



Actualités Vaccinologiques suisses: nouveaux vaccins glyco- conjugués contre pneumocoques et méningocoques

Rev Med Suisse 2011; 7: 154-8

C.-A. Siegrist

Pr Claire-Anne Siegrist
Centre de vaccinologie
et d'immunologie néonatale
Faculté de médecine et Hôpitaux
universitaires de Genève
CMU, 1 rue Michel-Servet
1211 Genève 4
Claire-Anne.Siegrist@unige.ch

Swiss vaccinology update: new glycoconjugate vaccines against pneumococcal and meningococcal infections

Two new glycoconjugate vaccines protecting against invasive diseases caused by 13 pneumococcal serotypes or 4 meningococcal serogroups will soon be available in Switzerland. They offer real new perspectives for young children, and for high-risk group adults. As their development is recent, the data one may wish to have is not yet fully available for each age and disease categories. This article attempts to delineate the interest of these new glycoconjugate vaccines and their limits. The additional information (and the answers to numerous expected questions) will be distributed to the 4300 subscribers of InfoVac (www.infovac.ch), which just celebrated its 10th birthday.

Deux nouveaux vaccins glycoconjugués protégeant contre treize sérotypes de pneumocoques ou quatre sérogroupes de méningocoques seront prochainement disponibles en Suisse. Ils offrent de réelles perspectives pour les jeunes enfants, et les adultes avec des facteurs de risques accrus. Leur développement étant récent, toutes les données souhaitées ne sont cependant pas encore disponibles pour toutes les catégories d'âge et de patients. Cet article s'efforce d'en discuter les intérêts et les limitations. Les informations complémentaires, et les réponses aux questions qui ne manqueront pas, seront diffusées aux 4300 abonnés d'InfoVac (www.infovac.ch), qui vient de fêter son dixième anniversaire.

INTRODUCTION

En Suisse, les pneumocoques sont les pathogènes les plus souvent responsables d'infections bactériennes sévères et représentent, avec les méningocoques, la principale cause de méningite bactérienne chez l'enfant et d'infections invasives chez les patients avec une déficience immunitaire congénitale ou acquise.¹ La prévention contre ces deux pathogènes repose essentiellement sur l'induction d'anticorps sériques sérotypes-spécifiques capables de se fixer sur les polysaccharides de la paroi bactérienne et facilitant ainsi leur élimination par les cellules phagocytaires (opsonophagocytose). A taux suffisamment élevés, ces anticorps transsudent à travers les muqueuses et exercent également un effet protecteur contre les infections de surface – pneumonies, otites ou sinusites. Les polysaccharides ne se fixant pas aux molécules HLA après leur digestion par les cellules phagocytaires, ils ne sont pas présentés aux lymphocytes T. Ceci oblige les lymphocytes B à une réponse anticorps T-indépendante de faible amplitude, de faible affinité et de courte durée, sans induction d'immunité mémoire. Ces réponses sont essentiellement induites dans la zone marginale de la rate, peu développée avant l'âge de deux ans, le plus souvent défailante chez les sujets âgés, et parfois absente (*asplénie, splénectomie, défaut de réponse aux polysaccharides*) ou non fonctionnelle (*anémie falciforme, hémoglobinopathies*).

Les vaccins polysaccharidiques contre les pneumocoques (PSV23, Pneumovax, Sanofi Pasteur MSD) ou les méningocoques (MPS4, Mencevax, GlaxoSmithkline) induisent donc au mieux une immunité partielle et transitoire (3-5 ans). Celle-ci ne peut pas être réactivée efficacement par la simple administration de rappels vaccinaux: n'induisant pas d'immunité mémoire, la répétition vaccinale a souvent peu d'effet. Des rappels vaccinaux successifs peuvent même avoir un effet néfaste en diminuant les taux d'anticorps protecteurs par épuisement progressif des lymphocytes B spécifiques. Ce phénomène (hyporéponse aux polysaccharides) est particulièrement marqué pour les méningocoques du groupe C – mais observé à des degrés divers pour tous les polysaccharides.²

La prévention vaccinale de ces infections à germes encapsulés a été révolutionnée par le développement de vaccins dans lesquels les polysaccharides sont couplés chimiquement (conjugués) à une protéine dite «porteuse».³ La phagocytose de ces glycoconjugués conduit à la présentation efficace de fragments



protéiques par les molécules HLA de la surface des cellules présentatrices d'antigènes, recrutant ainsi des lymphocytes T CD4+ dans la réponse immunitaire. Cette réponse T-dépendante fournit des signaux d'activation supplémentaires aux lymphocytes B spécifiques des polysaccharides – leur permettant de se développer soit en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps de plus forte affinité, soit en cellules mémoires susceptibles d'être réactivées par un rappel vaccinal ou une exposition bactérienne ultérieure.

Fin 2005, un vaccin glycoconjugué contenant les sept sérotypes les plus fréquemment responsables des infections pneumococciques des jeunes enfants, conjugués à la protéine porteuse CRM197 et adsorbés sur aluminium (PCV7, Prevenar, Wyeth), était introduit dans le plan de vaccination suisse – dans la catégorie des vaccinations complémentaires recommandées aux parents souhaitant une protection vaccinale optimale pour leurs jeunes enfants.⁴ En 2006, la prévention contre les méningocoques du groupe C est devenue possible grâce à l'arrivée de plusieurs vaccins conjugués (Meningitec, Wyeth; Menjugate, Novartis Pharma; NeisVac-C, Baxter) essentiellement destinés aux enfants de 1 à 5 ans et aux adolescents de 11 à 19 ans, cibles préférentielles des infections méningococciques.⁵ Un nouveau tournant sera franchi en Suisse en 2011 avec l'arrivée d'un vaccin pneumococcique conjugué élargi à treize sérotypes (PCV13, Prevenar 13, Pfizer) et d'un premier vaccin méningococcique quadrivalent (A, C, W135 et Y) conjugué (MCV4, Menveo, Novartis Pharma).^{6,7} Le but de cet article est de définir leur intérêt pour les sujets en bonne santé, les voyageurs et nos malades – ainsi que les modalités pratiques de leur utilisation en fonction de l'âge.

IMPACT OBSERVÉ ET POTENTIEL DES VACCINS PNEUMOCOCCIQUES CONJUGUÉS 7- ET 13-VALENT

En 2009, 1123 cas de maladie invasive à pneumocoques ont été déclarés à l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), une incidence de 14,6 cas pour 100 000 habitants, avec une létalité globale de 10%.¹ Chez les enfants de moins de deux ans, l'incidence globale élevée à 29,6 cas pour 100 000 en 2001-2005, avant l'introduction de la vaccination par le PCV7, n'était plus en 2009 que de 14,5 cas pour 100 000. Cette diminution d'une quarantaine à une vingtaine de cas annuels environ reflète le choix d'une vaccination complémentaire contre les pneumocoques par les parents d'environ 80% des nourrissons, conduisant à une réduction majeure des infections causées par les sérotypes vaccinaux, dont l'incidence est passée de 21,0 pour 100 000 (27 cas) à 5,3 pour 100 000 (4 cas) en 2009.¹ La vaccination par PCV7 a ainsi fait reculer de 85% (de 68% à 19%) la proportion des maladies invasives dues aux sérotypes vaccinaux des enfants de moins de deux ans. Chez les enfants de moins de deux ans, l'incidence des maladies invasives provoquées par d'autres sérotypes est restée stable (15 cas en 2002-2005, 18 en 2009), résultant en un bénéfice vaccinal net. Chez les enfants plus âgés ou les adultes, l'incidence des infections invasives est malheureusement restée stable (31 à 39 cas par an en moyenne entre 2-4 ans)

du fait d'une augmentation progressive des sérotypes non vaccinaux – en particulier les sérotypes 3, 7F et 19A.¹

Il était donc temps de pouvoir élargir la protection vaccinale à un nombre plus élevé de sérotypes. C'est chose faite avec le vaccin PCV13, qui ajoute les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A aux sept sérotypes du PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F).⁶ Cet élargissement vaccinal représente un intérêt considérable pour la prévention des infections invasives à pneumocoques. En effet, la couverture théorique des sérotypes responsables de maladies invasives en 2009 est considérable dans toutes les classes d'âge (tableau 1).

VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 13-VALENT

Le PCV13 conjugue les polysaccharides de treize sérotypes à la même protéine porteuse, une forme génétiquement inactivée de toxine diphtérique, que le PCV7. Comme lui, il est adsorbé sur du phosphate d'aluminium. Ses caractéristiques ont donc été comparées à celles du PCV7, sans que de nouvelles études d'efficacité (qui auraient dû inclure des centaines de milliers d'enfants) ne soient jugées nécessaires. L'essentiel des infections invasives à pneumocoques survenant chez les petits enfants, Pfizer a concentré le développement clinique initial du PCV13 sur les enfants jusqu'à cinq ans.

En bref, les caractéristiques du PCV13 et du PCV7 sont extrêmement semblables – tant pour les effets secondaires, qui se limitent pour l'essentiel à une sensation de brûlure à l'injection et à des réactions inflammatoires généralement bénignes, que pour l'immunogénicité. La proportion d'enfants atteignant un taux d'anticorps supérieur au seuil de protection varie d'un sérotype à l'autre et en fonction du schéma vaccinal (nombre de doses, intervalles, âge à la primovaccination). Après deux doses à l'âge de deux et quatre mois, comme actuellement recommandé en Suisse, la séroconversion atteint déjà 79,6 à 98,5% pour 11 des 13 sérotypes, restant plus basse pour les sérotypes 6B (27,9-57,3%) et 23F (55,8-68,1%).⁸ Après trois doses à 2, 4 et 6 mois, ces proportions augmentent et plus de 90% des enfants atteignent des taux protecteurs pour chaque sérotype.^{9,10,11}

Le PCV13 induit une forte immunité mémoire : une dose de rappel après douze mois augmente considérablement

Tableau 1. Distribution des sérotypes responsables d'infections invasives à pneumocoques analysés en 2009

Age	Proportion couverte par PCV7 Moyenne (IC 95%)	Proportion couverte par PCV13 Moyenne (IC 95%)
0-1 an	19% (9-34%)	76% (61-88%)
0-2 2-4 ans	13% (3-34%)	91% (72-99%)
0-3 5-15 ans	19% (7-37%)	81% (63-93%)
0-4 16-64 ans	31% (27-36%)	73% (68-77%)
0-5 ≥ 65 ans	36% (32-40%)	72% (68-76%)

(Adapté de réf.¹).

IC 95%: intervalle de confiance à 95%.



Tableau 2. Recommandation de vaccination contre les pneumocoques

Enfants en bonne santé (vaccination complémentaire)

- Remplacer le PCV7 par le PCV13 : dans le calendrier de vaccinations à 2, 4 et 12 mois, quel que soit le nombre de doses de PCV7 déjà administrées (en clair : PCV7-PCV7-PCV13 ou PCV7-PCV13-PCV13 ou PCV13-PCV13-PCV13)
- Rattraper la vaccination PCV13 chez les enfants jusqu'à 5 ans (≤ 59 mois)

Enfants à risques de deux mois à cinq ans (vaccination sujets à risques) :

- Remplacer le PCV7 par le PCV13 pour les enfants en cours de vaccination
- Rattraper la vaccination PCV13 pour les enfants déjà vaccinés par PCV7 ou encore non vaccinés
- Combiner les vaccins PCV13 et PSV23 pour élargir la protection à 23 sérotypes

Voir le **tableau 3** pour les modalités de vaccination (nombre de doses, intervalles...).

(≥ 4 fois) les taux d'anticorps, que la primovaccination ait inclus deux ou trois doses. La maturation immunitaire survenant dans la première année de vie influence directement le taux d'anticorps en réponse à la vaccination. Le nombre de doses nécessaires à la protection diminue donc en fonction de l'âge à la vaccination (**tableau 2**) – une dose unique étant suffisante dès deux ans. A ce jour, les données publiées comparant chez l'adulte le PCV13 et le vaccin polysaccharidique PSV23 sont limitées à quelques études de phase I montrant une immunogénicité similaire un mois après vaccination.¹²

RECOMMANDATIONS DE VACCINATION DES ENFANTS CONTRE LES INFECTIONS PNEUMOCOCCIQUES

Les données générées par Pfizer ont conduit à l'enregistrement du PCV13 par la FDA, l'EMA et Swissmedic pour la prévention des infections pneumococciques chez les en-

fants de deux mois à cinq ans. L'analyse de la situation épidémiologique et du potentiel protecteur de la vaccination par PCV13 conclut à l'intérêt majeur d'une vaccination par PCV13 pour les enfants de moins de deux ans, mais aussi pour les enfants de deux à quatre ans chez lesquels le nombre de maladies invasives évitables (une vingtaine par année) est maintenant aussi élevé que chez les enfants de moins de deux ans – sans compter l'impact attendu sur les pneumonies. Ainsi, la Commission fédérale pour les vaccinations et l'OFSP ont-ils émis des recommandations spécifiques dont les modalités sont décrites dans les **tableaux 2 et 3**,¹³ et prochainement dans le plan de vaccination suisse 2011.

