

Place de la vaccination

M. Revest, P. Tattevin

Service des Maladies Infectieuses et Réanimation médicale, CHU Rennes

CIC Inserm 1414 et Inserm U 835, Université de Rennes, 35033 Rennes, France

Auteur Correspondant : Matthieu Revest

Service des Maladies Infectieuses et Réanimation médicale, CHU Rennes ; CIC Inserm 1414 et Inserm U 835, Université de Rennes 1, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex-Standard : 02 99 28 95 64- Fax : 02 99 28 24 52

E mail : matthieu.revest@chu-rennes.fr

Mots clés : vaccin, BPCO, grippe, pneumocoque

1. Vaccination antigrippale

1.1 Argumentaire

1-1-1 Immunogénicité des vaccins antigrippaux chez les patients BPCO

Deux études se sont intéressées à la réponse humorale à la vaccination antigrippale chez les patients suivis pour une BPCO. Dans une étude observationnelle prospective, comparative, non randomisée menée en Australie, Nath et al. [2] ont montré une moins bonne réponse humorale 28 jours après l'administration d'un vaccin inactivé (souche pandémique (H1N1) 2009 (A/California/7/2009), souche H3N2 (A/Perth/16/2009) et souche B (B/Brisbane/60/2008) avec 43% de réponse considérée comme protectrice (augmentation de plus de 4 fois du titre d'anticorps anti-hémagglutinine anti-H1N1) chez les patients BPCO contre 90% chez les patients contrôles ($P=0,036$). Les facteurs associés à une moins bonne réponse vaccinale étaient un âge avancé et le fait d'avoir déjà reçu une vaccination antigrippale les années précédentes. Le stade de BPCO n'influaient pas sur la probabilité de réponse vaccinale. L'effectif de ce travail était malheureusement limité (20 patients BPCO comparés à 14 patients sains) rendant ses conclusions difficilement exploitables. La réponse aux souches H3N2 et B n'était pas évaluée dans ce travail (niveau de preuve D).

La réponse humorale après vaccination par vaccin inactivé seul (A/Beijing/262/95-like H1N1, A/Sydney/5/97-like H3N2 et B/Beijing/184/93-like) ou associé à un vaccin vivant atténué administré par voie nasale (mêmes souches) a été évaluée 28 jours après immunisation chez plus de 2000 patients de plus de 50 ans suivis pour BPCO dans une étude prospective randomisée [3]. Les taux de réponse sont de 59,4% pour H1N1, 53,4% pour H3N2 et 34,4% pour B dans le groupe vaccin inactivé seul. L'association au vaccin vivant augmente très peu les taux de réponse, avec une différence non significative (niveau de preuve B).

Les patients suivis pour une BPCO reçoivent très souvent un traitement corticoïde inhalé voire systémique. La question de l'impact d'un tel traitement sur la réponse vaccinale peut donc se poser. Aucune étude ne s'est intéressée à cette problématique durant la période d'analyse en ce qui concerne la vaccination antigrippale. Une étude a par contre évalué cet impact chez les patients adultes asthmatiques [4]. Ce travail multicentrique prospectif a inclus 155 patients vaccinés par un vaccin inactivé (A/New Caledonia/20/99 [H1N1], A/Panama/2007/99 [H3N2] et B/Yamanashi/166/98), et n'a pas retrouvé de différence en termes de réponse vaccinale selon que les patients reçoivent ou non des corticoïdes systémiques ou par voie inhalée. Une analyse post-hoc a simplement retrouvé une légère diminution de réponse vis-à-vis de la valence B chez les patients recevant de fortes doses de corticoïdes inhalés ($> 504 \mu\text{g/j}$ de beclométhasone) par rapport aux sujets ne recevant pas de corticoïdes. Cependant, la population de cette étude était différente des patients suivis pour une BPCO avec notamment un âge moyen de 36 ans. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions en ce qui

concerne les patients BPCO (niveau de preuve C).

