

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 7 novembre 2023, a adopté le texte de ce rapport par 85 voix pour, 0 voix contre et 1 abstention.

Vaccination des seniors *Vaccination of seniors*

Yves Buisson, Pierre Bégué, Jean-Pierre Michel (rapporteurs)
au nom de la Commission VI (Une seule santé humaine et animale, Maladies infectieuses, Vaccins).

Membres du groupe de travail : Bernard Bauduceau, Joël Belmin, Athanase Benetos, Patrick Berche, François Bricaire, Catherine Buffet, Patrice Debré, Gérard Dubois, Emmanuel Grimprel, Daniel Lévy-Bruhl

Bernard Bauduceau intervient comme consultant pour GSK et Pfizer ; Jean-Pierre Michel intervient comme consultant ou orateur pour GSK, Moderna et Pfizer. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt avec le sujet abordé.

« Vieillir, c'est la seule façon de ne pas mourir »
Jean d'Ormesson

RÉSUMÉ

En France, la politique nationale de vaccination s'applique en priorité à l'immunisation des nourrissons avec un calendrier comportant 11 vaccinations obligatoires avant l'âge de 18 mois. Au-delà, y compris pour le grand âge, les recommandations concernant les vaccinations de routine sont souvent perdues de vue, à l'exception des vaccinations obligatoires (soignants, militaires...). Chez les sujets de 65 ans et plus, qui représentent plus de 20 % de la population, l'insuffisance des couvertures vaccinales vis-à-vis de 4 maladies infectieuses parmi les plus sévères pour cette tranche d'âge (grippe, Covid-19, pneumocoques et zona) crée un fardeau médical et économique de plus en plus lourd dans une population qui vieillit. Pour ces raisons, la vaccination des seniors devrait devenir un objectif prioritaire de santé publique. La protection vaccinale des personnes âgées doit être améliorée en impliquant tous les professionnels de santé, et en première ligne les médecins traitants, en mettant à profit les nouvelles avancées de la vaccinologie, en tirant le meilleur parti des technologies numériques et en intégrant ces mesures dans un programme ambitieux de maintien des couvertures vaccinales tout au long de la vie.

MOTS CLÉS : personnes âgées, maladies infectieuses, vaccination, immunosénescence

SUMMARY

In France, the national vaccination policy aims primarily infants with a schedule comprising 11 compulsory vaccinations before the age of 18 months. Beyond that, including old age, the recommendations concerning routine vaccinations are often lost sight of, with the exception of compulsory vaccinations (caregivers, soldiers, etc.). Among seniors, who represent more than 20% of the population, insufficient vaccination coverage for 4 of the most severe infectious diseases after age 65 (flu, Covid-19, pneumococcal disease and shingles) creates an increasingly heavy medical and economic burden in an aging population. For these reasons, vaccination of seniors should become a priority public health objective. Improving vaccination protection for the older adults is possible by integrating new advances in vaccinology, making the most of digital possibilities and integrating these measures into an ambitious program to maintain vaccination coverage throughout life.

KEY WORDS: elderly, infectious diseases, vaccination, immunosenescence

INTRODUCTION

La pandémie de Covid-19 a suscité un regain d'intérêt vis-à-vis de la vaccination des seniors dont la fragilité face aux risques infectieux s'accroît avec l'âge et les comorbidités alors que l'immunosénescence tend à diminuer la protection conférée par les vaccins. Pourtant, malgré les recommandations publiées chaque année par le Ministère de la Santé et de la Prévention dans le Calendrier des vaccinations [1], les taux de couverture vaccinale restent notoirement insuffisants dans les tranches d'âge les plus élevées, non seulement contre la Covid-19 et contre la grippe saisonnière, mais plus encore contre les pneumocoques et le zona. Cette situation, qui n'est pas propre à la France, résulte de différents facteurs dont l'importance relative varie selon les pays : difficultés de compréhension, hésitation vaccinale, éloignement des centres de vaccination, manque d'implication des médecins traitants... [2].

Bien que la vaccination soit un facteur reconnu de vieillissement en bonne santé, la vaccination des personnes âgées ne figure pas parmi les objectifs prioritaires de santé publique. À l'exception des campagnes annuelles de promotion de la vaccination contre la grippe, elle ne fait pas l'objet de campagnes d'éducation sanitaire, mais de simples recommandations inscrites au calendrier des vaccinations concernant les vaccins pneumocoque, Covid-19, zona et dTP. Ces recommandations sont souvent ignorées du grand public et insuffisamment appliquées en médecine générale.

L'Académie nationale de médecine, qui bénéficie d'une longue expérience dans la prévention vaccinale des maladies infectieuses, souligne cette grave lacune de la médecine préventive et propose des mesures pour mieux protéger les seniors contre des infections graves, voire mortelles, mais évitables.

MÉTHODOLOGIE

Au cours de l'année 2023, les membres du groupe de travail ont procédé à 5 auditions :

- le 19 avril, le Pr **Jean-Pierre Michel**, membre de l'ANM, gériatre des hôpitaux universitaires de Genève, expert dans le programme « Vieillesse et trajectoire de vie » de l'OMS et coauteur du rapport de la FEAM en 2022 « La vaccination des personnes âgées en Europe :

stratégies scientifiques et sociales » : « *Pourquoi la vaccination est-elle vitale chez l'adulte âgé ?* » ;

- le 2 mai, le Dr **Delphine Sauce** (CIMI-Paris, INSERM U1135, Sorbonne Université) : « *Vieillesse Immunitaire : du fondamental à la clinique* » ;

- le 16 mai, le Dr **Daniel Lévy-Bruhl**, Santé Publique France (chargé de projet scientifique, direction de la prévention et de la promotion de la santé), membre correspondant de l'ANM : « *L'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale chez le sujet âgé et la couverture vaccinale en France* » ;

- le 27 juin, le Dr **Marie-Paule Kiény**, virologue, spécialiste en vaccinologie et en santé publique, directrice de recherche à l'INSERM et présidente du Comité vaccin COVID-19 : « *La vaccination chez les personnes âgées : une opportunité gaspillée* » ;

- le 7 juillet, Pr **Jean-Louis Koeck**, vaccinologue, initiateur du carnet de vaccination électronique, fondateur de mesvaccins.net et du Groupe d'études en préventologie : "*Améliorer la couverture vaccinale chez les personnes âgées ; apport des technologies numériques*".

RÉSULTATS

1. État des lieux

Dans le présent rapport, nous incluons sous le terme de « seniors » les personnes âgées de 65 ans et plus. Cette tranche d'âge représente actuellement 21 % de la population en France et atteindra 30 % en 2070 selon les estimations de l'INSEE.

Le vieillissement des populations est un phénomène mondial, qui progresse rapidement dans les pays développés. Cette tendance historique s'accompagne d'une susceptibilité accrue aux maladies (infections, cancers, affections cardio-vasculaires, auto-immunitaires, ...) attribuée à la détérioration progressive du système immunitaire liée à l'âge, due à un ensemble de phénomènes regroupés dans le concept d'immunosénescence. L'avancée en âge peut aussi s'accompagner d'événements (dénutrition, affections chroniques, démence, soins invasifs, traitements immunosuppresseurs, vie en institution) qui sont autant de facteurs de risque pour contracter des maladies infectieuses et développer des formes plus sévères, voire mortelles. Ce sont notamment les infections des voies respiratoires et urinaires, les bactériémies et les septicémies, les infections à *Clostridium difficile* [3].

2. Risques infectieux des seniors évitables par la vaccination

Parmi les infections fréquentes et graves auxquelles sont exposées les personnes âgées, certaines peuvent être prévenues par la vaccination : la grippe, les infections à pneumocoque ou à virus respiratoire syncytial (VRS), la Covid-19, le zona, la coqueluche, sans oublier certaines arboviroses et infections du voyageur [4].

