenne chaque année dans le groupe d'âge des ≥ 65 ans, soit un taux de létalité de 12 %. Parmi les cas déclarés, 70 % concernaient des personnes à risque.

Pneumonies à pneumocoques communautaires

Hospitalisations avec pneumonie à pneumocoques confirmée microbiologiquement : durant la période 2017–2019, 2236 cas confirmés de PP hospitalisées ont été enregistrés en moyenne annuelle dans le groupe d'âge des ≥ 65 ans, ce qui correspond à une incidence de 141 pour 100 000 personnes de ≥ 65 ans. Durant la même période, 58 décès portant le code CIM J13 ont été déclarés en moyenne chaque année, soit un taux de létalité de 2,4 %.

Total estimé des hospitalisations avec pneumonie à pneumocoques : entre 2017 et 2019, l'incidence totale estimée des cas de PP hospitalisées était de 498 pour 100 000 personnes de ≥ 65 ans, soit une moyenne annuelle de 7899 hospitalisations avec PP dans ce groupe d'âge (tableau 1). On ignore combien de cas de PP hospitalisées font partie des personnes à risque.

Total estimé des cas de pneumonies à pneumocoques communautaires (hospitalisés et/ou traités en ambulatoire) : l'incidence totale des PP communautaires en Suisse est, selon les estimations, de 1346 pour 100 000 personnes de ≥ 65 ans (= 21 348 cas par an). L'extrapolation se fonde sur le nombre total estimé d'hospitalisations avec PP (tableau 1) et l'hypothèse prudente selon laquelle 37 % des personnes de ≥ 65 ans atteintes d'une PP doivent être hospitalisées [14]. Il en résulte une incidence estimée des PP traitées en ambulatoire de 848 cas pour 100 000 personnes de ≥ 65 ans en Suisse, soit 13 449 cas par an.

Par comparaison avec les maladies à pneumocoques sévères, il s'avère que dans le groupe d'âge des ≥ 65 ans, tant l'incidence des PP hospitalisées confirmées microbiologiquement que l'incidence totale (estimée) des hospitalisations avec PP sont, comme attendu, nettement plus élevées que celle des MIP (d'un facteur 3,5 et 14 respectivement). Bien que le taux de létalité soit nettement plus bas pour les PP, les cas confirmés microbiologiquement de PP avec hospitalisation aboutissent à un nombre de décès sensiblement égal à celui des décès dus à une MIP.

Tableau 1

Nombre de cas, décès et incidence des maladies invasives à pneumocoques et des hospitalisations pour pneumonies à pneumocoques chez les personnes de ≥ 65 ans (moyenne annuelle 2017–2019)

	Nombre de cas/ décès par an (TL)	Incidence (mortalité)	Source des données
Maladies invasives à pneumocoques	574 cas/ 68 décès (12%)	36/100 000 (4,3/100 000)	OFSP: système de déclaration obligatoire
Pneumonies à pneumocoques (hospitalisées)			OFSP: statistique médicale des hôpitaux
microbiologiquement confirmées ¹	2236 cas/ 53 décès (2,4%)	141/100 000 (3,3/100 000)	(diagnostics principaux et diagnostics secondaires d'une sélection de codes CIM Pneumonie)
extrapolées ²	5562 cas	357/100 000	
Total (estimation)	7899 cas	498/100 000	

TL = taux de létalité

¹ code CIM-10-GM J13: Pneumonie due à *Streptococcus pneumoniae*

² 20 % de PP avec agent pathogène inconnu (bactérien ou totalement inconnu). Codes CIM-10-GM: J15 (Pneumonies bactériennes, non classées ailleurs), J158 (Autres pneumopathies bactériennes), J159 (Pneumopathie bactérienne, sans précision), J180 (Bronchopneumopathie, sans précision), J181 (Pneumopathie lobaire, sans précision), J188 (Autres pneumopathies, micro-organisme non précisé), J189 (Pneumopathie, sans précision).

3 VACCINS CONJUGUÉS ET COUVERTURE SÉROTYPIQUE, PAR VACCIN

3.1 Vaccins conjugués en Suisse pour les adultes de ≥65 ans

À l'heure actuelle, deux vaccins antipneumococciques conjugués (un PCV 13-valent et un PCV 15-valent) sont autorisés en Suisse pour le groupe d'âge des ≥65 ans, et un vaccin PCV 20-valent est autorisé dans l'UE et aux États-Unis (le fabricant a déposé une demande d'autorisation en Suisse). Les sérotypes contenus dans les vaccins sont énumérés dans le tableau 2. Les polysaccharides pneumococciques y sont conjugués à une toxine diphtérique non toxique (CRM197) afin de renforcer la réponse immunitaire.

3.2 Couverture sérotyperique des maladies à pneumocoques, par vaccin conjugué, chez les personnes de ≥65 ans

Dans plus de deux tiers des cas de MIP enregistrés dans le système de déclaration obligatoire, les sérotypes responsables sont connus et peuvent être extrapolés au nombre de cas total. Pour les hospitalisations avec PP, la Suisse ne dispose pas de données sur les sérotypes responsables, mais on admet que la répartition des sérotypes est sensiblement identique à celle constatée pour les MIP.