1-1-2 Tolérance des vaccins antigrippaux chez les patients BPCO

Une première étude a évalué la tolérance de la vaccination antigrippale (A/Texas/36/91 (H1N1), A/Nanchang/933/95 (H3N2) et B/Harbin/07/94) chez les patients suivis pour une BPCO. Ce travail prospectif, randomisé, en double aveugle, portant sur 125 patients (62 vaccinés, 63 recevant un placebo) a retrouvé une fréquence accrue d'effet indésirable local (tuméfaction au site d'injection) dans le groupe vacciné (27% contre 6% dans le groupe placebo, $P=0,002$). Il n'existait par contre aucune différence en ce qui concerne la fréquence des effets secondaires systémiques et le risque d'exacerbation aiguë de la BPCO dans les suites immédiates de la vaccination. A noter que la proportion de patients présentant des effets systémiques était particulièrement élevée (76% dans le groupe vaccinés et 81% dans le groupe contrôle), rendant difficile l'interprétation des résultats de ce travail (niveau de preuve A) [5].

Une seconde étude s'est spécifiquement intéressée au risque d'exacerbation de BPCO dans les suites immédiates de la vaccination [6]. Deux cent quatre-vingt treize patients vaccinés contre la grippe ont été inclus dans cette étude rétrospective et comparés à 293 autres patients non vaccinés mais appariés sur l'âge, la gravité de la BPCO (GOLD), le nombre de comorbidités et le sexe. Le critère principal de jugement était le nombre de patients ayant présenté une exacerbation de BPCO dans les 14 jours suivant la vaccination, le suivi de chaque patient contrôle commençant le jour de la vaccination de leur cas apparié. Aucune différence n'a été constatée en termes de nombre d'exacerbations entre les deux groupes et les auteurs de ce travail ont donc conclu à l'innocuité de la vaccination antigrippale sur ce point (niveau de preuve A).

1-1-3 Efficacité clinique

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo a évalué l'influence de la vaccination antigrippale sur la survenue d'épisodes respiratoires aigus (ERA) toutes causes confondues, et directement liés à la grippe [7]. Cent vingt-cinq patients ont été inclus : 62 dans le groupe vacciné (A/Texas/36/91 (H1N1), A/Nanchang/933/95 (H3N2) et B/Harbin/07/94), et 63 dans le groupe placebo. Les patients étaient suivis jusqu'à un an après la vaccination. Aucun effet significatif sur l'incidence globale des ERA n'a été observé ($P=0,6$). Par contre, l'incidence des ERA liés à la grippe étaient significativement diminués dans le groupe vacciné quelque soit le niveau de gravité de la BPCO (incidence des ERA liés à la grippe respectivement de 6,8 et 28,1 pour 100 patients-années dans les groupes vaccinés et placebo, $RR=0,24$, $P=0,005$) (niveau de preuve A).

Un travail prospectif ouvert a évalué en Turquie l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale chez les patients atteints de BPCO [8]. Quarante-quatre patients vaccinés (A/Texas/36/91

(H1N1), A/Shangdong/9/93 (H3N2) et B/Panama/45/90) ont été comparés à 38 patients non vaccinés. Aucun de ces patients n'était vacciné contre le pneumocoque. Les patients étaient suivis un an après la vaccination. La probabilité d'être hospitalisé dans l'année pour une exacerbation de BPCO était de 38,6% dans le groupe vacciné contre 76,3% dans le groupe non vacciné (RR=0,38, $P<0,05$). De même, le risque de survenue de pneumopathie bactérienne était de 25% dans le groupe vacciné contre 34,2% dans le groupe non vacciné ($P<0,05$). Enfin, en cas d'hospitalisation, le transfert en réanimation était plus fréquent dans le groupe non vacciné que dans le groupe vacciné (31,6% vs 15,9%, $P<0,05$). Les probabilités très élevées d'hospitalisation, de survenue de pneumopathie et de recours à la réanimation dans ce travail sont inhabituelles. De plus, les informations épidémiologiques concernant les patients sont très limitées, même s'il est signalé que les groupes vaccinés et non vaccinés sont comparables. Cette étude suggère que la vaccination antigrippale diminue le risque d'hospitalisation pour exacerbation de BPCO, de survenue de pneumopathie et de recours à la réanimation (niveau de preuve C).