2.1. La grippe n'est pas une maladie qui touche préférentiellement le sujet âgé (6 % des cas surviennent après 65 ans), mais les formes sévères surviennent en majorité chez les seniors. Au cours de la période 2011-2022, 42 % de l'ensemble des hospitalisations pour grippe ou syndrome grippal et 44 % des admissions en réanimation pour grippe concernaient des adultes âgés de 65 ans ou plus alors qu'ils ne représentaient que 20 % de la population. Sur une moyenne de 9000 décès annuels attribuables à la grippe, plus de 90 % surviennent à 65 ans ou plus [5].

2.2. Les infections à pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) sont en France la première cause de pneumopathie bactérienne communautaire et de méningite bactérienne chez

l'adulte. L'incidence des infections invasives est majeure aux âges extrêmes de la vie, avant 2 ans et après 60 ans, mais les trois quarts des sujets hospitalisés pour une pneumonie aiguë communautaire ont plus de 70 ans. La létalité est élevée, autour de 20 % des formes graves hospitalisées, et dépasse 30 % chez les personnes très âgées ou ayant plus de deux comorbidités [6].

2.3. L'infection à VRS touche toutes les classes d'âge mais peut être sévère chez les nourrissons de moins de 6 mois et chez les sujets âgés, surtout ceux qui sont atteints de maladies chroniques (cardiaque, pulmonaire) ou d'immunodépression [7]. Chaque année en Europe, elle cause 250 000 hospitalisations chez les seniors et 17 000 décès.

2.4. La Covid-19 s'est caractérisée dès le début de la pandémie par une sévérité accrue pour les personnes âgées, quelle que soit l'incidence de la maladie dans les différents pays [8]. En France, plus de 90 % des personnes décédées avaient plus de 60 ans, la tranche 80-89 ans étant la plus sévèrement touchée.

2.5. Le zona a une incidence annuelle qui dépasse 250 000 cas en France et qui augmente de façon importante avec l'âge : de 2 p.1000 avant 50 ans à plus de 10 p.1000 après 70 ans [9]. Les complications surviennent surtout chez les patients très âgés et les immunodéprimés. Les douleurs post-zostériennes sont fréquentes ; elles nécessitent une hospitalisation dans 10 % des cas après 80 ans et altèrent la qualité de vie pendant plusieurs mois.

2.6. La coqueluche de l'adulte échappe souvent au diagnostic, les symptômes pouvant être atypiques [10]. Son incidence, estimée à 2 p. 1000 en 2017, semble largement sous-évaluée en comparaison avec les données de séroprévalence et les cas groupés observés dans les EHPAD [11].

2.7. La diphtérie, que l'on croyait éliminée depuis 1990, est réapparue en France dans les années 2000. Depuis 2003, la définition des cas prend en compte les infections à *Corynebacterium ulcerans* toxigène. Une forte recrudescence a été notée en 2022 avec 60 cas, dont 52 infections à *C. diphtheriae* (35 cas importés, 13 cas survenus à Mayotte et 4 cas à la Réunion) et 8 infections à *C. ulcerans*. Chez les personnes âgées de plus de 64 ans, 9 cas importés de *C. diphtheriae* ont été déclarés depuis 2000, dont 5 en métropole, ainsi que 53 cas de *C. ulcerans*, dont 52 en métropole.

2.8. Le tétanos sévit toujours en France ; quelques cas sont déclarés chaque année, 80 % après 60 ans, deux fois plus chez les femmes que chez les hommes. Sur les 108 cas déclarés entre 2005 et 2016, en grande majorité non vaccinés, 30 sont décédés.

2.9. Certaines arboviroses et maladies du voyageur actuellement en expansion en Europe, comme l'encéphalite à tiques et la dengue, peuvent occasionner des foyers autochtones touchant les personnes de tout âge. De plus, les voyages touristiques intercontinentaux attirent une proportion croissante de seniors friands de dépaysement et de séjours exotiques qui peuvent les exposer à la fièvre jaune, aux hépatites virales A et B, aux méningites à méningocoque, à la fièvre typhoïde, au choléra, à la rage et à l'encéphalite japonaise [12].

3. Vaccins disponibles et couvertures vaccinales des seniors en France

3.1. Contre la grippe saisonnière : les vaccins disponibles pour l'adulte sont des vaccins inactivés (virus fragmenté ou antigènes de surface) préparés traditionnellement par culture sur œuf de poule embryonné depuis 1955, mais aussi à partir de culture cellulaire depuis 2018 (Flucelvax tetra®). Compte tenu des risques de formes graves et de décès, la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière est proposée et prise en charge annuellement par

l'Assurance maladie dès 65 ans à partir du mois d'octobre. Son efficacité est variable selon les saisons, mais souvent faible dans cette tranche d'âge ; elle peut décliner après quelques mois et faire envisager une seconde dose au mois de janvier chez les sujets les plus vulnérables. La vaccination contre la grippe réduit le risque d'hospitalisation, toutes causes confondues. Son efficacité contre la mortalité, d'environ 35 %, n'est pas négligeable, ce qui fait estimer à 2650 le nombre de personnes à vacciner pour éviter un décès par grippe [13]. D'après cette étude de Santé Publique France, une couverture vaccinale de 75 %, aurait permis d'éviter en moyenne 3000 décès durant les années 2000. Malheureusement les couvertures vaccinales demeurent insuffisantes et tendent à diminuer depuis la pandémie de 2009 due au virus A/H1N1pdm09 : 56 % chez les plus de 65 ans, 32 % chez les moins de 65 ans à risque et 87,5 % chez les résidents d'EHPAD pour la saison 2022-2023. Selon l'OMS, qui se positionne au niveau mondial, le niveau de preuve est trop faible pour recommander l'intensification de la vaccination antigrippale chez les seniors. Cependant en France, la proportion croissante de personnes âgées, souvent atteintes de comorbidités, justifie d'améliorer la couverture vaccinale des seniors et de maintenir cette mesure parmi les priorités de santé publique. De plus, pour pallier les limites de cette stratégie, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande depuis le mois de février 2023 d'ouvrir la vaccination aux enfants de 2 à 17 ans afin de limiter la diffusion de la grippe dans la population et les risques d'infection des personnes âgées [14].

3.2. Contre les infections à pneumocoque : deux vaccins disponibles ciblent les sérotypes les plus fréquemment impliqués dans les infections invasives : Pneumovax®, un vaccin polysidique non conjugué 23-valent déjà ancien (VPP23, AMM en 1981), et Prevenar 13®, un vaccin polysidique conjugué 13-valent (VPC13, AMM en 2009). Depuis 2013, la vaccination des personnes immunodéprimées comporte une dose de VPC13 suivie d'une dose de VPP23. En 2017, ce schéma vaccinal a été étendu par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) à tous les adultes porteurs d'une comorbidité à risque (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, BPCO et diabète non contrôlé par le régime seul) soit au moins 20 % de la population âgée de plus de 65 ans et 40 % des personnes vivant en EHPAD (données PMSI). Il n'a pas été étendu plus largement, le rapport coût/efficacité étant favorable pour la vaccination des adultes à risque, mais pas pour son extension à l'ensemble des personnes de plus de 65 ans. En 2018, 3 % des adultes à risque et 19 % des immunodéprimés avaient bénéficié de ce nouveau schéma [15]. Le VPP23 a une efficacité protectrice contre les infections invasives à pneumocoque, mais pas ou très peu contre les infections courantes des voies aériennes supérieures. Les personnes âgées bénéficient de l'immunité de groupe induite par la vaccination des nourrissons par le VPC13. Ce vaccin, plus efficace, prévient le portage mais il ne couvre pas suffisamment de sérotypes. De plus, bien que l'incidence des infections invasives à pneumocoque soit en décroissance depuis 2010, les sérotypes vaccinaux tendent à être remplacés par des sérotypes non vaccinaux, ce qui réduit l'efficacité vaccinale. Avec 7 sérotypes additionnels, un nouveau vaccin conjugué et adjuvanté, Apexxnar® (VPC20) couvre 59 % des sérotypes impliqués chez les personnes de 65 ans et plus en 2021 ; il a reçu une AMM européenne en 2022 pour la prévention des infections invasives à pneumocoque à partir de l'âge de 18 ans. Considérant ces avantages, la HAS recommande que le vaccin Apexxnar® soit utilisé seul, préférentiellement au schéma séquentiel (VPC13 et VPP23) actuellement en vigueur chez l'adulte [16].