Répartition des sérotypes dans les cas de MIP chez les personnes de ≥65 ans et couverture par les vaccins conjugués

Depuis l'introduction de la vaccination avec le PCV13 chez les enfants en 2010 (et de la recommandation pour les groupes à risque en 2014), la répartition des sérotypes dans les MIP chez les personnes de ≥65 ans a beaucoup évolué [11]. Entre 2010 et 2019, le pourcentage relatif des cas de MIP dus aux sérotypes contenus dans le PCV13, qui était de plus de 60 %, a diminué de moitié (figure 3). Ainsi, en 2019, 72 % des MIP étaient dues à des sérotypes qui ne sont pas contenus dans le PCV13. Cette même année, la couverture était plus élevée de 15 points de pourcentage avec le PCV15 et de 39 points de pourcentage avec le PCV20 qu'avec le PCV13. Cette évolution de la répartition des sérotypes et de la couverture sérotyperique

vaccinale correspond aux données épidémiologiques des fabricants de vaccins provenant de pays qui ont également mis en œuvre une recommandation générale de vaccination des enfants avec le PCV13 [15, 16].

En moyenne annuelle, durant les des années 2017–2019, les sérotypes suivants ont causé la majorité des cas de MIP (figure 4): sérotype 3 (100 cas, contenu dans tous les PCV), sérotype 8 (80 cas, seulement dans le PCV20) et sérotype 22f (64 cas, dans le PCV15 et le PCV20). La protection vaccinale contre le sérotype 3 conférée par le PCV13 est moindre que la protection contre les autres sérotypes chez les enfants [17] et les adultes de ≥65 ans (tableau 3).

Nombre estimé d'hospitalisations avec pneumonie à pneumocoques chez les personnes de ≥65 ans qui seraient couvertes par un vaccin conjugué

Selon les estimations et sur la base du pourcentage des sérotypes vaccinaux dans les cas de MIP en moyenne annuelle pour la période 2017–2019 (PCV13: 32 %, PCV15: 44 %, PCV20: 66 %), 2528 hospitalisations avec PP seraient dues chaque année aux sérotypes du PCV13, 3475 à ceux du PCV15 et 5213 à ceux du PCV20.

Tableau 2

Vaccins antipneumococciques conjugués pour adultes, avec nombre, type et dosage des sérotypes polysaccharidiques qu'ils contiennent, et autorisation actuelle (état: 30.10.2023)

Type	Nombre de sérotypes	Sérotypes contenus	Dosage par sérotype	Autorisation actuelle pour les adultes ³	
				Âge	Schéma vaccinal
PCV	13	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	2,2 µg, sauf 4,4 µg 6B ¹	≥65 ans	1 dose / pas de rappel
	15	En plus: 22F, 33F	2,0 µg, sauf 4,0 µg 6B ²		
	20	En plus: 8, 10A, 11A, 12F, 15B	2,2 µg, sauf 4,4 µg 6B ¹	Demande d'autorisation déposée pour les ≥65 ans	

PCV=vaccin conjugué antipneumococcique

¹ CRM197 concentration: 32 µg;

² CRM197 concentration: 30 µg.

³ Schéma de vaccination du PCV pour les enfants de <5 ans, voir [Plan de vaccination suisse](#).

Figure 3

Évolution du pourcentage des maladies invasives à pneumocoques chez les personnes de ≥ 65 ans (2002–2021) qui auraient été couvertes par les sérotypes des différents vaccins conjugués