Dans une étude populationnelle prospective portant sur 259 627 personnes de plus de 65 ans en Suède, Hedlund et al. ont évalué l'effet des vaccinations antigrippale (A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2) et B/Harbin/7/94) et anti-pneumococcique sur le risque d'être hospitalisé dans l'année suivant, et le risque de décès hospitalier secondaire à un épisode respiratoire aigu [9]. Les patients n'étaient pas obligatoirement suivis pour une BPCO. Sur l'ensemble de la population étudiée, 100 242 personnes ont reçu une vaccination antigrippale et une vaccination anti-pneumococcique. Le risque d'hospitalisation était significativement diminué dans la population vaccinée contre la grippe (RR=0,68, $P=0,002$). De façon plus intéressante, le risque de décès hospitalier par BPCO était significativement abaissé en cas de vaccination (RR=0,53, $P=0,034$). Il est par contre difficile de connaître la part de chacun des vaccins dans cet effet puisque les patients étaient vaccinés à la fois contre la grippe et le pneumocoque (niveau de preuve B).

Une autre étude à base populationnelle menée en Grande-Bretagne, a évalué l'impact des vaccinations antigrippale et antipneumococcique [10]. Contrairement à la précédente, elle ne s'intéressait qu'à des patients suivis pour une BPCO, avec plus de 177 000 personnes étudiées. Dans ce travail, la vaccination contre la grippe avait un impact positif sur la mortalité toutes causes confondues durant la saison grippale, avec un risque relatif de décès chez les patients vaccinés de 0,59 (IC 95% : 0,57-0,61). Ce risque relatif était évalué à 0,30 (IC95% : 0,28-0,32) si les patients étaient vaccinés également contre le pneumocoque. Dans cette étude, la vaccination isolée contre le pneumocoque n'avait pas d'impact sur la mortalité (niveau de preuve B).

Ces 4 dernières études sont résumées dans le tableau 1.

1.2 Recommandations

L'immunogénicité et la tolérance de la vaccination antigrippale chez les patients suivis pour BPCO sont bonnes. L'efficacité clinique est également très bonne avec une diminution du nombre global d'exacerbations et du nombre d'exacerbations directement liées à la grippe. Elle a un impact positif sur la mortalité toutes causes confondues et la mortalité directement attribuée à la grippe. **La vaccination annuelle antigrippale saisonnière est recommandée chez les patients suivis pour une BPCO (G1A).**

2 Vaccination anti-pneumococcique

2.1 Argumentaire

2.1.1 Immunogénicité des vaccins anti-pneumococciques chez les patients BPCO

En 2007, Lai et al. ont évalué dans une étude observationnelle prospective, la réponse humorale après une vaccination anti-pneumococcique polysaccharidique à 23 valences (PPSV23) de 69 patients de plus de 65 ans taïwanais suivis pour une BPCO [11]. Les auteurs de ce travail considéraient comme réponse protectrice une multiplication par un facteur ≥ 2 du taux des anticorps anti-pneumococciques. Une réponse protectrice était retrouvée chez la majorité des patients avec des réponses variables selon le sérotype de pneumocoque considéré : 84% des patients pour le sérotype 18G à plus de 90% des patients pour les sérotypes 7F, 9V et 18F. Ces taux de protection étaient similaires à ceux rencontrés pour des patients plus jeunes et les auteurs concluaient à la bonne immunogénicité de ce vaccin dans cette population (niveau de preuve B).