3.3. Contre le VRS : deux vaccins recombinants récemment développés, Arexvy® (adjuvanté) et Abrysvo® (non adjuvanté), ont été approuvés aux États-Unis par la FDA et plus récemment par l'Union européenne le 16 juin et le 21 juillet 2023 respectivement. Comme le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) [17], l'Agence européenne du médicament (EMA) recommande la vaccination des personnes de plus de 60 ans par une seule dose de l'un de ces deux vaccins.

3.4. Contre la Covid-19 : les premiers vaccins disponibles, dès le mois de décembre 2020, ont été les vaccins à ARN messager. D'abord préparés contre la souche Wuhan, ils ont été progressivement adaptés aux variants du SARS-CoV-2 : deux vaccins bivalents (ciblant la souche originale et un variant Omicron) à l'automne 2022 et un nouveau vaccin monovalent (Comirnaty XBB.1.5®) à l'automne 2023. Il existe aussi deux vaccins recombinants, adjuvants et monovalents, Nuvaxovid® (ciblant la souche originale) ou VidPrevtyn Beta® (ciblant le variant bêta) qui devraient aussi être adaptés aux nouveaux variants. Il est recommandé d'utiliser un vaccin à ARN messager pour effectuer les rappels chez les seniors, les personnes à risque de forme grave et leur entourage. Ces vaccins ne sont pas moins immunogènes chez les seniors que chez les adultes jeunes, mais ils leur confèrent une immunité post-vaccinale de plus courte durée, d'où une couverture éphémère. Les recommandations en faveur des rappels sont peu suivies : à la fin juin 2023, 91 % des 60-79 ans n'avaient pas reçu de rappel dans les 6 derniers mois et 98 % des 80 ans et plus dans les 3 derniers mois. La HAS recommande une campagne automnale de vaccination, couplée à celle de la vaccination grippale, relancée par une campagne printanière pour les sujets à très haut risque [18].

3.5. Contre le zona : le seul vaccin disponible actuellement est le Zostavax® (vaccin vivant atténué, contre-indiqué chez l'immunodéprimé). En 2013, il a été recommandé par le HCSP pour les adultes âgés de 65 à 74 ans révolus avec un schéma vaccinal à une dose. La couverture vaccinale reste inférieure à 5 % en France. Un autre vaccin bénéficie d'une AMM : le Shingrix® (vaccin recombinant adjuvanté) revendique une efficacité globale contre le zona de 91 % et une efficacité contre les névralgies post-zostériennes de 89 % chez les personnes âgées de plus de 70 ans, même au-delà de 80 ans. À la différence du Zostavax®, il peut être utilisé chez l'immunodéprimé [19], mais il n'est pas encore commercialisé en France.

3.6. Contre la coqueluche : les vaccins actuellement disponibles sont des vaccins combinés tétravalents qui associent la valence coqueluche acellulaire aux valences diphtérie, tétanos et poliomyélite (DTCaPolio). Chez l'adulte, on utilise la formulation dTcaPolio, la lettre « d » désignant un antigène diphtérique à dose réduite et « ca » un antigène coquelucheux à dose réduite. Un rappel chez les seniors n'est recommandé qu'en cas de vie à proximité d'un nourrisson de moins de six mois, dans le cadre de la stratégie dite du « *cocooning* ».

3.7. Contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite : une dose de rappel de vaccin combiné (Revaxis® pour le trivalent DTP, Boostrixtetra® ou Repevax® pour le tétravalent avec la valence coqueluche) est recommandée à 65 ans, puis tous les 10 ans. La couverture vaccinale tend à diminuer après l'âge de 45 ans : 51 % à 65 ans, 47 % à 70 ans et 38 % à 80 ans (données du HCSP, mars 2016).

3.8. Contre les maladies du voyageur :

- le seul vaccin contre la **fièvre jaune** (Stamaril®) est un vaccin vivant atténué, contre-indiqué chez l'immunodéprimé, disponible uniquement dans les centres agréés de vaccinations internationales. La vaccination est recommandée pour tout voyage en zone d'endémie et exigée par certains pays, une seule dose étant considérée comme suffisante pour une protection à vie. La survenue d'exceptionnelles atteintes neurotropes ou viscérotropes post-vaccinales incite à l'utiliser avec précautions chez les personnes âgées.
- les vaccins monovalents contre l'**hépatite A** (Avaxim 160® et Havrix 1440®) et contre l'**hépatite B** (Engerix 20® et HBVAXPRO 10®), ainsi que le vaccin bivalent A+B (Twinrix® adultes), sont bien tolérés et immunogènes dans la population âgée ; la gravité potentielle d'une hépatite aiguë dans cette classe d'âge justifie la vaccination des sujets exposés après vérification de leur séronégativité vis-à-vis de ces 2 virus. Les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B sont recommandés chez les personnes âgées

non immunes et exposées aux risques de contamination, surtout si elles sont porteuses d'hépatopathie ou d'autres comorbidités chroniques.

- il existe 3 vaccins quadrivalents conjugués contre les **infections invasives à méningocoque** de sérogroupes A, C, W et Y (Menveo®, Nimenrix® et MenQuadfi®) ; il peuvent être indiqués chez les sujets immunodéprimés ou aspléniques, notamment avant un voyage dans une région endémique. Cette vaccination est exigée pour les pèlerins se rendant à la Mecque.
- deux vaccins monovalents sont disponibles contre la **fièvre typhoïde** : un vaccin polysidique non conjugué injectable (Typhim Vi®) et un vaccin vivant atténué oral (Vivotif®). Il existe aussi un vaccin combiné contre la typhoïde et l'hépatite A (Tyavax®) pouvant être administré en complément des mesures d'hygiène.
- le seul vaccin contre le **choléra** commercialisé en France est le Dukoral®, vaccin inactivé administré sous forme de suspension buvable. Il peut être utilisé chez les personnes âgées de plus de 65 ans devant voyager en zone d'endémie, mais on manque de données sur son efficacité protectrice dans cette classe d'âge.
- la vaccination pré-exposition contre la **rage** est réalisable avec un vaccin entier inactivé (Rabipur® ou Vaccin rabique Pasteur®). Elle est indiquée à tout âge pour les personnes prévoyant un séjour en situation d'isolement dans une région à haut risque (Asie, Afrique et Amérique du Sud).
- un vaccin inactivé est disponible contre l'**encéphalite japonaise** (Ixiaro®), recommandé pour les voyageurs devant séjourner en zone rurale en Asie du Sud-Est ou en Océanie.
- autre arbovirose, l'**encéphalite à tiques** peut aussi être transmise par des produits laitiers contaminés non pasteurisés. Elle est en expansion en France et dans plusieurs pays européens depuis 2020. L'âge avancé est un facteur d'aggravation de la maladie. Pour les personnes exposées, deux vaccins inactivés sont actuellement disponibles en France : la primovaccination comporte 3 injections et des rappels tous les 3 ans à partir de 49 ans avec Encepur® et à partir de 60 ans avec Ticovac® adultes.
- la **dengue** progresse en France métropolitaine (378 cas importés et 66 cas autochtones en 2022). Le seul vaccin actuellement disponible contre la dengue (Dengvaxia®) n'est pas recommandé pour les voyageurs ; il ne peut être proposé qu'aux seules personnes vivant aux Antilles et en Guyane ayant contracté une infection antérieure par un virus de la dengue confirmée virologiquement.