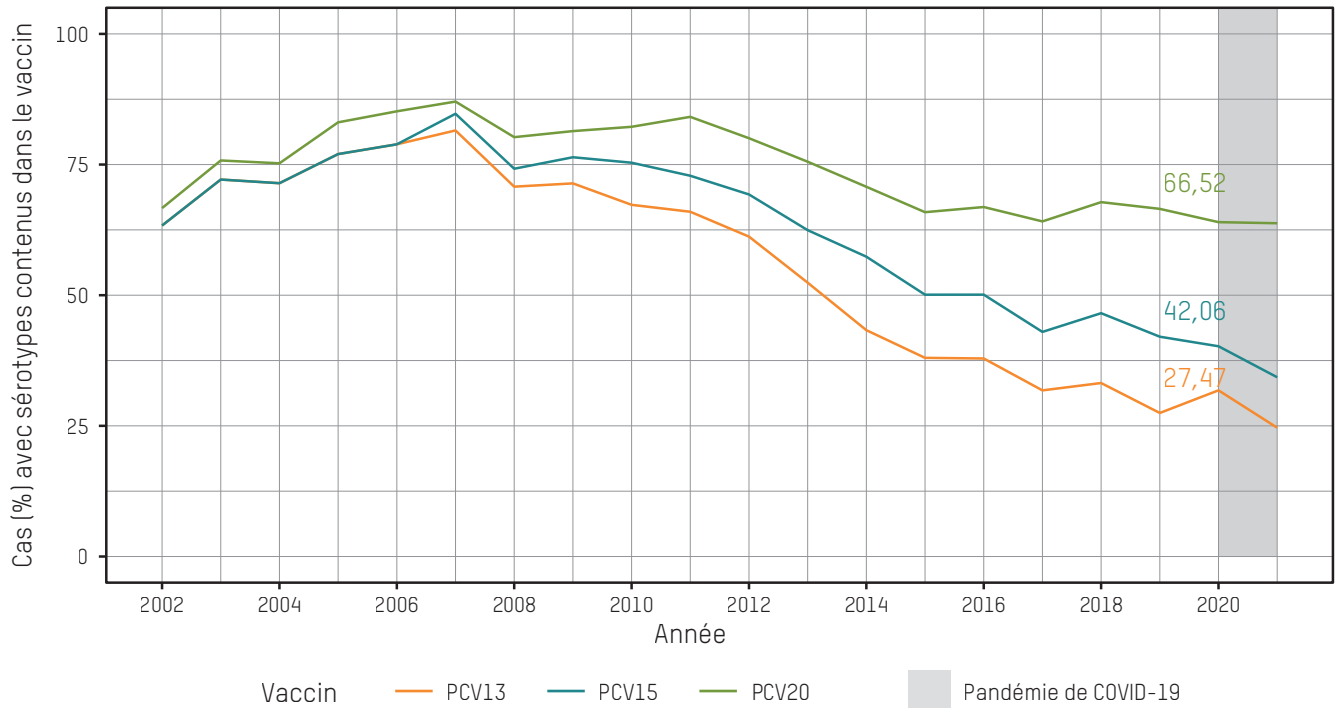
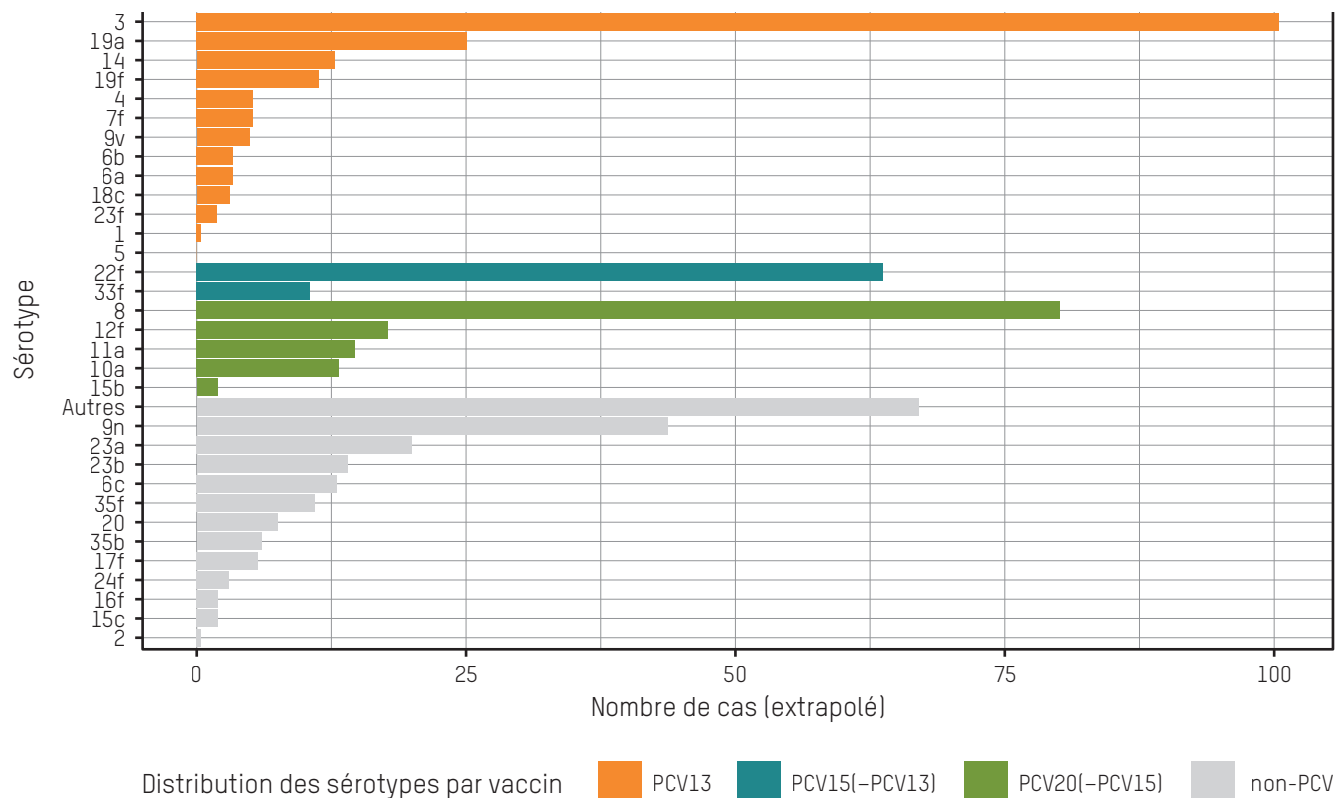


Figure 4

Nombre extrapolé de maladies invasives à pneumocoques chez les personnes de ≥ 65 ans, par sérotype, qui sont couvertes par un vaccin conjugué (PCV) (moyenne annuelle 2017–2019)



4 EFFICACITÉ ET IMMUNOGÉNÉICITÉ DES VACCINS CONJUGUÉS CHEZ LES ADULTES DE ≥65 ANS

4.1 Efficacité

À l'heure actuelle, pour le groupe d'âge des ≥65 ans, on ne dispose d'études sur l'efficacité des vaccins conjugués que pour le PCV13. Pour le PCV15 et le PCV20 non encore autorisé, les seules études existantes montrent que ces vaccins déclenchent les mêmes bonnes réponses (production d'anticorps) contre les antigènes qu'ils contiennent que le PCV13.

Efficacité clinique (efficacy) : une vaste étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle contre placebo, a analysé l'efficacité clinique et la sécurité du PCV13 chez les personnes âgées (≥ 65 ans) contre les MIP et les PP (*Community-acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* [CAPITA]) [2, 18]. Ont participé à cette étude des personnes non vaccinées avec ou sans maladies chroniques, à l'exception des personnes immunosupprimées.

Après une dose de PCV13, l'efficacité vaccinale (*vaccine efficacy*, VE) contre les sérotypes contenus dans le vaccin était de 75,0 % (IC 95 % : 41,4–90,8 %) pour les MIP, de 45,6 % (IC 95,2 % : 21,8–62,5 %) pour les PP communautaires et de 45,0 % (IC 95,2 % : 14,2–65,3 %) pour les PP non bactériémiques (non invasives). Dans cette étude, la durée de la protection a été suivie jusqu'à cinq ans après la vaccination, et il a été montré que l'efficacité contre les MIP et les PP était restée sensiblement au même niveau élevé. On ne dispose pas encore de données sur la protection à long terme.

Efficacité en pratique (effectiveness) : des études cas-témoins (avec tests négatifs) confirment l'efficacité du PCV13 pour prévenir l'hospitalisation avec une PP due à un sérotype vaccinal dans le groupe d'âge des >64 ans [19, 20]. La protection conférée par un vaccin conjugué contre une hospitalisation avec une PP due au sérotype 3 est, selon une méta-analyse, nettement plus basse, avec 52,5 % (IC 95 % : 6,2–75,9 %), que les hospitalisations dues aux autres sérotypes [21]. Malgré une couverture vaccinale élevée chez les enfants avec le PCV13, le sérotype 3 est responsable de la plupart des MIP et des décès associés chez les adultes de ≥65 ans (figure 3B). La protection indirecte de ces derniers contre le sérotype 3 par la vaccination des enfants semble moins élevée que contre les autres sérotypes contenus dans le PCV13.

4.2 Immunogénicité

Jusqu'ici, aucun corrélat de protection sérologique n'a été établie pour la vaccination antipneumococcique chez l'adulte [16]. Les autorités de contrôle des produits thérapeutiques reconnaissent toutefois que, les vaccins qui induisent des niveaux d'anticorps comparables à ceux induits par des vaccins dont l'efficacité clinique a été démontrée sont très probablement efficaces eux aussi. Ce phénomène est exploré dans des études dites d'« immuno-bridging », qui sont les seules à avoir été réalisées jusqu'à présent pour le PCV15 et le PCV20.

PCV13 : dans une étude immunologique avec le PCV13 dans le cadre de CAPITA [22], les auteurs ont déterminé par sérotypes les titres d'activité opsonophagocytaire (OPA) et les concentrations d'immunoglobuline G (IgG) avant ainsi que 1, 12 et 24 mois après la vaccination dans trois cohortes différentes d'adultes de ≥65 ans. L'étude a comparé 1006 participants vaccinés par le PCV13 avec 1005 personnes non vaccinées (témoins). Elle a montré qu'une seule dose de PCV13 chez des adultes de ≥65 ans immunocompétents entraînait une augmentation significative des titres d'OPA et des concentrations d'IgG, qui persistaient deux ans après la vaccination pour les 13 sérotypes, indépendamment de l'âge et des comorbidités chroniques.

PCV15 : dans des études contrôlées randomisées de phases II [23] et III [24, 25], l'immunogénicité d'une dose de PCV15 a été analysée en la comparant à une dose de PCV13 chez des adultes de ≥50 ans en bonne santé. Dans ces trois études, le PCV15, par comparaison avec le PCV13, satisfaisait aux critères de non-infériorité pour les 13 sérotypes communs et montrait une réaction plus élevée et statistiquement significative contre les sérotypes 22F et 33F, non contenus dans le PCV13. Dans l'étude de phase III de Platt et al. [24], la réaction contre le sérotype 3 commun était aussi statistiquement plus élevée chez les personnes vaccinées avec le PCV15 que chez celles vaccinées avec le PCV13, mais à un niveau faible (1,6 fois plus élevée). On ignore actuellement si ce phénomène est pertinent pour la clinique.

PCV20 : dans une étude de phase II [26] et de phase III [27], l'immunogénicité d'une dose de PCV20 a été analysée en la comparant à une dose de PCV13 (suivie d'une dose de PPV23)

Tableau 3

Efficacité (VE) du PCV13 (étude CAPITA [18] en comparaison avec le PPV23 (méta-analyse, issue du ACIP meeting du 29 septembre 2021) contre les maladies invasives à pneumocoques et les pneumonies à pneumocoques dans le groupe d'âge des ≥65 ans jusqu'à cinq ans après la vaccination

Vaccin	Efficacité contre :			
	MIP (dues aux sérotypes vaccinaux)	MIP due au sérotype-3	PP (due aux sérotypes vaccinaux)	PP due au sérotype-3
PCV13	75 %	26 %	45,6 %	15,6 %
PPV23	59,7 %	?	20 %	?

MIP : maladie invasive à pneumocoques ; PP : pneumonie à pneumocoques communautaire

chez des adultes de ≥ 60 ans. Dans l'étude de phase III, 1418 personnes de ≥ 60 ans ont reçu une dose de PCV20 puis, un mois plus tard, un placebo, tandis que 1417 personnes ont reçu le PCV13 puis, un mois plus tard, le PPV23 [27]. Les critères de non-infériorité étaient satisfaits un mois après la vaccination avec le PCV20, par comparaison avec le PCV13, pour tous les sérotypes. Les titres d'OPA étaient un peu plus bas après le PCV20 (de 10 à 20 %), ce qui a aussi été observé dans l'étude de phase II. À l'exception du sérotype 8, tous les sérotypes supplémentaires spécifiques du PCV20 satisfaisaient les critères de non-infériorité dans l'étude de phase III et induisaient des titres d'OPA plus élevés que le PPV23, ce qui a aussi été observé dans l'étude de phase II [26]. On ignore si la plus faible réponse immunitaire contre le sérotype 8 est pertinente du point de vue clinique.

5 SÉCURITÉ DES VACCINS CONJUGUÉS CHEZ LES ADULTES DE ≥ 65 ANS

PCV13: la sécurité d'une dose de PCV13 chez les adultes de ≥ 65 ans a également été analysée dans l'étude CAPITA [2].

- *L'apparition d'effets indésirables des vaccinations (EIV) sévères* jusqu'à 28 jours après la vaccination a été recherchée chez tous les participants à l'étude (dont 42 240 avaient reçu le PCV13). Une étude de sécurité réalisée dans le cadre de CAPITA, avec 2011 participants, a permis d'observer les EIV et les décès jusqu'à six mois après la vaccination (1006 personnes avaient reçu le PCV13, 1005 un placebo). Le nombre d'EIV sévères et de décès après le PCV13 ou le placebo était similaire dans les deux groupes.
- *Des réactions vaccinales locales* ont été signalées, dans l'étude de sécurité intégrée, jusqu'à sept jours après la vaccination chez 38,4 % des personnes vaccinées avec le PCV13. Après l'administration, les douleurs au point d'injection ont constitué la manifestation la plus fréquente (36,1 % des personnes), suivies des limitations de la mobilité du bras (14,1 %), des gonflements (6,8 %) et des rougeurs (4,9 %).
- *Des réactions générales* ont été signalées jusqu'à sept jours après l'administration du PCV13 chez 39,5 % des personnes. Les plus fréquentes ont été la fatigue (18,8 %), suivie des myalgies généralisées d'apparition récente (18,4 %), des céphalées (15,9 %), des frissons (9,4 %) et des arthralgies (9,1 %). 2,9 % des personnes vaccinées ont présenté une fièvre de $\geq 38^\circ\text{C}$.

Depuis 2014, le PCV13 est recommandé aux États-Unis pour toutes les personnes à partir de 65 ans. La surveillance de la sécurité et de la réactogénicité après la commercialisation du vaccin, de 2012 à 2015, a montré que les données sont cohérentes avec celles des études cliniques. Aucun effet indésirable inattendu et nouveau n'a été déclaré [28].

PCV15: la sécurité du PCV15 a été analysée et comparée avec celle du PCV13 dans le cadre de trois études de phase III chez des adultes non vaccinés de ≥ 50 ans [24, 25, 29]. Dans ces études, 3030 participants de ≥ 50 ans, dont 1748 de ≥ 65 ans, ont reçu le PCV15 (58 %). Une étude de phase II a analysé la sécurité du PCV15 en la comparant avec le PCV13 chez des

personnes de 65 ans qui avaient reçu auparavant le PPV23; 125 participants ont reçu le PCV15 [30].

- *Les EIV sévères et les décès* ont été suivis jusqu'à six mois après la vaccination avec le PCV dans les études avec des adultes de ≥ 50 ans, et jusqu'à un mois dans l'étude avec les personnes de ≥ 65 ans. Dans toutes les études, le profil de sécurité du PCV15 est comparable à celui du PCV13. Une vaccination antérieure avec le PPV23 n'avait aucun impact sur la sécurité et la réactogénicité du PCV15 [30].
- *Les réactions vaccinales locales* ont été recherchées dans les études avec des adultes de ≥ 50 ans jusqu'à cinq jours après l'administration du PCV15 [24, 25, 29]. Dans ces études, les douleurs au point d'injection ont été les réactions les plus fréquentes (54 à 67 %), suivies des gonflements (12 à 16 %) et des rougeurs (9 à 11 %); les réactions locales au niveau du site d'injection étaient nettement plus fréquentes avec le PCV15 qu'avec le PCV13.
- *Les réactions vaccinales générales* ont été recherchées dans les études avec des adultes de ≥ 50 ans jusqu'à 14 jours après l'administration du PCV15. Les réactions les plus souvent déclarées ont été la fatigue (17 à 24 %), les myalgies (15 à 27 %), les céphalées (12 à 19 %) et les arthralgies (5 à 8 %). Par rapport au PCV13, aucune différence n'a été observée concernant la fréquence et la gravité des réactions vaccinales générales chez les adultes de ≥ 65 ans.