Comme pour la vaccination antigrippale, la question de l'impact d'une corticothérapie systémique ou inhalée sur la réponse à une vaccination anti-pneumococcique se pose chez les patients atteints de BPCO. Il a été retrouvé deux études évaluant cet impact. La première, réalisée en Allemagne, a inclus de manière prospective 89 patients [12] : 30 patients atteints de BPCO sous corticoïdes par voie orale (au minimum 10 mg/j d'équivalent prednisone débutés au moins 2 semaines avant la vaccination et poursuivis au moins 3 semaines après), 30 patients atteints de BPCO sous corticoïdes inhalés (beclométasone, budesonide ou fluticasone quelque soit la dose administrée), et 29 sujets sains. Il s'agit d'une étude comparative, non randomisée. Les taux de réponse anticorps étaient évalués 3 et 12 mois après la vaccination (PPSV23 pour tous les patients). Aucune différence n'a été observée entre les différents groupes. A noter que dans ce travail, il existait une proportion importante de patients non répondeurs, pouvant aller de 21 à 82% selon les sérotypes vaccinaux et les groupes considérés sans qu'il n'existe de différence significative entre les groupes pour la proportion de non-répondeurs (niveau de preuve B).

La seconde étude, réalisée au Danemark, a inclus 49 patients atteints de BPCO de façon prospective, répartis en 4 groupes non randomisés [13] : groupe 1 = 13 patients sans corticoïde depuis au moins 3 mois, vaccinés, puis immédiatement traités par 4 semaines de corticoïdes systémiques (molécule et posologie non précisées) ; groupe 2 = 9 patients sous corticoïdes systémiques à l'inclusion et poursuivis après la vaccination (molécule et posologie non précisées) ; groupe 3 = 12 patients non vaccinés ; groupe 4 = 15 malades vaccinés 4 semaines après l'arrêt de corticoïdes oraux (molécule et posologie non précisées) et sans corticothérapie après la vaccination. La réponse vaccinale était évaluée par mesure du taux des anticorps 4 semaines et 6 mois après la vaccination (PPSV23 pour tous les vaccinés). Il n'existait aucune différence en termes de réponse anticorps entre les groupes vaccinés. Les auteurs concluent donc à l'absence d'influence de la prise de corticoïdes sur la réponse vaccinale. Par contre, dans cette étude, la vaccination n'avait pas d'effet clinique significatif sur l'incidence des pneumopathies, ce qui peut être en rapport avec les très faibles effectifs de ce travail (niveau de preuve C).

D'autres auteurs ont comparé la réponse à ce même vaccin polysaccharidique à celle induite par le vaccin conjugué à 7 valences (PCV7) chez les patients atteints de BPCO. Une étude ouverte, prospective, randomisée a comparé la réponse humorale selon le vaccin utilisé [14] : 63 patients vaccinés par le PPSV23 ont été comparés à 59 patients vaccinés par le PCV7. Aucun des patients inclus ne recevait de corticothérapie (systémique ou inhalée). La tolérance des deux vaccins a été également comparée. La réponse vaccinale était évaluée un mois après la vaccination. Cette réponse était considérée comme protectrice dans les deux groupes mais les taux d'anticorps post-vaccinaux étaient statistiquement plus élevés dans le groupe PCV7 que dans le groupe PPSV23 pour chacun des sérotypes inclus dans le PCV7 ($P < 0,05$). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de la réponse vaccinale étaient l'âge jeune, le fait de n'avoir jamais été vacciné au préalable contre le pneumocoque, et le recours au PCV7. La tolérance de ces deux vaccins était bonne, sans différence significative. Les auteurs ont conclu à une meilleure réponse à un mois avec un vaccin conjugué (PCV7), en comparaison au vaccin polysaccharidique (PPSV23), chez les patients atteints de BPCO ne recevant pas de corticoïdes (niveau de preuve A). Aucune évaluation clinique de ces vaccinations n'était réalisée dans ce travail et le délai d'évaluation (1 mois post-vaccin) ne permet pas de renseigner sur la réponse à long terme après PCV7.