4. Immunosénescence et vaccinations

4.1. Mécanismes de l'immunosénescence

Le vieillissement provoque un déclin fonctionnel progressif du système immunitaire qui favorise différents processus pathologiques : infection, auto-immunité et cancer. L'immunosénescence contribue à une altération des réponses dirigées contre les agents pathogènes, augmentant ainsi la gravité et la mortalité des maladies infectieuses [20]. Les altérations du système immunitaire liées à l'âge produisent un déséquilibre entre les cellules souches hématopoïétiques de la lignée myéloïde (qui donneront les polynucléaires, les monocytes-macrophages et les cellules dendritiques) et de la lignée lymphoïde (qui donneront les lymphocytes T et les lymphocytes B), respectivement impliquées dans l'immunité innée et dans l'immunité adaptative.

L'immunosénescence affecte les deux lignées :

- **épuisement de l'immunité cellulaire** : le système immunitaire, immature à la naissance et pendant les premiers mois de la vie, va progressivement entrer en sénescence par l'involution du thymus qui diminue la production de lymphocytes T et ainsi, la capacité de répondre efficacement à un nouvel antigène. L'immunosénescence

cellulaire est associée à l'attrition des télomères et à un défaut de réparation des dommages de l'ADN. Chez l'adulte, le nombre de cellules T naïves décroît chaque année de 3 %. C'est un marqueur immunitaire du vieillissement. Or, ce sont les lymphocytes T qui, en réaction à une stimulation antigénique comme la vaccination, fournissent un contingent de cellules « mémoire » hautement spécifiques de l'antigène vis-à-vis duquel elles ont été activées, cette réponse constituant un principe de base de la vaccinologie. Chez l'adulte âgé, les stimulations antigéniques chroniques, notamment d'origine virale, entraînent une expansion de certains clones de cellules T CD8+ mémoire et une diminution de la diversité du répertoire. Ainsi, l'infection virale latente par le cytomegalovirus (CMV) favorise-t-elle l'expansion d'une population oligoclonale de lymphocytes T anti-CMV au détriment des autres populations lymphocytaires T, réduisant la diversité polyclonale du répertoire T de 10^8 à 10^6 . Sous l'effet d'infections chroniques, dues au CMV et à d'autres virus, le répertoire de cellules T s'effondre d'un facteur 100 entre 65 et 75 ans.

L'âge induit aussi une altération quantitative et qualitative des lymphocytes B dont la production de cellules naïves diminue alors que s'accumulent des cellules mémoires de répertoire limité. Il s'ensuit une réduction des réponses vaccinales et une production augmentée d'auto-anticorps.

- **altération de l'immunité innée** : alors que l'immunité adaptative est de moins en moins performante pour développer une réponse efficace contre de nouveaux antigènes, les effecteurs de l'immunité innée sont progressivement affectés par le vieillissement ; l'altération des capacités fonctionnelles des phagocytes et des macrophages s'accompagne d'une augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-1 β et TNF- α . Cet état d'inflammation chronique (*inflammaging*) et ses atteintes tissulaires sont un déterminant essentiel des maladies du grand âge [21].

Au total, un « phénotype de risque immunitaire » peut être défini chez les personnes âgées à partir de quelques marqueurs biologiques : l'augmentation des cellules CD8+CD28-, la diminution du ratio CD4/CD8, la restriction du répertoire T, la séropositivité au CMV et l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires. La sensibilité aux infections (sepsis, grippe, réactivations virales) et une moins bonne réponse aux vaccins font partie des conséquences cliniques liées à ce phénotype.

4.2. Immunosénescence et réponse aux vaccins

La vaccination reste le premier choix à proposer aux seniors pour les protéger contre la sévérité des maladies infectieuses auxquelles ils sont exposés. Mais après 65 ans, les réponses vaccinales primaires ne parviennent plus à générer une protection complète et la diminution des anticorps produits compromet la durée de cette protection. Ainsi, les primovaccinations (hépatite B, fièvre jaune) sont-elles peu immunogènes. La vaccination contre la Covid-19 fait exception, mais son efficacité peu durable nécessite des rappels fréquents. Il est donc nécessaire d'adapter le calendrier de vaccination des personnes âgées et d'élaborer de nouvelles stratégies pour améliorer l'efficacité des vaccins dans cette classe d'âge [22].

Plusieurs solutions sont envisagées pour amplifier les réponses vaccinales chez les seniors :

- **administration de doses antigéniques plus élevées** pour activer un plus grand nombre de cellules dendritiques folliculaires présentatrices d'antigène et entraîner ainsi une stimulation accrue des lymphocytes B : cette méthode est mise à profit contre la grippe avec le vaccin quadrivalent haute dose Efluelda® recommandé chez les personnes de 60 ans et plus ; il induit une réponse immunitaire supérieure aux réponses suscitées par le vaccin grippal standard contre les quatre souches de virus et confère une protection accrue contre les complications de la grippe chez les adultes âgés de 60 et plus.

- **adjonction d'adjuvants** dans le but d'induire un environnement pro-inflammatoire local favorisant le recrutement d'effecteurs de l'immunité innée, l'activation des cellules présentatrices d'antigène et l'amplification de la réponse cellulaire T et B. Les nouveaux adjuvants utilisés actuellement pour la population âgée, plus puissants que les sels d'aluminium, sont à base de squalènes dans une émulsion huile + eau. Le premier d'entre eux, MF59, a été approuvé pour le vaccin antigrippal Fluvad Tetra® utilisable à partir de l'âge de 65 ans. D'autres adjuvants utilisent l'agoniste du récepteur de type Toll 4 (TLR4) monophosphoryl lipide A (MPLA) qui stimule une réponse immunitaire cellulaire de type Th1 [23]. Le MPLA entre dans la formulation liposomale de l'adjuvant AS01 utilisé dans les vaccins Shingrix® et Arexvy®.
- **utilisation d'autres voies d'administration** : l'immunité muqueuse peut être sollicitée pour conférer une meilleure protection au niveau de la porte d'entrée du pathogène tout en apportant une protection systémique. Ainsi, la voie orale est-elle utilisée pour vacciner contre la typhoïde et contre le choléra. La voie intranasale est recommandée pour la vaccination des enfants de 2 à 17 ans contre la grippe [14], mais elle s'avère moins efficace chez les adultes jeunes et âgés. La voie intradermique est plus immunogène car elle sollicite un plus grand nombre de cellules présentatrices d'antigène ; elle a été autorisée pour la vaccination antirabique en prophylaxie post-exposition [24] et, à titre temporaire pour la vaccination contre le monkeypox (Imvanex®). La voie intradermique a aussi été proposée pour vacciner les personnes âgées contre la grippe ; elle permettrait d'augmenter de 10 % le taux de séroconversion par rapport à l'administration intramusculaire [25].
- **pratique de rappels réguliers tout au long de la vie** : l'ampleur de la réponse immunitaire humorale à la vaccination chez les personnes âgées dépend fortement des concentrations d'anticorps préexistants, notamment dans le cas du tétanos, de la diphtérie et de la coqueluche. Les personnes ayant reçu des rappels réguliers tous les 10 à 20 ans au cours de leur vie bénéficient d'une meilleure capacité à maintenir durablement un taux d'anticorps supérieur au seuil de protection [26].