QUELLES RECOMMANDATIONS POUR LES SUJETS À RISQUES DE PLUS DE CINQ ANS ?

Si l'incidence des infections invasives à pneumocoques diminue chez les sujets sains après l'âge de cinq ans, elle se maintient à des niveaux élevés chez certains patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies. Une étude canadienne récente a ainsi rapporté des incidences 13 à 63 fois plus élevées chez les patients avec un cancer du poumon (144/100000) ou un myélome multiple (674/100000) que dans la population générale des adultes (11/100000). L'incidence des infections invasives à pneumocoques était également supérieure à la moyenne chez les patients avec leucémies ou lymphomes.¹⁴ En France, 84% des sérotypes responsables des maladies invasives de patients onco-hématologiques ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques au cours des trois dernières années sont inclus dans le PCV13.¹⁵ Enfin, certains patients avec des infections ORL et pulmonaires récurrentes souffrent d'un défaut de défense contre les polysaccharides bactériens, le PCV13 représentant alors la seule possibilité de prévention vaccinale.

A ce jour, le vaccin polysaccharidique PSV23 est le seul

Tableau 3. Schémas de vaccination contre les pneumocoques en fonction de l'âge

(Adapté de Recommandations de vaccination contre les pneumocoques, Bulletin de l'OFSP, 20.12.2010).

Age	Primovaccination PCV13		Rappel PCV13		PSV23	
	Nombre doses	Intervalle	Nombre doses	Age/intervalle	Nombre doses	Age
Enfants en bonne santé						
2-11 mois	2	8 semaines ^a	1	12 mois	0	
12-23 mois	1		0-1 ^b	8 semaines	0	
24-59 mois	1		0		0	
≥ 5 ans	0		0		0	
Enfants à risques élevés						
2-6 mois	3	4 semaines	1	12 mois	1 ^c	≥ 24 mois
7-11 mois	2	4 semaines	1	12 mois	1 ^c	≥ 24 mois
12-23 mois	1		1	8 semaines	1 ^c	≥ 24 mois
24-59 mois	1 ^d		0		1 ^{c,d}	≥ 24 mois
≥ 5 ans	0 ^e		0		1 ^{c,d,e}	sans délai

^aIntervalle 4 semaines pour le rattrapage vaccinal. ^bRappel non nécessaire si vacciné PCV7. ^cPSV23 non recommandé si risque transitoire (prématurité $< 33^e$ semaine ou naissance < 1500 g). ^dIntervalle 8 semaines entre PCV13 et PSV23. ^ePour les patients à risques élevés ≥ 5 ans, seule une recommandation «off-label» peut être envisagée, si possible avant ou sinon après PSV23, à un intervalle minimum de 8 semaines.



enregistré et recommandé pour utilisation chez l'adulte et les seniors. Bien qu'il confère une protection partielle contre les maladies invasives, ce vaccin reste sans impact significatif sur les pneumonies – une cause importante de morbidité – et le risque d'une hyporéponse ne permet pas de le répéter assez souvent pour pallier le caractère transitoire des réponses qu'il induit.² Pour les seniors, le PCV13 n'a pas encore fait la preuve de sa supériorité et la recommandation reste et restera encore pendant plusieurs années celle d'utiliser le vaccin PSV23. Mais pour les médecins en charge d'adultes avec des risques élevés et prolongés, il sera tentant de proposer une vaccination ajoutant une dose de PCV13 avant (ou après) une dose de PPV23.

Cette recommandation ne pourra être que «off-label» pendant les nombreuses années encore nécessaires à la collecte de données suffisantes à un enregistrement. Elle ne sera pas à la charge de l'assurance maladie – un problème mineur étant donné le surcoût d'une dose de PCV13 (inférieur à 100.– CHF) pour la prise en charge de ces malades chroniques. Mais cette recommandation off-label devra se faire sous la responsabilité du médecin prescripteur. Cela sera facile pour les pédiatres, qui ne limiteront sans doute pas au cinquième anniversaire l'utilisation du PCV13 chez leurs patients à risques, et sera proposé par certaines sociétés de spécialistes – comme après greffe de moelle allogénique. Le mieux serait donc que la Commission fédérale pour les vaccinations et l'OFSP évaluent objectivement les bénéfices et les risques et émettent, le cas échéant, des recommandations «officiellement off-label» pour certaines catégories de patients. Ces recommandations représenteraient alors le *state-of-the-art*, permettant aux praticiens de les suivre sans craindre l'accusation de ne pas respecter le dossier d'enregistrement de Swissmedic.

VACCINATION CONTRE LES MÉNINGOCOQUES: QUEL VACCIN POUR QUELLES INDICATIONS?

Les dernières données publiées par l'OFSP pour 2007 font état d'une incidence faible (0,9 cas pour 100 000 habitants, 65 cas/an en 2007) et stable, mais affectant particulièrement les enfants de moins de 5 ans et les adolescents de 15 à 24 ans avec une létalité restant élevée à 7,7%.¹⁶ Parmi les isolats analysés, environ la moitié (48%) étaient du groupe B et un tiers (38%) du groupe C. En 2007, le séro-groupe Y avait causé les six cas restants (12%), sans aucune infection par méningocoques A ou W135. La prévention vaccinale contre les méningocoques en Suisse repose essentiellement sur les vaccins conjugués contre le séro-groupe C (MCVC, Meningitec, Wyeth; Menjugate, Novartis Pharma; NeisVac-C, Baxter).

Un vaccin polysaccharidique quadrivalent contre les séro-groupe A, C, W135 et Y (MPSV4, Mencevax, GlaxoSmithkline) est également disponible, destiné essentiellement aux voyageurs se rendant en région à risques («la ceinture de la méningite») pendant la saison épidémique et à certains patients à risques élevés d'infections méningococciques en raison d'un trouble de la fonction splénique, d'anomalies de la phase terminale du complément ou d'un déficit en protéine S/C.¹⁷ Au printemps 2011, Swissmedic devrait enregistrer un premier vaccin méningococcique quadrivalent

(MCV4, Menveo, Novartis Pharma) conjugué à la même protéine diphtérique inactivée que le vaccin Prevenar. Sa tolérance semble excellente ainsi que son immunogénicité à court terme: un mois après une dose unique, le taux de séroprotection est supérieur à celui induit par le vaccin MPSV4, que ce soit chez l'enfant, l'adolescent ou les adultes jusqu'à 55 ans.¹⁸⁻²⁰

S'agissant d'un vaccin récent (enregistrement FDA et EMA début 2010), les données à long terme sont encore limitées (suivi inférieur à deux ans). Il semble probable que les anticorps vaccinaux diminueront en quelques années, nécessitant un rappel vaccinal si les risques persistent. L'intérêt essentiel de ces vaccins glycoconjugués est donc essentiellement: 1) d'induire une séroprotection chez plus de sujets vaccinés et 2) d'induire des cellules mémoires pouvant par la suite être réactivées aussi souvent que nécessaire par un rappel de vaccin polysaccharidique.

En Suisse, l'étude des données épidémiologiques et vaccinales est en cours et des recommandations devraient être formulées dans les prochains mois. Dans les pays qui nous entourent, aucun n'a remplacé la vaccination de base des jeunes enfants et des adolescents contre les méningocoques du groupe C par un vaccin quadrivalent, la situation épidémiologique ne le justifiant qu'aux Etats-Unis où la proportion de souches Y et W135 est beaucoup plus importante. En Europe, le vaccin MCV4 est essentiellement utilisé pour lancer l'immunité mémoire: 1) chez les sujets avec une déficience immunitaire affectant leur rate ou la partie terminale de la cascade du complément et 2) chez les voyageurs susceptibles de se rendre fréquemment dans une région à risque. Ce vaccin devrait trouver une bonne indication pour les enfants voyageurs, qui répondent moins bien aux polysaccharides même entre deux et dix ans.¹⁸ Mais le développement clinique du Menveo ayant été essentiellement motivé par le marché des adolescents américains, il n'est enregistré en Europe (et sans doute en Suisse) que depuis le onzième anniversaire. Cette limitation conduirait à exclure l'utilisation d'un vaccin pour les enfants qui en auraient le plus de bénéfices. Une fois encore une situation paradoxale nécessitant d'évaluer soigneusement l'intérêt de recommandations «officiellement off-label» pour certaines catégories de patients pédiatriques, comme vient de le faire l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.²¹

CONCLUSION

La mise à disposition d'un vaccin 13-valent contre les pneumocoques devrait avoir un effet marqué sur les infections invasives et les pneumonies des enfants de deux mois à cinq ans. Cet impact dépendra du rattrapage vaccinal (une dose unique pour tout enfant avant son cinquième anniversaire) – réellement justifié au vu de l'excellence de ce vaccin et de la situation épidémiologique. Pour certains adultes à risques élevés, mais pas pour les seniors, la question de l'utilisation du PCV13 devrait faire appel à une prescription off-label.

Contre les méningocoques, le plus efficace serait d'utiliser plus souvent les vaccins monovalents conjugués contre le groupe C, encore responsable d'un tiers des infections:



en 2007, cette vaccination complémentaire n'était recommandée/choisie que par 12-16% des enfants de moins de cinq ans et 5-6% des adolescents.¹⁶ Les vaccins conjugués

quadrivalents devraient pouvoir être recommandés, off-label si nécessaire, à un certain nombre de patients à risques élevés. ■

Bibliographie

- 1 Maladies à pneumocoques 2009. Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique 47 (22.11.2010): 1121-7. www.infovac.ch/index.php?option=com_content&view=article&id=329&Itemid=114
- 2 O'Brien KL, Hochman M, Godlblatt D. Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: Is hyporesponsiveness an issue? *Lancet Infect Dis* 2007;7:597-606.
- 3 Shinefield HR. Overview of the development and current use of CRM(197) conjugate vaccines for pediatric use. *Vaccine* 2010;28:4335-9.
- 4 Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Supplément XVII: Classeur «Maladies infectieuses – Diagnostic et prévention». Office Fédéral de la Santé Publique; novembre 2005; 1-13. www.infovac.ch/index.php?option=com_content&view=article&id=150&Itemid=166
- 5 Vaccination contre les méningocoques du séro-groupe C. Supplément XVIII: Classeur «Maladies infectieuses – Diagnostic et prévention». Office Fédéral de la Santé Publique; novembre 2005; 1-12. www.infovac.ch/index.php?option=com_content&view=article&id=149&Itemid=165
- 6 Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2010;9:229-36.
- 7 Bröker M, Dull PM, Rappuoli R, Costantino P. Chemistry of a new investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine that is immunogenic at all ages. *Vaccine* 2009;27:5574-80.
- 8 European Medicines Agency. Assessment report for Prevenar 13. EMA/798877/2009. www.ema.europa.eu
- 9 * Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics* 2010; 126:e493-505.
- 10 Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28:4192-203.
- 11 ** Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2010;125:866-75.
- 12 Scott DA, Komjathy SF, Hu BT, et al. Phase I trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2007;25:6164-6.
- 13 ** Recommandations de vaccination contre les pneumocoques pour les enfants de moins de cinq ans. Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique; 51 (20.12.2010).
- 14 Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ; SPAT Group. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect* 2010;138:1804-10.
- 15 Debbache K, Varon E, Hicheri Y, et al. The epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in onco-haematology and haematopoietic stem cell transplant patients in France. Are the serotypes covered by the available anti-pneumococcal vaccines? *Clin Microbiol Infect* 2009;15:865-8.
- 16 Maladies invasives à méningocoques 2007. Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique 41;200:714-716. www.infovac.ch/index.php?option=com_content&view=article&id=149&Itemid=165
- 17 Plan de vaccination suisse 2010. Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations. www.infovac.ch/index.php?option=com_content&view=article&id=50&Itemid=55
- 18 ** Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine* 2010;28:3171-9.
- 19 * Black S, Klein NP, Shah J, et al. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010;28:657-63.
- 20 Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarro G, Dull P. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Human Vaccines* 2010;6: 881-7.
- 21 Vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque. Mise au point. Novembre 2010. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

* à lire

** à lire absolument