Les mêmes auteurs ont poursuivi leur travail en suivant de manière prospective 91 patients atteints de BPCO vaccinés par le PCV7, comparés en ouvert à 90 patients vaccinés par le PPSV23.[15] Il n'est pas précisé si ces patients étaient distincts de ceux inclus dans l'étude précédente [14]. Le fait de recevoir une corticothérapie (systémique ou inhalée) était un critère d'exclusion. La réponse vaccinale était évaluée à 1 mois, 1 an et 2 ans post-vaccination. Une évaluation clinique

(nombres d'exacerbations aiguës de BPCO, de pneumopathies bactériennes, d'hospitalisations et de décès) était programmée. La réponse était statistiquement supérieure pour tous les sérotypes inclus dans le PCV7 chez les patients vaccinés par ce vaccin à l'exception du 19F, pneumocoque fréquemment rencontré en France. Par contre, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes en termes d'événement clinique (niveau de preuve A). Cette discordance entre réponse vaccinale et impact clinique a d'ailleurs déjà été notée [16], interrogeant sur la nature fonctionnelle *in vivo* des anticorps apparaissant après la vaccination.

2-1-2 Efficacité clinique

Nous avons déjà parlé de l'étude observationnelle britannique dans laquelle la vaccination isolée contre le pneumocoque (PPSV23) n'avait pas d'impact sur la mortalité des patients BPCO.[10] Deux études japonaises observationnelles ont évalué l'effet de l'association de la vaccination par le PPSV23 à la vaccination contre la grippe chez les patients souffrant de pathologies pulmonaires chroniques. La première a comparé 24 patients BPCO vaccinés contre la grippe et le pneumocoque à 31 patients vaccinés seulement contre la grippe.[17] Les patients ont été suivis deux ans après la vaccination. Ce travail n'a pas montré de différence significative en termes de survenue de pneumopathie (6% dans les deux groupes). La seule différence concerne le risque de exacerbation d'origine infectieuse de BPCO, évalué à 10,3% dans le groupe double vaccination contre 26,3% dans le groupe vaccin grippal isolé ($P=0,0315$). Cependant, les effectifs très limités rendent l'interprétation de ces résultats difficile (niveau de preuve C). La deuxième étude s'est intéressée à des patients atteints de pathologie pulmonaire chronique sans précision sur le nombre de patients BPCO inclus.[18] Il s'agissait d'une étude avant/après : les patients recevaient une double vaccination pneumocoque/grippe alors qu'ils ne recevaient qu'une vaccination annuelle antigrippale auparavant. Les auteurs ont comparé les événements cliniques observés chez 105 patients au cours des deux années ayant précédé, et des deux années ayant suivi, cette double vaccination. Les auteurs ont retrouvé un effet bénéfique de cette double vaccination avec une diminution d'incidence d'événements infectieux représentés par 90% de bronchites (3,16 par patient sur 2 ans avant vs 1,95 après, $P=0,0004$) et une diminution du nombre d'hospitalisations (0,79 par patient sur deux ans avant vs 0,43 après, $P=0,001$). Mais cette étude pose des problèmes méthodologiques limitant la portée de ses conclusions (niveau de preuve C).

Durant la période d'analyse, une seule étude randomisée s'est intéressée au bénéfice éventuel de la vaccination anti-pneumococcique chez les patients BPCO. Il s'agit d'un essai prospectif contrôlé randomisé en ouvert ayant comparé 298 patients recevant le PPSV23 à 298 patients ne recevant pas de vaccin.[19] Les patients étaient comparables entre les deux groupes, avec 60% des patients âgés de plus de 65 ans, pouvaient recevoir des corticoïdes et avaient des niveaux de gravité assez élevés,