Malgré leur efficacité indéniable, la plupart des vaccins actuellement disponibles pour les personnes âgées ne parviennent pas toujours à susciter une immunité solide et durable. Leurs critères d'approbation, reposent sur les réponses humorales exprimées en taux d'anticorps comme seuls corrélats de protection, mais ne tiennent pas compte des effets de l'immunosénescence sur les différents effecteurs de la réponse immunitaire innée et adaptative. Pourtant, l'altération fonctionnelle des cellules présentatrices d'antigènes et des cellules lymphocytaires est reconnue comme le principal obstacle à l'efficacité des vaccinations chez les personnes âgées.

Des stratégies thérapeutiques utilisent l'effet des antioxydants (resvératrol) pour contrecarrer les effets de l'immunosénescence [27]. Différents moyens sont testés pour bloquer l'état inflammatoire chronique de bas niveau (*inflammaging*) : anti-inflammatoires, immunomodulateurs (metformine, imiquimod), immunosuppresseurs (rapamycine), médicaments sénolytiques induisant sélectivement l'apoptose des cellules sénescentes, modifications du microbiome [28]. D'autres approches visent à préserver les télomères, notamment par activation de la télomérase, à stimuler la thymopoïèse par l'hormone de croissance et l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1), ou à augmenter la production de cellules T naïves périphériques par l'interleukine 7. Ces voies de recherche ayant encore peu d'applications pratiques, soit par manque de résultats cliniques, soit par risque accru d'effets indésirables, la mesure actuellement la plus efficace pour agir contre les effets de l'immunosénescence reste le bon usage de la vaccination.

5. Pourquoi les seniors sont-ils si peu vaccinés ?

Plusieurs facteurs contribuent à maintenir la couverture vaccinale des personnes âgées à un niveau insuffisant :

- 5.1. **L'extrême prudence des praticiens** : majoritairement favorables à la vaccination, les médecins traitants ont un rôle majeur à jouer dans le maintien de la couverture vaccinale des seniors car ils bénéficient d'un taux de confiance très élevé de leur part [29]. Néanmoins, face à la fragilité de leurs patients âgés, ils sont souvent hésitants lorsqu'ils doivent choisir quand les vacciner et avec quels vaccins. Cela peut s'expliquer par la crainte des effets indésirables, la rareté de la maladie cible, la défiance vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique et le défaut d'expérience dans l'utilisation de nouveaux vaccins. De plus, le manque de temps au cours de la consultation, facteur souvent évoqué, empêche le médecin d'aborder systématiquement la question du statut vaccinal de son patient.
- 5.2. **Le manque de coordination entre les différents acteurs de santé** (médecins généralistes, spécialistes, pharmaciens, infirmiers...) et les différents systèmes développés pour assurer les soins de proximité auprès des personnes âgées : soins infirmiers à domicile, réseaux gérontologiques, plateformes territoriales d'appui, ces dernières devant être remplacées par des dispositifs d'appui à la coordination. Dans le cas particulier des EHPAD, l'augmentation très significative du nombre d'établissements sans médecin coordonnateur a un impact négatif majeur sur la couverture vaccinale des résidents.
- 5.3. **L'isolement** : certaines personnes âgées, isolées et /ou dépendantes, ont un accès réduit aux soins et aux vaccinations, en particulier dans les « déserts médicaux » ou zones sous-dotées. Parmi les déterminants sociaux statistiquement liés à une faible couverture vaccinale, le fait de vivre seul s'avère plus important que vivre dans une zone défavorisée, percevoir de faibles revenus ou avoir un niveau médiocre de littératie en santé [30, 31].
- 5.4. **La crainte des effets indésirables**, légitime à tout âge, doit être levée par le médecin après qu'il se soit assuré de l'absence de contre-indication (allergies, accidents post-vaccinaux antérieurs...). Le plus souvent mineurs, se limitant à une douleur, un gonflement ou une rougeur au site d'injection, ces effets ne sont ni plus fréquents ni plus graves chez les seniors que dans la population générale.
- 5.5. **L'hésitation vaccinale** existe à tous les âges de la vie. Elle implique des facteurs sociodémographiques et psychosociaux qui peuvent évoluer avec l'âge suivant la perception des risques, les interrelations sociales, le déclin de la cognition ou de l'autonomie [32]. La perte de confiance dans les vaccins, si elle n'est pas restaurée par les médecins traitants, compromet l'acceptabilité des vaccinations qui leur sont proposées.

COMMENTAIRES

1. **La vaccination doit être reconnue comme un des principaux déterminants du vieillissement en bonne santé** : elle augmente la durée de vie active et autonome, le bien-être général et la qualité de vie [33]. Tout d'abord, elle permet d'éviter le déclin fonctionnel post-infectieux qui représente la sixième cause d'invalidité chez les personnes âgées. Ce déclin, observé après toutes les infections, mais surtout la grippe, la Covid-19, les infections à pneumocoque et à VRS, entraîne souvent une diminution de la mobilité et de la capacité d'accomplir les activités de la vie quotidienne. Outre la protection attendue contre l'infection, d'autres bénéfices apportés aux personnes âgées par la vaccination ont été mis en évidence. Ainsi, la vaccination contre la grippe, la plus largement utilisée chez les seniors, est-elle associée :

- à une diminution du risque de mortalité toutes causes confondues chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque [34] ;
- à une diminution de 20% du risque d'AVC [35] ;
- à une diminution du risque de pneumonie, de défaillance respiratoire et de mortalité toutes causes confondues chez les diabétiques [36] ;
- à une raréfaction des syndromes coronaires aigus chez les patients atteints de BPCO [37] ou d'insuffisance rénale chronique [38].

Une étude multicentrique sur 2571 patients, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a démontré que l'administration d'une dose de vaccin grippal après un infarctus du myocarde récent réduisait significativement le risque de décès (toutes causes confondues ou d'origine cardiovasculaire) pendant 12 mois [39].

Par ailleurs, une méta-analyse incluant 292 157 personnes âgées suivies pendant 9 ans a montré que la vaccination grippale diminuait significativement le risque de démence [40].

D'autres vaccinations ont été associées à une diminution du risque de maladies non transmissibles chez les personnes âgées bien que ces effets bénéfiques ne soient pas clairement expliqués : le vaccin pneumococcique pour les accidents coronariens [41], le vaccin zona pour les AVC [42], le vaccin contre l'hépatite B pour le diabète [43].

2. **L'immunisation tout au long de la vie est une approche importante pour un vieillissement en bonne santé.** Pour l'OMS, « *adopter une approche fondée sur le parcours de vie signifie adopter une perspective temporelle et sociétale sur la santé des individus et des cohortes, ainsi que sur les déterminants intergénérationnels de la santé. Elle englobe des mesures qui sont prises tôt, de manière appropriée aux transitions de la vie et ensemble, dans le cadre de la société tout entière* » [44]. En matière de vaccinations, une telle perspective devrait inspirer des stratégies adaptant la prévention vaccinale à tous les âges de la vie [45].