PCV20: la sécurité du PCV20 a été analysée chez les personnes de ≥ 65 ans dans les études suivantes: une étude de phase II avec des personnes de 60 à 64 ans (dont 221 avaient reçu le PCV [26]), une étude de phase III avec des adultes de ≥ 18 ans (dont 1507 personnes de ≥ 60 ans avaient reçu le PCV20 [27]) et une étude de phase III avec des personnes de ≥ 65 ans déjà vaccinées contre les pneumocoques [31].

- *Le taux d'effets indésirables de la vaccination* était similaire dans les deux groupes un mois après l'administration du PCV20 ou du PCV13 (12,2 % contre 13,1 %); 1,4 % des EIV ont été considérés comme sévères [27].
- *Les réactions vaccinales locales* jusqu'à dix jours après l'administration du PCV20 ou du PCV13 ont été similaires, en termes de fréquence et de gravité, chez les personnes non vaccinées de ≥ 60 ans [26, 27]. Après l'administration des deux vaccins, les douleurs au point d'injection ont constitué la réaction locale la plus souvent déclarée chez les ≥ 60 ans (entre 50 et 60 % dans les deux études). Ce pourcentage est nettement plus élevé que celui constaté pour le PCV13 dans l'étude CAPITA (36,1 %). Cette différence peut s'expliquer par le plus jeune âge des participants.
- *Les réactions vaccinales générales* jusqu'à dix jours après l'administration du PCV20 ou du PCV13 ont été similaires, en termes de fréquence et de gravité, chez les personnes de ≥ 60 ans [26, 27]. Les réactions les plus souvent déclarées chez les personnes vaccinées avec le PCV20 comme avec le PCV13 ont été les myalgies (43,2 % contre 36,5 %). Un seul participant (qui avait reçu le PCV13) a présenté de la fièvre, variant entre 38,0 et 38,4°C.

Co-administration des vaccins antipneumococques conjugués et des vaccins antigrippaux

Pour le PCV13 [32–34], le PCV15 [35] et le PCV20 [36], les études montrent que le profil de sécurité est comparable, qu'on les administre en même temps que le vaccin contre la grippe ou séparément. Le taux d'anticorps contre les pneumocoques est légèrement plus bas en cas d'administration simultanée. Toutefois, la différence n'atteignait que dans une seule étude [34] le critère d'infériorité (*inferiority*) pour cinq sérotypes quand le PCV13 était administré en même temps que le vaccin antigrippal. On ignore actuellement si cette faible différence est pertinente pour la clinique.

Les vaccins contre la grippe et les vaccins conjugués contre les pneumocoques peuvent être administrés en même temps ou à des moments différents.

6 STRATÉGIE VACCINALE

L'objectif de la vaccination antipneumococcique est d'offrir une protection individuelle optimale contre les MIP et les PP et de réduire le fardeau de la maladie pour toutes les personnes présentant un risque accru d'infection à pneumocoques en raison de leur âge et/ou de maladies sous-jacentes.

Étant donné le fardeau de la maladie, nous recommandons une stratégie de vaccination avec les vaccins conjugués fondée sur l'âge pour les personnes de ≥ 65 ans, et sur les facteurs de risque pour les personnes de < 65 ans.

Pour les personnes de ≥ 65 ans, la stratégie indiquée ci-dessus (vaccination complémentaire) a été privilégiée au vu des arguments suivants :

- Un âge de ≥ 65 ans constitue un facteur de risque indépendant pour les maladies à pneumocoques sévères. De plus, avec l'augmentation de la fréquence des maladies chroniques dues à l'âge, le risque de formes graves est le plus élevé dans le groupe des ≥ 65 ans. Les hospitalisations pour PP communautaires sont au premier rang en termes de fréquence.
- Des données d'efficacité récentes montrent qu'un vaccin conjugué protège suffisamment bien les personnes de ≥ 65 ans contre les PP communautaires.
- On dispose désormais de vaccins conjugués qui sont autorisés pour ce groupe d'âge, ce qui n'était pas le cas en 2014 (tableau 2).
- Des vaccins conjugués de valences supérieures ont été développés en réponse à l'évolution de la répartition des sérotypes. Ils permettent d'augmenter encore le nombre de maladies à pneumocoques graves évitables dans le groupe d'âge des ≥ 65 ans.
- On peut supposer qu'une stratégie vaccinale fondée sur l'âge est plus simple à mettre en œuvre et qu'elle permettra d'atteindre plus facilement les personnes présentant un risque lié à l'âge et/ou à une maladie. Une enquête sur la couverture vaccinale réalisée en 2019 montre que la stratégie fondée sur les risques, en vigueur depuis 2014, n'est pas suffisamment appliquée [12].

Pour les personnes de < 65 ans, la stratégie vaccinale fondée sur les risques reste privilégiée, car dans ce groupe d'âge, ce sont les personnes atteintes de maladies chroniques spécifiques (voir le plan de vaccination suisse) qui présentent le risque le plus élevé de maladie à pneumocoques grave [3, 8–10]. La prévention des MIP reste au premier plan dans ce groupe-cible. La vaccination de base des nourrissons et des enfants de moins de 5 ans contre les pneumocoques reste essentielle pour prévenir les MIP, car une couverture vaccinale élevée constitue une protection de groupe pour les personnes non vaccinées.

7 RAPPORT COÛTS-EFFICACITÉ

Une analyse non encore publiée du rapport coûts-efficacité pour la Suisse indique que la vaccination du groupe d'âge des ≥ 65 ans avec un vaccin conjugué est économiquement plus avantageuse que l'absence de vaccination. Deux études internationales sur ce thème aboutissent à des conclusions similaires [37, 38].

8 RECOMMANDATIONS DE VACCINATION ET PRISE EN CHARGE DES COÛTS

La CFV et l'OFSP recommandent désormais la vaccination contre les pneumocoques avec une dose unique d'un vaccin antipneumococcique conjugué (PCV) en tant que vaccination complémentaire pour toutes les personnes de ≥ 65 ans.

La protection individuelle étant au premier plan, cette vaccination fondée sur l'âge est recommandée en tant que vaccination complémentaire. Pour ce groupe d'âge, la vaccination n'est pas recommandée comme vaccination de base, car l'impact de la vaccination des personnes de ≥ 65 ans sur la protection des personnes non vaccinées est considérée comme minime, notamment parce que les adultes sont plus rarement colonisés que les enfants [39]. La recommandation pour les groupes à risque reste valable pour toutes les personnes de moins de 65 ans atteintes d'une maladie qui accroît le risque de contracter une MIP, de même que la recommandation d'une vaccination de base contre les pneumocoques pour les enfants de moins de 5 ans.

Prise en charge des coûts d'une dose de PCV comme vaccination complémentaire pour toutes les personnes de ≥ 65 ans

La prise en charge des coûts d'une dose de PCV en tant que vaccination complémentaire pour toutes les personnes de ≥ 65 ans est garantie à compter de Janvier 2024 par l'assurance obligatoire des soins conformément à la recommandation si cette limitation est mentionnée par vaccin PCV dans la liste des spécialités. Au moment de la publication de cet article, c'est le cas pour le vaccin PCV15.

Prise en charge des coûts d'une dose de PCV pour les personnes à risque de ≥ 65 ans

L'AOS rembourse les coûts de la vaccination par le PCV pour les personnes à risque de ≥ 65 ans depuis le printemps 2023 pour les deux vaccins PCV actuellement disponibles (PCV13 et PCV15).

Prise en charge des coûts d'une dose de PCV pour les personnes à risque de < 65 ans

L'AOS ne rembourse toujours pas les coûts d'une dose de PCV pour les personnes à risque de 5 à 64 ans. En revanche, elle prend en charge les coûts du PCV13 pour les enfants de moins de 5 ans.

Schéma vaccinal pour la vaccination contre les pneumocoques avec un vaccin conjugué (PCV) pour toutes les personnes ≥ 65 ans en tant que vaccination recommandée complémentaire

- personnes non vaccinées avec le PCV ou vaccinées uniquement avec le PPV23: 1 dose PCV (intervalle minimum de 12 mois entre le PPV23 et le PCV);
- personnes déjà vaccinées avec le PCV (<65 ans et ≥65 ans): pas de dose supplémentaire.

Schéma vaccinal pour la vaccination contre les pneumocoques avec un vaccin conjugué (PCV) pour les personnes à risque

Le schéma vaccinal pour les personnes à risque n'a pas été modifié et reste en vigueur (voir [Plan de vaccination suisse \(admin.ch\)](#)).

Un rappel avec un vaccin conjugué ou une vaccination de rattrapage avec un vaccin de valence supérieure ne sont actuellement pas recommandés pour les personnes à risque et les personnes de ≥ 65 ans.

Contact

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Prévention et services de santé
Division Maladies transmissibles
Tél. 058 463 87 06

Autres informations

Office fédéral de la santé publique: www.ofsp.admin.ch
Commission fédérale pour les vaccinations: www.cfv.ch

Références

- 1 Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. Vaccination contre les pneumocoques: recommandations visant à prévenir les maladies invasives à pneumocoques chez les groupes à risque. Bull OFSP 2014;8:129–41.
- 2 Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. The New England journal of medicine 2015; 372(12):1114–25.
- 3 Albrich WC, Rassouli F, Waldeck F, Berger C, Baty F. Influence of Older Age and Other Risk Factors on Pneumonia Hospitalization in Switzerland in the Pneumococcal Vaccine Era. Frontiers in medicine 2019;6:286.
- 4 Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf, T S, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. European journal of clinical microbiology & infectious diseases official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2013;32(3):305–16.
- 5 Lansbury L, Lim B, McKeever TM, Lawrence H, Lim WS. Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2022;44:101271.
- 6 Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PloS one 2013;8(4):e60273.
- 7 Ständige Impfkommision am Robert Koch Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Aktualisierung der Pneumokokken-Impfempfehlung für Senioren: Epidemiologisches Bulletin; 2016 [updated 2016 Sep 12; cited 2023 Oct 23]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/36_16.pdf?__blob=publicationFile.
- 8 Wagenvoort GHJ, Knol MJ, Melker HE de, Vlamincx BJ, van der Ende A, Rozenbaum MH et al. Risk and outcomes of invasive pneumococcal disease in adults with underlying conditions in the post-PCV7 era, The Netherlands. Vaccine 2016;34(3):334–40.
- 9 Andersen MA, Niemann CU, Rostgaard K, Dalby T, Sørrig R, Weinberger DM et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2021; 72(3):463–71.
- 10 Fukuda H, Onizuka H, Nishimura N, Kiyohara K. Risk factors for pneumococcal disease in persons with chronic medical conditions: Results from the LIFE Study. International journal of infectious diseases IJID official publication of the International Society for Infectious Diseases 2022;116:216–22.
- 11 Oyewole OR-A, Lang P, Albrich WC, Wissel K, Leib SL, Casanova C et al. The Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Coverage Heterogeneities on the Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Switzerland, 2005-2019. Microorganisms 2021;9(5).
- 12 Zens KD, Baroutsou V, Fehr JS, Lang P. Pneumococcal Vaccination Coverage and Uptake Among Adults in Switzerland: A Nationwide Cross-Sectional Study of Vaccination Records. Frontiers in public health 2021;9:759602.
- 13 Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. La vaccination contre les pneumocoques pour les enfants de moins de 5 ans est désormais recommandée comme vaccination de base. Bull OFSP 2019(13).
- 14 Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with pneumonia in the United States during 2008-2014. BMC health services research 2018;18(1):715.

- ¹⁵ Grant LR, Slack MPE, Theilacker C, Vojcic J, Dion S, Reinert R-R et al. Distribution of serotypes causing invasive pneumococcal disease in older adults from high-income countries and impact of pediatric and adult vaccination policies. *Vaccine* 2023;41(38):5662–9.
- ¹⁶ Huang L, Wasserman M, Grant L, Farkouh R, Snow V, Arguedas A et al. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. *Vaccine* 2022;40(33):4700–8.
- ¹⁷ Deceuninck G, Brousseau N, Lefebvre B, Quach C, Tapiero B, Bui Y-G et al. Effectiveness of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine to prevent serotype 3 invasive pneumococcal disease in Quebec in children, Canada. *Vaccine* 2023;41(38):5486–9.
- ¹⁸ Theilacker C, Fletcher MA, Jodar L, Gessner BD. PCV13 Vaccination of Adults against Pneumococcal Disease: What We Have Learned from the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Microorganisms* 2022;10(1).
- ¹⁹ McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;67(10):1498–506.
- ²⁰ Heo JY, Seo YB, Choi WS, Kim EJ, Jeong HW, Lee J et al. Effectiveness of Pneumococcal Vaccination Against Pneumococcal Pneumonia Hospitalization in Older Adults: A Prospective, Test-Negative Study. *The Journal of infectious diseases* 2022;225(5):836–45.
- ²¹ McLaughlin JM, Jiang Q, Gessner BD, Swerdlow DL, Sings HL, Isturiz RE et al. Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. *Vaccine* 2019;37(43):6310–6.
- ²² van Deursen, Anna M M, van Houten MA, Webber C, Patton M, Scott DA, Patterson S et al. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Older Adults With and Without Comorbidities in the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA). *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017;65(5):787–95.
- ²³ Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(3):530–9.
- ²⁴ Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A et al. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40(1):162–72.
- ²⁵ Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T et al. Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine* 2022;40(9):1342–51.
- ²⁶ Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL et al. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(7):e1489–e1497.
- ²⁷ Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clinical infectious diseases an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; 75(3):390–8.
- ²⁸ Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012–December 31, 2015. *Vaccine* 2016;34(50):6330–4.
- ²⁹ Song J-Y, Chang C-J, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh M-D, Dagan R et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine* 2021;39(43):6422–36.
- ³⁰ Peterson JT, Stacey HL, MacNair JE, Li J, Hartzel JS, Sterling TM et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 65 years of age previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(3):540–8.
- ³¹ Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2021; 39(51):7494–502.
- ³² Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, Patterson S, Sundaraiyer V, Watson W et al. Coadministration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(2):444–51.
- ³³ Schwarz TF, Schmoele-Thoma B. Assessment of functional antibacterial opsonophagocytic antibodies elicited by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with trivalent influenza vaccine in a randomized clinical trial in adults aged ≥ 65 years. *Vaccine* 2013;31(2):291–4.
- ³⁴ Frenck RW, JR, Gurtman A, Rubino J, Smith W, van Cleeff M, Jayawardene D et al. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clinical and vaccine immunology CVI* 2012;19(8):1296–303.
- ³⁵ Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Human vaccines & immunotherapeutics* 2022;18(1):1–14.
- ³⁶ Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee D-Y et al. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine* 2023;41(13):2137–46.
- ³⁷ Gouveia M, Jesus G, Inês M, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults in Portugal versus «no vaccination» and versus vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2019;15(4):850–8.
- ³⁸ Mangen M-JJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *The European respiratory journal* 2015;46(5):1407–16.
- ³⁹ Yahiaoui RY, den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, Pringle M, Goossens H et al. Prevalence and antibiotic resistance of commensal *Streptococcus pneumoniae* in nine European countries. *Future microbiology* 2016;11:737–44.