puisque 40% avaient une VEMS < 40% de la théorique. Les patients ont bénéficié d'un suivi moyen de 979 jours (20-1464). Le critère principal de jugement était la prévention de la survenue d'une pneumopathie communautaire prouvée radiologiquement. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes sur la population totale étudiée. En analyse de sous-groupe, le seul effet bénéfique retrouvé de la vaccination concernait les patients < 65 ans, avec un risque relatif de survenue de pneumopathie évalué à 0,19 (IC95% : 0,06-0,66, $P=0,01$) chez les patients vaccinés. Il y avait également une tendance à un effet bénéfique chez les patients les plus graves (VEMS < 40% de la théorique). Cette étude, dont les résultats sont certes un peu décevants, possiblement du fait d'un manque de puissance comme le supposent les auteurs, est la seule à avoir démontré un bénéfice de cette vaccination (PPSV23) dans une sous-population de patients BPCO (niveau de preuve A).

Toutes ces études sont résumées dans le tableau 2.

Il n'y a pas d'étude qui se soit intéressée à l'efficacité des vaccins conjugués à 7 (PCV7) ou 13 valences (PCV13) chez les patients atteints de BPCO. Une étude réalisée au Malawi, randomisée, en double aveugle, contre placebo a étudié l'efficacité du PCV7 dans une population d'immunodéprimés [20] : des enfants et adultes vivant avec le VIH. Il n'est pas précisé si certains des adultes inclus étaient atteints de BPCO. Cette étude confirme l'efficacité de cette vaccination dans cette population en diminuant le nombre d'épisodes d'infections invasives à pneumocoque dont des pneumonies (niveau de preuve A). Une seconde étude a évalué l'intérêt d'associer le PPSV23 au PCV7 pour améliorer la réponse anticorps chez 348 adultes non immunodéprimés, âgés de 50 à 70 ans [21]. Il n'est pas précisé si certains de ces patients étaient suivis pour une BPCO. Trois schémas vaccinaux différents comportant tous une dose de PPSV23 et 2 de PCV7 espacées de deux mois (PPSV23-PCV7-PCV7 ; PCV7-PPSV23-PCV7 ; PCV7-PCV7-PPSV23) ont été comparés. Dans cette étude, le schéma entraînant la plus forte réponse anticorps était PCV7-PPSV23-PCV7, la deuxième injection de PCV7 n'entraînant cependant aucun bénéfice (niveau de preuve B). Il n'y avait pas d'évaluation en termes d'efficacité clinique dans ce travail. Ce sont ces deux études qui ont été la base des nouvelles recommandations privilégiant une vaccination par une dose de PCV13 suivie d'une dose deux mois plus tard d'une dose de PPSV23 chez les adultes immunodéprimés (http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf). Une dernière étude réalisée aux Pays-Bas a évalué l'efficacité d'une vaccination par PCV13 chez des patients de plus de 65 ans sans BPCO. Cette vaccination a montré une efficacité de 46% par rapport au placebo [22].

Il n'existe aucune donnée renseignant sur l'intérêt d'une revaccination chez la personne adulte suivie pour une BPCO ou non après l'administration d'un premier schéma de vaccination. Ceci est vrai quelque soit le premier schéma choisi : une vaccination par PPSV23 ou schéma comportant une

dose de PCV13 puis une dose de PPSV 23 deux mois plus tard. Il est donc pour l'instant recommandé de maintenir un rappel vaccinal par PPSV23, 5 ans après la dernière vaccination. Cette attitude devra être validée par des études spécifiques.

2-2 ,Recommandations

Les données concernant l'utilité de la vaccination contre le pneumocoque sont limitées pour la population des patients suivis pour une BPCO en dehors de l'intérêt du PPSV23 pour diminuer l'incidence des pneumopathies chez les patients de moins de 65 ans. Aucune étude n'a montré l'intérêt de cette vaccination pour réduire la mortalité. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve de la supériorité clinique du PCV7 ou 13 par rapport au PPSV23 dans cette population. Pour autant, les données disponibles montrant la supériorité d'un protocole vaccinal comportant un vaccin conjugué suivi d'un vaccin polysaccharidique deux mois plus tard dans des populations non BPCO incitent à étendre cette pratique à l'ensemble des patients à risque d'infection à pneumocoque dont les patients BPCO

En l'état actuel des choses, la vaccination anti-pneumococcique des patients atteints de BPCO est recommandée par un vaccin conjugué (PCV13), suivie d'un vaccin polysaccharidique (PPSV23) 8 semaines plus tard quel que soit l'âge du patient (G1C). Pour les patients ayant déjà été vacciné par le PPSV23, une vaccination par le PCV 13 doit être administrée au plus tôt un an après la précédente vaccination (G2C). Un rappel par PPSV23 doit être administré 5 ans plus tard, quel que soit le protocole vaccinal initial.

3-Autres vaccinations

Aucune étude ayant évalué d'autres vaccinations chez les patients BPCO n'a été retrouvée, et aucun vaccin efficace sur la prévention des infections respiratoires n'est recommandé par les différentes sociétés savantes dans cette population. Il n'existe donc pas d'autres recommandations vaccinales spécifiques chez les patients BPCO en 2015 : pour le reste, il est nécessaire de suivre les recommandations vaccinales de la population générale.

Références

- [1] Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. Bmj 2004 ;328:1490.

- [2] Nath KD, Burel JG, Shankar V, Pritchard AL, Towers M, Looke D et al. Clinical factors associated with the humoral immune response to influenza vaccination in chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2014;9:51-6.
- [3] Gorse GJ, O'Connor TZ, Newman FK, Mandava MD, Mendelman PM, Wittes J et al. Immunity to influenza in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of infectious diseases* 2004 ;190:11-9.
- [4] Hanania NA, Sockrider M, Castro M, Holbrook JT, Tonascia J, Wise R et al. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;113:717-24.
- [5] Wongsurakiat P, Maranetra KN, Gulprasutdilog P, Aksornint M, Srilum W, Ruengjam C, et al. Adverse effects associated with influenza vaccination in patients with COPD: a randomized controlled study. *Respirology* 2004 ;9:550-6.
- [6] Ting SC, Crooks SW, South G. The effect of influenza vaccination on the incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the immediate postvaccination period. *Journal of epidemiology and community health* 2011;65:157-9.
- [7] Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004 ;125:2011-20.
- [8] Anar C, Bicmen C, Yapicioglu S, Unsal I, Halilcolar H, Yilmaz U. Evaluation of clinical data and antibody response following influenza vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The new microbiologica* 2010;33:117-27.
- [9] Hedlund J, Christenson B, Lundbergh P, Ortqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in elderly people: a 1-year follow-up. *Vaccine* 2003;21:3906-11.
- [10] Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. *Thorax* 2009 ;64:567-72.
- [11] Lai CC, Lee LN, Yu CJ, Hsueh PR, Yang PC, Kuo SH et al. Antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in Taiwanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2007 ;106:196-203.
- [12] de Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. *Respiratory medicine* 2004 ;98:1187-94.

- [13] Steentoft J, Konradsen HB, Hilskov J, Gislason G, Andersen JR. Response to pneumococcal vaccine in chronic obstructive lung disease--the effect of ongoing, systemic steroid treatment. *Vaccine* 2006 ;24:1408-12.
- [14] Dransfield MT, Nahm MH, Han MK, Harnden S, Criner GJ, Martinez FJ et al. Superior immune response to protein-conjugate versus free pneumococcal polysaccharide vaccine in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:499-505.
- [15] Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012 ;55:e35-44.
- [16] Schenkein JG, Nahm MH, Dransfield MT. Pneumococcal vaccination for patients with COPD: current practice and future directions. *Chest* 2008 ;133:767-74.
- [17] Furumoto A, Ohkusa Y, Chen M, Kawakami K, Masaki H, Sueyasu Y et al. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine* 2008;26:4284-9.
- [18] Sumitani M, Tochino Y, Kamimori T, Fujiwara H, Fujikawa T. Additive inoculation of influenza vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to prevent lower respiratory tract infections in chronic respiratory disease patients. *Internal medicine* 2008;47:1189-97.
- [19] Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006 ;61:189-95.
- [20] French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *The New England journal of medicine* 2010;362:812-22.
- [21] Lazarus R, Clutterbuck E, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52:736-42.
- [22] Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25

Tableaux

Tableau 1 : récapitulatif des études évaluant l'efficacité clinique de la vaccination antigrippale chez les patients BPCO

Auteurs	Année	Méthodologie	Effectif	Résultats
Hedlund et al. (9)	2003	Etude populationnelle prospective, personnes ≥ 65 ans non obligatoirement BPCO	100 242 personnes vaccinées contre grippe et pneumocoque (PPSV23)	Diminution du risque d'hospitalisation dans la population générale vaccinée (RR=0,28, $P=0,002$) Diminution du risque de décès hospitalier par BPCO (RR=0,53, $P=0,034$) Part respective liée à chaque vaccin non précisée
Wongsurakiat et al. (7)	2004	Randomisée, double aveugle, contre placebo Suivi 1 an après vaccination. Patients obligatoirement BPCO	62 vaccinés 63 placebo	Diminution des exacerbations respiratoires aiguës liées à la grippe : 6,8 vs 28,1 patients-années (RR=0,24, $P=0,005$)
Schembri et al. [10]	2009	Etude populationnelle prospective, patients tous BPCO	177 000 personnes vaccinées contre grippe et/ou pneumocoque (PPSV23)	Diminution mortalité toutes causes confondues chez les patients vaccinés contre grippe (RR=0,59, IC 95% : 0,57-0,61)
Anar et al. [8]	2010	Etude ouverte, comparative. Patients obligatoirement BPCO. Suivi 1 an	44 vaccinés 38 non vaccinés	Diminution du risque d'être hospitalisé pour exacerbation de BPCO si vacciné (RR=0,38, $P<0,05$)

PPSV23 : vaccin polysaccharidique à 23 valences

Tableau 2 : récapitulatif des études évaluant l'efficacité clinique de la vaccination anti-pneumococcique chez les patients BPCO

Auteurs	Année	Méthodologie	Effectif	Résultats
Hedlund et al. [9]	2003	Etude populationnelle prospective, personnes \geq 65 ans non obligatoirement BPCO	100 242 personnes vaccinées contre grippe et pneumocoque (PPSV23)	Diminution du risque d'hospitalisation dans la population générale vaccinée (RR=0,28, $P=0,002$) Diminution du risque de décès hospitalier par BPCO (RR=0,53, $P=0,034$). Part respective liée à chaque vaccin non précisée
Alfageme et al.	2006	Etude prospective, randomisée, comparative, en ouvert. Patients obligatoirement BPCO	298 patients vaccinés (PPSV23) 298 patients non vaccinés	Pas d'effet sur la survenue de pneumopathie dans la population générale Diminution du risque de pneumopathie chez les patients < 65 ans (RR=0,19, $P=0,01$) Pas d'effet sur mortalité.
Furomoto et al.	2008	Etude prospective de cohorte, comparative. 100% de BPCO. Suivi 2 ans	24 patients vaccinés contre grippe et pneumocoque (PPSV23) 31 patients vaccinés seulement contre la grippe	Diminution du risque de exacerbation de BPCO si double vaccination (10,3% vs 26,3%, $P=0,0315$) Pas d'effet sur la survenue des pneumopathies

Sumitani et al. [18]	2008	Etude avant/après vaccination anti-pneumococcique (PPSV23). Patients ayant des pathologies respiratoires ou pulmonaires chroniques dont BPCO	105 patients	Diminution du nombre de « bronchite » ($P=0,0004$) et du nombre d'hospitalisations ($P=0,001$). Pas d'effet sur mortalité
Schembri et al. [10]	2009	Etude populationnelle prospective, patients tous BPCO	177 000 personnes vaccinées contre grippe et/ou pneumocoque (PPSV23)	Pas d'effet du vaccin anti-pneumococcique sur la mortalité