Deux exemples de recherche en vaccinologie illustrent les défis d'une telle approche :

- le premier concerne l'athérosclérose : outre les facteurs de risque bien établis tels que l'hyperlipidémie, l'hypertension, le tabagisme et l'obésité, de nouvelles données suggèrent que l'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique et que l'infection chronique joue un rôle important dans son développement. Bactéries et virus peuvent induire l'athérosclérose par des interactions directes en infectant les cellules vasculaires et en se multipliant dans la plaque d'athérosclérose. Plusieurs virus sont impliqués dans ce processus : virus de la grippe, de l'herpès, de l'hépatite, papillomavirus [46] ainsi que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [47] et, plus récemment, le SARS-Cov2 [48]. Cette hypothèse, souligne l'intérêt des vaccinations recommandées. Le développement futur de vaccins contre l'athérosclérose qui cibleraient diverses voies de signalisation associées à l'infection s'avère prometteur.
- le second s'applique au lien, toujours très débattu, entre maladies infectieuses et maladies neurodégénératives [49]. Une vaste enquête systématique réalisée à partir de la biobanque nationale finlandaise (FinnGen) a recherché des liens entre l'exposition à une infection virale et le risque de développer ultérieurement une maladie neurodégénérative sur le modèle de l'association « infection à virus d'Epstein-Barr et sclérose en plaques » ; 45 associations significatives ont été mises en évidence, 22 d'entre elles ayant été reproduites dans les données transversales de la biobanque britannique (UK Bank). La plus forte association était trouvée entre l'exposition à l'encéphalite virale et la maladie d'Alzheimer. La grippe avec pneumonie était significativement associée à cinq des six maladies neurodégénératives étudiées. Certaines expositions virales étaient associées à un risque accru de neurodégénérescence jusqu'à 15 ans après l'infection. L'existence de vaccinations

efficaces contre plusieurs des virus impliqués peut faire envisager la possibilité de réduire les risques de certaines maladies neurodégénératives [50].

3. La vaccination des seniors doit figurer parmi les objectifs prioritaires de santé publique pour plusieurs raisons :

- cette tranche de population augmente partout dans le monde ; en France, la proportion des seniors atteindra 30% en 2070.
- les maladies infectieuses sont plus graves chez les personnes âgées ; les prévenir par la vaccination peut réduire les coûts de santé générés par ces infections. Aux États-Unis, une modélisation prenant en compte la croissance démographique et l'évolution de la répartition par âge estime que le fardeau économique annuel de quatre maladies évitables par la vaccination (grippe, coqueluche, zona et pneumocoque) devrait augmenter de 35 à 49 milliards de dollars dans les 30 prochaines années avec un million de décès supplémentaires [51].
- la vaccination apporte une protection indirecte dans l'entourage familial ou institutionnel des personnes âgées en induisant une immunité de groupe. Cet effet s'observe en particulier avec les vaccins conjugués qui empêchent le portage des pneumocoques. Les bénéfices de l'immunité collective sont recherchés dans les EHPAD où un lien semble exister entre la couverture vaccinale du personnel de soins contre la grippe et le taux de mortalité des résidents [52], cette corrélation étant mise en évidence pour la Covid-19 [53].
- la vaccination fait aussi partie des stratégies de lutte contre la résistance bactérienne aux antibiotiques, phénomène en aggravation classé par l'OMS au second rang des 10 principales menaces pour la santé mondiale en 2019. En Europe, près de 33 000 décès sont associés chaque année à l'antibiorésistance. Alors que la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques s'est considérablement ralentie depuis la fin des années 1980, la production de vaccins est entrée dans une phase d'amélioration et d'avancées technologiques majeures. La vaccination peut réduire l'utilisation des antibiotiques chez les personnes âgées, donc la pression de sélection. Elle peut ainsi diminuer l'incidence de certaines infections, inhiber le portage et la propagation de bactéries résistantes et réduire l'usage inapproprié des antibiotiques dans les infections causées par des virus. Un exemple démonstratif est la diminution des taux de résistance aux antibiotiques dans les maladies invasives à pneumocoque après l'introduction des vaccins polysaccharidiques conjugués antipneumococques [54].

4. L'immunosénescence et les comorbidités ne sont pas des obstacles aux vaccinations proposées

La plupart des vaccins proposés aux sujets âgés sont efficaces et très bien tolérés, même après 85 ans, le rapport bénéfice/risque étant plus élevé chez les patients les plus fragiles. Toutefois, des progrès restent à accomplir pour renforcer leurs réponses immunitaires et améliorer leur protection contre les infections. Plusieurs formulations de vaccins adaptés ont été homologuées dans ce but : vaccin plus fortement dosé contre la grippe (Efluenta®), vaccin adjuvanté contre le zona (Shingrix®), vaccin conjugué adjuvanté étendu à 20 valences contre le pneumocoque (Apexxar®), vaccin nanoparticulaire contre la Covid-19, (Nonavax®).

Enfin, il est nécessaire d'intensifier les efforts de recherche pour mieux comprendre les mécanismes de l'immunosénescence et améliorer la conception rationnelle de vaccins personnalisés plus efficaces chez les personnes âgées [55].

5. Il y a plusieurs opportunités à saisir pour relever la couverture vaccinale des seniors

- Promouvoir des campagnes de sensibilisation, actuellement réservées à la vaccination contre la grippe et contre la Covid-19, les étendre aux autres

vaccinations, en rappelant les risques encourus par les personnes non vaccinées. Par exemple, des campagnes personnalisées pourraient être mises en œuvre au profit des victimes de certaines ALD (insuffisance cardiaque, BPCO, diabète, polyopathie invalidante notamment).

- Maintenir au plus haut niveau la couverture vaccinale des résidents en EHPAD et des bénéficiaires de l'Allocation personnalisée d'autonomie vivant à domicile.
- Améliorer l'accès aux services de vaccination pour les personnes âgées vivant à distance des centres de soin, notamment en zones rurales, selon le principe « *aller vers* » en développant les équipes mobiles de vaccination.
- Renforcer et valoriser le rôle pivot du médecin traitant qui doit se tenir au courant du statut vaccinal de sa patientèle, identifier parmi elle les sous-groupes à haut risque infectieux (immunodéprimés, et comorbidités imposant une vaccination contre le pneumocoque), fournir une information régulière et personnalisée sur les risques évitables par la vaccination, assurer un suivi rigoureux des rappels (diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche) et organiser le partage d'information avec les autres professionnels de santé en charge des seniors pour éviter les oublis et les occasions manquées.
- Étendre les compétences aux professionnels non médecins, ce qui représente clairement une opportunité d'amélioration de la couverture vaccinale des seniors en facilitant le parcours vaccinal et en multipliant les opportunités de contacts avec un vaccinateur. Fort heureusement, des dispositions ministérielles viennent d'être promulguées pour que les compétences vaccinales soient étendues aux infirmiers et pharmaciens d'officine et créées pour certains professionnels de santé exerçant dans les pharmacies à usage intérieur et laboratoires de biologie médicale, ainsi que pour les étudiants en 3^{ème} cycle de pharmacie [56]. La liste des vaccins que ces professionnels de santé et étudiants sont autorisés à prescrire ou administrer et la liste des personnes pouvant en bénéficier a été redéfinie [57].

6. Il faut renforcer la couverture vaccinale des personnels de santé et aides à domicile qui travaillent au contact des personnes âgées, notamment pour les vaccinations contre la grippe et contre la rougeole [58]. Ainsi, en 2022, seulement 22% des professionnels exerçant en établissement de santé étaient vaccinés contre la grippe [59]. L'Académie nationale de médecine s'est prononcée à plusieurs reprises pour inclure la vaccination annuelle contre la grippe et contre la Covid-19 dans les obligations vaccinales des professionnels exerçant dans les secteurs sanitaires et médico-social et d'aide à la personne [60]. Cette option n'a pas été retenue par la HAS, une "forte recommandation" ayant été préférée à l'obligation pour ces deux vaccinations [61].

7. Il faut tirer parti du numérique

Le développement rapide des technologies numériques a modifié les conditions de vie d'une majeure partie de la population, en particulier dans le domaine de la santé. L'OMS définit l'E-santé comme « *le numérique au service du bien-être de la personne* ». En effet, l'un des avantages du numérique est de pouvoir améliorer le niveau de littératie d'une population, c'est-à-dire la motivation et les compétences des individus à accéder, comprendre, évaluer et utiliser l'information en vue de prendre des décisions concernant leur santé. Les personnes âgées se sont progressivement approprié l'usage des outils informatiques et les bénéfices qu'elles en retirent rapprochent peu à peu leur comportement de celui de la population générale. L'accès au numérique s'impose aujourd'hui comme un facteur préventif de la perte d'autonomie. Il peut être un moyen efficace pour améliorer la couverture vaccinale des personnes âgées, mais il peut

à l'inverse favoriser l'hésitation vaccinale en les exposant aux fausses informations amplifiées par les réseaux sociaux, dont la simplification outrancière facilite l'adhésion du grand public. Par ailleurs, le cheminement complexe au terme duquel les recommandations vaccinales sont édictées en France peut désorienter les médecins chargés de les mettre en œuvre. Face aux "fake news", aux biais de confirmation et aux messages contradictoires, les injonctions officielles sont peu efficaces. Ainsi, 80 % des historiques vaccinaux ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur. Les carnets de vaccination en usage, lorsqu'ils ont été conservés jusqu'à l'âge adulte, sont souvent incompréhensibles et non exploitables. Les seniors connaissent rarement leur statut vaccinal. C'est pourquoi la promotion du carnet de vaccination numérique (CVN) apporte un progrès considérable.

En France, le modèle le plus abouti est issu de l'initiative « *mesvaccins.net* » développée depuis 2009. Il associe au CVN une expertise vaccinale actualisée, une nomenclature unifiée internationale des vaccins (NUVA) et un système d'aide à la décision vaccinale (SADV). Le CVN permet à l'utilisateur de s'approprier son historique vaccinal sous la forme d'un document à jour. De plus, les données anonymisées peuvent être exportées dans un système d'information tiers afin de créer un registre des vaccinations. Le SADV prend en compte la complexité des recommandations et leurs évolutions en temps réel ; il émet des recommandations vaccinales personnalisées et justifiées pour aider les patients et les professionnels de santé à prendre les bonnes décisions et réduit les discordances entre les différents acteurs du parcours vaccinal [62]. Cet outil numérique au service de la vaccination, déjà expérimenté et adopté dans plusieurs régions françaises, pourrait être généralisé à l'ensemble de la population pour la gestion des programmes de vaccination et le suivi de la couverture vaccinale de chaque tranche d'âge, dans chaque territoire, et pour renforcer la pharmacovigilance en temps réel. Un tel élargissement permettrait d'améliorer le statut vaccinal des personnes âgées, notamment en améliorant l'assistance vis-à-vis de celles qui vivent en situation d'isolement ou en milieu institutionnel. Il rendrait possibles deux innovations d'importance :

- la mise à disposition d'un bouton d'action déclenchant une prise de rendez-vous pour être vacciné à domicile ;
- le partage du CVN, élargi non seulement au médecin traitant, mais aussi à un membre de la famille ou à une personne aidante.

RECOMMANDATIONS

1. Mettre en œuvre une politique nationale de prévention assurant une protection vaccinale couvrant tous les âges de la vie. Cette politique doit inciter tous les professionnels de santé, et en particulier les médecins traitants, à faire de la couverture vaccinale un axe fondamental des mesures de santé publique pour le « bien vieillir ». La mise à jour régulière de leurs connaissances en vaccinologie est un élément-clé pour atteindre cet objectif.
2. Considérer comme prioritaires cinq maladies cibles dans le programme de vaccination des seniors : outre la grippe et la Covid-19, il convient d'ajouter les infections dues au pneumocoque et au VRS, ainsi que le zona.
3. Ne jamais penser qu'il est trop tard pour vacciner une personne âgée ; les effets de l'immunosénescence peuvent être surmontés par l'utilisation de nouveaux vaccins (Eflueda®, Shingrix®, Apexxnar®, Arexvy®) qui ont montré un gain d'efficacité chez les seniors.

4. Rendre disponibles sans plus attendre les vaccins Arexvy® et Abrysvo® contre le VRS et le vaccin Shingrix® contre le zona, autorisés en Europe mais n'ayant pas encore fait l'objet de recommandations en France, et promouvoir leur utilisation en routine chez les seniors.
5. Élargir l'usage du carnet de vaccination numérique dès le plus jeune âge à l'ensemble de la population ; tous les médecins, généralistes et spécialistes, doivent s'impliquer dans son utilisation afin d'optimiser la couverture vaccinale des seniors.
6. Saisir toutes les opportunités pour mettre à jour les vaccinations des personnes âgées : consultations, hospitalisations, voyages à l'étranger, campagnes de vaccination, etc.
7. Établir et maintenir un taux élevé de couverture vaccinale chez les professionnels de santé et de l'aide à la personne, notamment pour les vaccinations contre la grippe et contre la Covid-19.

RÉFÉRENCES :

1. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023, avril 2023.
2. FEAM (Federation of European Academies of Medicine – Jean-Pierre Michel co-président). Immunisation for old adults in Europe: scientific and social strategies. Rapport (63 p) mars 2002.
3. Esme M, Topeli A, Yavuz BB, Akova M. Infections in the Elderly Critically-Ill Patients. *Front Med (Lausanne)*. 2019, 6 :118.
4. Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immune Ageing*. 2018, 15 : 3.
5. Santé Publique France. Données de surveillance fardeau de la grippe en France métropolitaine : bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022. Janvier 2023.
6. Danis K, Varon E, Lepoutre A *et al.* Factors Associated With Severe Nonmeningitis Invasive Pneumococcal Disease in Adults in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019 ; 6(12) : ofz510.
7. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med*. 2005, 352(17) : 1749-59.
8. Calderón-Larrañaga A, Dekhtyar S, Vetrano DL, Bellander T, Fratiglioni L. COVID-19: risk accumulation among biologically and socially vulnerable older populations. *Ageing Res Rev*. 2020, 63 : 101149.
9. Floret D. Immunisation contre la varicelle et le zona. *Bull Acad Natl Med*. 2007, 191(6) : 1051-64.
10. Choi JH, Correia de Sousa J, Fletcher M *et al.* Improving vaccination rates in older adults and at-risk groups: focus on pertussis. *Aging Clin Exp Res*. 2022 ; 34(1) :1-8.

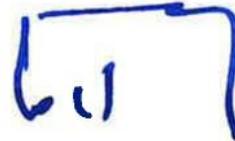
11. Guiso N, Gallais JL, Gavazzi G, Pinquier D, Gaillat J. Incidence of pertussis in subjects aged 50 years and older in France in 2013-2014. *Med Mal Infect.* 2018, 48(1) : 30-6.
12. Ecarnot F, Maggi S, Michel JP, Veronese N, Rossanese A. Vaccines and Senior Travellers. *Front Aging.* 2021, 2 : 677907.
13. Bonmarin I, Belchior E, Levy Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine* 2015, 33(9) : 1099-101.
14. Haute Autorité de Santé. Communiqué de presse « Grippe : ouvrir la vaccination à l'ensemble des enfants âgés de 2 à 17 ans », 9 février 2023.
15. Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A *et al.* Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: A 5-year French national observational study. *Vaccine* 2022, 5 ; 40(33) : 4911-21.
16. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation « Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque Place du vaccin pneumococcique polysidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte », 27 juillet 2023.
17. Melgar M, Britton A, Roper LE *et al.* Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR* 2023 ; 72(29) : 793-801.
18. Haute Autorité de Santé. Recommandation « Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : actualisation des recommandations relatives à l'administration concomitante des vaccins contre la Covid-19 et contre la grippe saisonnière », 10 juillet 2023.
19. Cunningham AL, Lal H, Kovac M *et al.* Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med.* 2016 ; 375(11) : 1019-32.
20. Lee KA, Flores RR, Jang IH, Saathoff A, Robbins PD. Immune Senescence, Immunosenescence and Aging. *Front Aging.* 2022, 3 : 900028.
21. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev.* 2021, 71 : 101422.
22. Allen JC, Toapanta FR, Chen W, Tennant SM. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine.* 2020, 38(52) : 8264-72.
23. Romerio A, Gotri N, Franco AR, Artusa V *et al.* New Glucosamine-Based TLR4 Agonists: Design, Synthesis, Mechanism of Action, and In Vivo Activity as Vaccine Adjuvants. *J Med Chem.* 2023, 66(4) : 3010-29.
24. Haute Autorité de Santé. Recommandations vaccinales « Vaccination contre la rage en prophylaxie post-exposition », septembre 2018.
25. Saville M, Marsh G, Hoffenbach A. Improving seasonal and pandemic influenza vaccines. *Influenza Other Respir Viruses.* 2008, 2(6) : 229-35.
26. Kaml M, Weiskirchner I, Keller M *et al.* Booster vaccination in the elderly: their success depends on the vaccine type applied earlier in life as well as on pre-vaccination antibody titers. *Vaccine.* 2006, 24(47-48) : 6808-11.
27. Hieber C, Grabbe S, Bros M. Counteracting Immunosenescence - Which Therapeutic Strategies Are Promising? *Biomolecules.* 2023, 13(7) : 1085.

28. Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly. *Front Immunol.* 2020 ; 11 : 583019.
29. Martinez L, Tugaut B, Raineri F *et al.* L'engagement des médecins généralistes français dans la vaccination : l'étude DIVA (Déterminants des Intentions de Vaccination). *Santé Publique*, 2016, 1(28) : 19-32.
30. Jain A, van Hoek A, Boccia D, Thomas SL. Lower vaccine uptake amongst older individuals living alone: A systematic review and meta-analysis of social determinants of vaccine uptake. *Vaccine* 2017, 35 : 2315-28.
31. Bianchi FP, Tafuri S. Vaccination des personnes âgées atteintes de maladies chroniques : un défi pour la santé publique. *Vaccines (Bâle)*. 2022 ; 10(5) : 641.
32. Nicholls LAB, Gallant AJ, Cogan N, Rasmussen S, Young D, Williams L. Older adults' vaccine hesitancy: Psychosocial factors associated with influenza, pneumococcal, and shingles vaccine uptake. *Vaccine*. 2021, 39(26) : 3520-27.
33. Michel JP, Frangos E. The Implications of Vaccines in Older Populations *Vaccines (Basel)*. 2022 ; 10(3) : 431.
34. Poudel S, Shehadeh F, Zacharioudakis IM *et al.* The Effect of Influenza Vaccination on Mortality and Risk of Hospitalization in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2019 ; 6(4) : ofz159.
35. Lee KR, Bae JH, Hwang IC *et al.* Effect of Influenza Vaccination on Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2017 ; 48(3-4) : 103-10.
36. Rodriguez-Blanco T, Vila-Corcoles A, de Diego C *et al.* Relationship between annual influenza vaccination and winter mortality in diabetic people over 65 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 ; 8(3) : 363-70.
37. Sung LC, Chen CI, Fang YA *et al.* Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Vaccine.* 2014 ; 32(30) : 3843-9.
38. Chen CI, Kao PF, Wu MY *et al.* Influenza Vaccination is Associated with Lower Risk of Acute Coronary Syndrome in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 ; 95(5) : e2588.
39. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D *et al.* Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation.* 2021 ; 144(18) : 1476-84.
40. Veronese N, Demurtas J, Smith L *et al.* Influenza vaccination reduces dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2022 ; 73 : 101534.
41. Jaiswal V, Ang SP, Lnu K *et al.* Effect of Pneumococcal Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022 ; 11(13) : 3799.
42. Klaric JS, Beltran TA, McClenathan BM. An Association Between Herpes Zoster Vaccination and Stroke Reduction Among Elderly Individuals. *Mil Med.* 2019 ; 184(Suppl 1) : 126-32.

43. Huang J, Ou HY, Lin J et al. The Impact of Hepatitis B Vaccination Status on the Risk of Diabetes, Implicating Diabetes Risk Reduction by Successful Vaccination. PLoS One. 2015 ; 10(10) : e0139730.
44. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011 - 2020. [Internet]. Geneva; [cité 25 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan>
45. Bonanni P, Sacco C, Donato R, Capei R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. Clin Microbiol Infect. 2014 ; 20 Suppl 5 : 32-6.
46. Jung SH, Lee KT. Atherosclerosis by Virus Infection - A Short Review. Biomedicines [Internet] 2022 ; 10(10) : 2634. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/10/2634>
47. Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. Cell Mol Life Sci CMLS. 2020 ; 77(14) : 2751-69.
48. Ceasovschiu A, Sorodoc V, Shor A *et al.* Distinct Features of Vascular Diseases in COVID-19. J Inflamm Res. 2023 ; 16 : 2783-800.
49. Ecarnot F, Boccardi V, Calcagno A *et al.* Dementia, infections, and vaccines: 30 years of controversy. Aging Clin Exp Res. 2023 ; 35(6) : 1145-60.
50. Levine KS, Leonard HL, Blauwendraat C, *et al.* Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks. Neuron. 2023 ; 111(7) : 1086-1093.e2.
51. Talbird SE, La EM, Carrico J *et al.* Impact of population aging on the burden of vaccine-preventable diseases among older adults in the United States. Hum Vaccin Immunother. 2021 ; 17(2) : 332-43.
52. Lemaitre M, Meret T, Rothan-Tondeur M *et al.* Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial. J Am Geriatr Soc. 2009 ; 57(9) : 1580-6.
53. McGarry BE, Barnett ML, Grabowski DC, Gandhi AD. Nursing Home Staff Vaccination and Covid-19 Outcomes. N Engl J Med. 2022 ; 386(4) : 397-8.
54. Buchy P, Asciglu S, Buisson Y *et al.* Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis. 2020 ; 90 : 188-96.
55. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. Immune Ageing. 2019 ; 16 : 25.
56. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2023-736 relatif aux compétences vaccinales des infirmiers, des pharmaciens d'officine, des infirmiers et des pharmaciens exerçant au sein des pharmacies à usage intérieur, des professionnels de santé exerçant au sein des laboratoires de biologie médicale et des étudiants en troisième cycle des études pharmaceutiques, 9 août 2023.
57. Journal Officiel de la République Française. Arrêté fixant la liste des vaccins que certains professionnels de santé et étudiants sont autorisés à prescrire ou administrer et la liste des personnes pouvant en bénéficier en application des articles L. 4311-1, L. 4151-2, L. 5125-1-1 A, L. 5126-1, L. 6212-3 et L. 6153-5 du code de la santé publique, 9 août 2023.

58. Vaux S, Fonteneau L, Péfau M *et al.* Vaccination against influenza, measles, pertussis and varicella in workers in healthcare facilities in France: A national cross-sectional study in 2019. *Vaccine*. 2023 ; 41(3) : 812-20.
59. Santé Publique France. Quelle est la couverture vaccinale contre la grippe des professionnels exerçant dans les établissements de santé ? 1er juin 2022.
60. Académie nationale de médecine. Vaccinations obligatoires des soignants : l'honneur d'une profession. Communiqué du 29 mars 2023.
61. Haute autorité de santé. Obligations et recommandations vaccinales des professionnels : actualisation des recommandations et obligations pour les étudiants et professionnels des secteurs sanitaire, médicosocial et en contacts étroits avec de jeunes enfants (volet 1/2 : diphtérie, tétanos, poliomyélite, hépatite B, Covid-19), 30 mars 2023.
62. Koeck JL, Auguste J, Floret D. MesVaccins.net: A global, multi-functional and integrated platform for information and communication on vaccination. *Vaccine*. 2018 ; 36(25) :3572.

Pour copie certifiée conforme



**Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel**