

Avis concernant l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque

AVIS ET RECOMMANDATIONS MISE À JOUR 29 AOÛT 2023

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS SCIENTIFIQUE

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec

Philippe De Wals
Nicholas Brousseau
Direction des risques biologiques

Michaël Desjardins
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

AVEC LA COLLABORATION DE

Brigitte Lefebvre
Laboratoire de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro
Caroline Quach
Naïm Ouldali
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Ngoc Yen Giang Bui
Direction de santé publique de la Montérégie

Geneviève Deceuninck
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Maxence Girard
Chloé Gilbert
Faculté de médecine de l'Université Laval

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Marie-France Richard
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 4^e trimestre 2023
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-96162-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2023)

Comité sur l'immunisation du Québec

MEMBRES ACTIFS

Sapha Barkati
Centre universitaire de santé McGill

Julie Bestman-Smith
Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant Jésus

Nicholas Brousseau
Rodica Gilca
Philippe De Wals
Étienne Racine
Chantal Sauvageau
Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michaël Desjardins
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg
Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, Présidente
Bruce Tapiéro
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron
Représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Ngoc Yen Giang Bui
Représentante du Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs

Hélène Gagné
Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses

Catherine Guimond
Représentante du Réseau des responsables en immunisation

Monique Landry
Représentante du Groupe sur l'acte vaccinal du MSSS (GAV)

Marc Lebel
Représentant de l'Association des pédiatres du Québec

Benoît Morin
Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Lina Perron
Représentante de la Direction de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses
Ministère de la Santé et des Services sociaux

Eveline Toth
Représentante de la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique
Ministère de la Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Dominique Grenier
Patricia Hudson
Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Soucy
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec, les autorités régionales de santé publique, ainsi que les établissements locaux, régionaux et nationaux dans l'exercice de leurs fonctions et responsabilités.

La collection *Avis et recommandations* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apprécient les meilleures connaissances scientifiques disponibles et y ajoutent une analyse contextualisée recourant à divers critères et à des délibérations pour formuler des recommandations.

Le présent avis scientifique porte sur la vaccination contre le pneumocoque. Il a pour objectif de présenter les données scientifiques récentes sur les nouveaux vaccins contre le pneumocoque et de les mettre à disposition des autorités, afin d'appuyer les décisions quant à l'utilisation de ces vaccins chez les enfants et les adultes. Il constitue une mise à jour d'un avis précédent sur le même sujet rédigé par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ). Des précisions ont été apportées sur le niveau de risque d'infections invasives à pneumocoque pour différentes conditions de santé. L'annexe 1 présente une mise à jour des conditions associées à un risque élevé ou très élevé d'infections invasives à pneumocoque. Une recommandation a aussi été ajoutée concernant la vaccination avec le VPC-20 seul ou le VPC-15 associé au VPP-23 pour certaines personnes de 18 à 49 ans à risque très élevé d'infections invasives à pneumocoque. La section *Conformité du programme* a finalement été bonifiée avec l'inclusion de recommandations du Comité consultatif canadien de l'immunisation.

Ce document s'adresse au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec ainsi qu'aux professionnels et gestionnaires impliqués en vaccination.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	VII
FAITS SAILLANTS	1
CONTEXTE	3
1 FARDEAU DES INFECTIONS À PNEUMOCOQUE	5
1.1 Infections invasives à pneumocoque (IIP).....	5
1.2 Pneumonies à pneumocoque.....	7
1.3 Otites moyennes aiguës	8
2 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS	9
2.1 Composition.....	9
2.2 Immunogénicité.....	9
2.3 Efficacité.....	13
2.4 Innocuité.....	15
2.5 Co-administration	15
2.6 Administration séquentielle d'un vaccin conjugué et d'un vaccin polysaccharidique	16
3 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES	18
3.1 Coût-efficacité de différents calendriers de vaccination	18
3.2 Impact budgétaire de différents calendriers.....	19
4 ACCEPTABILITÉ DES VACCINS	21
5 CONFORMITÉ DU PROGRAMME	22
6 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	23
7 ÉVALUATION ET QUESTIONS DE RECHERCHE	24
8 STRATÉGIES D'IMPLANTATION	25
8.1 Dynamique de l'immunité collective et du remplacement.....	25
8.2 Séquence d'introduction	25
8.3 Disponibilités des vaccins.....	27
8.4 Choix des vaccins.....	27

9	RECOMMANDATIONS	30
9.1	Recommandation générale	30
9.2	Recommandations spécifiques pour les enfants	30
9.3	Recommandations spécifiques pour les adultes	31
10	CONCLUSIONS	32
11	RÉFÉRENCES	33
ANNEXE 1	LISTE DES CONDITIONS ASSOCIÉES À UN RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE	39

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Distribution des sérotypes identifiés par culture parmi les infections invasives à pneumocoque en fonction de la couverture des différents vaccins et du groupe d'âge durant la période 2015-2019, au Québec (source : LSPQ).....	6
Tableau 2	Comparaison de l'immunogénicité du VPC-15 et du VPC-20 par rapport au VPC-13 chez des jeunes enfants dans le cadre d'un calendrier comportant 3+1 doses.....	11
Tableau 3	Composition des vaccins pneumococciques autorisés au Canada incluant la dose unitaire de polysaccharide en µg pour chacune des composantes.....	12
Tableau 4	Compositions détaillées des VPC-15 et VPC-20.....	12
Tableau 5	Résultats des études d'immunogénicité comparant, respectivement, le VPC-15 et le VPC-20 avec le VPC-13 chez des adultes n'ayant pas été vaccinés préalablement avec un vaccin pneumococcique. Seuls les résultats pour les antigènes communs sont présentés	13
Tableau 6	Titres moyens géométriques (TMG) de l'activité opsonophagocytaire (OPA) avant et un mois après l'administration du VPP-23 chez des adultes vaccinés avec le VPC-13.....	17
Tableau 7	Montants nécessaires (en millions \$) pour l'achat de vaccins pneumococciques 15 ou 20-valent pour un programme de vaccination des adultes âgés de 65 ans et plus en fonction de la couverture vaccinale et du prix du vaccin	20
Tableau 8	Avantages et désavantages de trois stratégies d'introduction des nouveaux vaccins pneumococciques conjugués.....	29

LISTE DES FIGURES

Figure S1	Nombre de cas déclarés et taux d'incidence (TI) brut et standardisé pour l'âge d'infections invasives à pneumocoque, province de Québec, 2001-2020	40
Figure S2	Taux par 100 000 personnes-années des hospitalisations pour pneumonie en diagnostic principal selon l'âge (source : MED-ÉCHO, année 2014-2015).....	40
Figure S3	Taux d'incidence (TI) bruts d'infections invasives à pneumocoque par groupe d'âge, province de Québec, 2001-2020	41
Figure S4	Répartition des souches isolées selon leur appartenance aux différents vaccins, enfants âgés de moins de 5 ans (ensemble des laboratoires du Québec, 2005-2020)	41
Figure S5	Répartition des souches isolées selon leur appartenance aux différents vaccins, personnes âgées de 5 ans et plus Laboratoires sentinelles, 2001-2020	42

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
IAM	Infarctus aigu du myocarde
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IIP	Infections invasives à pneumocoque
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OPA	Activité opsonophagocytaire
p.-a	Personnes-années
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
RSS	Région sociosanitaire
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TI	Taux d'incidence
TMG	Titres moyens géométriques
VPC	Vaccin pneumococcique conjugué
VPC-7	Vaccin pneumococcique conjugué 7-valent
VPC-10	Vaccin pneumococcique conjugué 10-valent
VPC-13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
VPC-15	Vaccin pneumococcique conjugué 15-valent
VPC-20	Vaccin pneumococcique conjugué 20-valent
VPC-21	Vaccin pneumococcique conjugué 21-valent
VPP-23	Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque 23-valent

FAITS SAILLANTS

Contexte

- En 2022, deux nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque ont été homologués pour une utilisation chez les adultes : un vaccin 15-valent (VPC-15; Vaxneuvance®, Merck) et un autre 20-valent (VPC-20; Prevnar 20®, Pfizer). Le VPC-15 a également été autorisé chez les enfants à partir de l'âge de six semaines. Ces produits s'ajoutent aux vaccins conjugués actuellement utilisés, soit les vaccins 10-valent (VPC-10; Synflorix®, GlaxoSmithKline) et 13-valent (VPC-13; Prevnar 13®, Pfizer).
- L'objectif de cet avis scientifique est de formuler des recommandations sur l'utilisation de ces nouveaux vaccins conjugués chez les enfants et les adultes.

Recommandation générale

- Compte tenu de la protection indirecte conférée aux adultes par un programme de vaccination contre le pneumocoque chez les enfants, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) recommande de prioriser un programme avec les nouveaux vaccins pneumococciques, VPC-15 ou VPC-20, chez les jeunes enfants par rapport à leur utilisation dans un programme adulte.

Faits saillants des recommandations pour les enfants

- Un programme de vaccination avec le VPC-15 seul pourrait être initié rapidement étant donné l'homologation de ce produit à partir de l'âge de 6 semaines. Un tel programme ajouterait notamment une protection contre les sérotypes 22F et 33F qui représentent 23 % des sérotypes en circulation chez les enfants âgés de moins de 5 ans.
- Le CIQ recommande d'utiliser le VPC-15 si un contrat peut être négocié à court terme et que la différence de prix par rapport au calendrier actuel est raisonnable. Si cela n'est pas possible, l'alternative consisterait à conserver le calendrier mixte VPC-10 + VPC-13 actuel jusqu'à l'autorisation pédiatrique du VPC-20 et une éventuelle évaluation positive de ce dernier.
- Puisque l'autorisation pédiatrique du VPC-20 est envisageable dès 2023, il conviendrait de négocier des contrats à court terme pour l'utilisation du VPC-15 chez les enfants ou pour le maintien du calendrier mixte VPC-10 + VPC-13.
- Le CIQ ne recommande pas de programme de rattrapage avec le VPC-15 ou le VPC-20 pour les enfants ayant déjà débuté leur vaccination avec le VPC-10 ou le VPC-13.

Faits saillants des recommandations pour les adultes

- Le CIQ recommande d'envisager l'implantation d'un programme de vaccination avec le VPC-20 seul ou le VPC-15 associé au vaccin polysaccharidique 23-valent (VPP-23; Pneumovax®, Merck) pour :
 - les adultes de 65 ans et plus,
 - les adultes de 50 à 64 ans avec risque élevé ou très élevé,
 - les adultes de 18 à 49 ans avec risque très élevé tel que défini dans l'annexe 1.

Dans l'intérim, l'offre du VPP-23 devrait être maintenue.

- Pour les personnes immunodéprimées ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les recommandations déjà émises concernant les nouveaux vaccins conjugués devraient s'appliquer.
- Dès maintenant, l'utilisation du VPC-20 seul ou du VPC-15 associé au VPP-23 devrait être encouragée pour les adultes qui veulent se protéger. Le CIQ croit préférable de favoriser l'utilisation du VPC-20 qui couvre davantage de sérotypes et pour lequel l'administration subséquente du VPP-23 n'est pas nécessaire.
- Afin d'améliorer l'ampleur de la réponse immunitaire contre les pneumocoques, le CIQ recommande un intervalle d'au moins six mois entre l'administration de tout VPC et le VPP-23.
- Pour les adultes qui ont déjà reçu le VPC-13 ou le VPP-23 dans le passé, le CIQ recommande un délai d'au moins un an avant d'administrer le VPC-15 ou le VPC-20. Lorsque le VPC-15 est utilisé, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose subséquente de VPP-23 si un tel vaccin polysaccharidique a déjà été reçu dans le passé.

CONTEXTE

Depuis 1993, le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23) est recommandé pour les personnes âgées de deux ans ou plus ayant un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP). En 2000, la recommandation a été étendue à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus.

Le premier vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (VPC-7; Prevnar®, Pfizer) a été autorisé au Canada en 2002 et a été rapidement offert aux enfants à haut risque, incluant ceux qui résident dans la région sociosanitaire du Nunavik (RSS17) et celle des Terres-Cries-de-la-Baie-James (RSS18).

En décembre 2004, le VPC-7 a été offert à tous les nouveau-nés du Québec avec un calendrier vaccinal à 3 doses (2, 4 et 12 mois), le calendrier à 4 doses (2, 4, 6 et 12 mois) étant conservé pour les enfants à haut risque. À ce moment, un rattrapage a été offert à tous les enfants âgés de moins de cinq ans avec un nombre de doses adapté à l'âge.

En 2009, le vaccin conjugué 10-valent (VPC-10; Synflorix®, GlaxoSmithKline) a remplacé le VPC-7 et, en 2011, ce dernier a été remplacé par le VPC-13 (Prevnar 13®, Pfizer) sans qu'un rattrapage soit réalisé dans les deux cas.

En 2018, le VPC-10 a de nouveau été utilisé. Finalement, en 2020, un calendrier mixte comportant 2 doses primaires de VPC-10 suivies d'une dose de rappel avec le VPC-13 a été mis en place.

En 2022, deux nouveaux vaccins conjugués ont été homologués pour une utilisation chez les adultes âgés de 18 ans et plus au Canada : un vaccin 15-valent (VPC-15; Vaxneuvance®, Merck) et un autre 20-valent (VPC-20; Prevnar 20®, Pfizer). Le VPC-15 a également été autorisé chez les enfants à partir de l'âge de 6 semaines pour des calendriers comportant 2+1 ou 3+1 doses. Une telle autorisation pourrait survenir pour le VPC-20 durant l'année 2023.

Par ailleurs, un nouveau vaccin conjugué 21-valent (VPC-21; V116, Merck) est en cours de développement et sa composition est spécifiquement orientée vers les populations adultes qui bénéficient d'une immunité de groupe générée par l'utilisation de vaccins conjugués chez les enfants. Ce dernier vaccin pourrait arriver sur le marché canadien en 2025-2026.

Dans un tel contexte, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a invité le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à émettre un avis concernant l'utilisation de ces nouveaux vaccins. Il est établi que l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués chez les enfants a des impacts majeurs sur l'épidémiologie des infections à pneumocoque chez les adultes. De ce fait, il apparaît préférable de rédiger un seul avis comportant une importante section sur les options stratégiques relatives à une introduction simultanée ou échelonnée de l'un et/ou l'autre des deux vaccins.

Le présent avis présentera les éléments inclus dans le cadre d'analyse proposé par Erickson et collaborateurs en 2005(1) : le fardeau de la maladie, les caractéristiques des vaccins incluant leur immunogénicité, leur efficacité et leur innocuité, les aspects économiques, l'acceptabilité de la vaccination, la conformité des programmes, l'évaluation et les questions de recherche, les considérations éthiques, et enfin, une discussion des différents scénarios d'implantation et les recommandations.

Il est à noter que le CIQ a déjà émis un avis relatif à l'utilisation des VPC-15 et VPC-20 chez les personnes immunodéprimées et celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle(2).

1 FARDEAU DES INFECTIONS À PNEUMOCOQUE

Les infections invasives à pneumocoques (IIP), les pneumonies pneumococquiques non bactériémiques et les otites constituent l'essentiel du fardeau en termes de morbidité, de mortalité et de coût pour le service de santé(3).

1.1 Infections invasives à pneumocoque (IIP)

Des informations détaillées sur l'épidémiologie des IIP au Québec se retrouvent dans les rapports de surveillance(4–6). Les principaux constats sont les suivants :

- i. Le taux d'incidence des IIP standardisé pour l'âge dans l'ensemble de la population a oscillé entre 9 et 13/100 000 personnes-années (p.-a) au cours de la période 2001-2019. L'évolution de ce taux, qui tient compte du vieillissement de la population, indique une faible tendance à la baisse (figure S1 en annexe).
- ii. L'incidence des IIP en fonction de l'âge suit une courbe en U avec un taux élevé chez les enfants âgés d'un an, minimal entre 16 et 25 ans et qui remonte de manière curvilinéaire par la suite (figure S2 en annexe).
- iii. Chez les enfants âgés de moins de cinq ans, l'introduction des vaccins pneumococquiques conjugués s'est traduite par une diminution de l'incidence qui est passée de 70/100 000 p.-a en 2001 à 15/100 000 p.-a en 2019, alors que chez les adultes âgés de 65 ans et plus, une telle tendance à la baisse n'était pas observée (figure S3 en annexe).
- iv. L'introduction séquentielle du VPC-7, du VPC-10 et du VPC-13 pour la vaccination des enfants s'est traduite par une raréfaction progressive des sérotypes couverts par ces vaccins dans l'ensemble de la population avec un remplacement par des sérotypes non couverts par ces mêmes vaccins. Le remplacement par des souches non couvertes par les vaccins pédiatriques a été beaucoup plus marqué chez les adultes que chez les enfants (figures S4 et S5 en annexe).
- v. La distribution des sérotypes identifiés chez les enfants de moins de 5 ans, dans le groupe âgé de 5 à 64 ans et chez les personnes âgées de 65 ans et plus durant la période 2015-2019 figure dans le tableau 1. Durant cette période, les sérotypes vaccinaux les plus fréquents ont été les sérotypes 3, 19A et 22F (qui sont couverts par le VPC-15, le VPC-20 et le VPP-23).
- vi. Il s'avère qu'une proportion importante des IPP de sérotype 3 sont des empyèmes diagnostiqués par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN).
- vii. Les souches additionnelles couvertes par le VPC-15 représentent 23 % des cas chez les enfants âgés de moins de 5 ans et 15 % chez les 65 ans et plus. La proportion de souches couvertes par le VPC-20 qui ne sont pas couvertes par le VPC-15 est de 23 % chez les moins de cinq ans et de 13 % chez les 65 ans et plus. Chez les 65 ans et plus, la proportion de souches couvertes par le VPC-20 est de 56 %, alors qu'elle est de 64 % pour le VPP-23.

- viii. Les décès sont rares chez les enfants avec 12 issues fatales enregistrées parmi 613 cas d'IIP survenus de 2009 à 2016 chez des enfants âgés de 2 mois à 4 ans au Québec (2 %), alors que la létalité atteignait 14 % dans une étude chez des adultes hospitalisés pour IIP au Canada, avec une augmentation en fonction de l'âge(7).
- ix. Des données montrent que les mesures de distanciation sociale et de protection individuelle, incluant le port du masque se sont traduites par une forte diminution de l'incidence des IIP à partir de mars 2020, plus marquée chez les adultes que chez les enfants(8).
- x. Une éclosion importante d'infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) a été observée chez les enfants durant la période comprise entre juillet et décembre 2021 et a été suivie d'une recrudescence des IIP, principalement causées par des souches de sérotype 19A et 19F, alors que ce phénomène n'a pas été observé chez les adultes(9). En 2021, 77 cas d'IIP ont été rapportés chez des enfants âgés de moins de 5 ans, incluant 65 cas identifiés par culture (dont 17 cas de sérotype 19A) et 12 par TAAN (dont 4 cas de sérotype 3). En comparaison, une moyenne de 69 cas avait été enregistrée par année durant la période 2015-2019.

Tableau 1 Distribution des sérotypes identifiés par culture parmi les infections invasives à pneumocoque en fonction de la couverture des différents vaccins et du groupe d'âge durant la période 2015-2019, au Québec (source : LSPQ)

Sérotypes	Tous hôpitaux		Hôpitaux sentinelles					
	0- < 5 ans		5-64 ans		65 ans+		Tous âges	
	n	%	n	%	n	%	n	%
19A	27	10 %	48	7 %	52	7 %	110	7 %
3	16	6 %	78	12 %	78	11 %	167	11 %
VPC-13	49	19 %	239	36 %	192	27 %	456	30 %
VPC-15 non VPC-13	59	23 %	97	14 %	107	15 %	235	16 %
VPC-15	108	42 %	336	50 %	299	43 %	691	46 %
VPC-20 non VPC-13	118	46 %	191	28 %	201	29 %	462	30 %
VPC-20 non VPC-15	59	23 %	94	14 %	94	13 %	227	15 %
VPC-20	164	64 %	430	64 %	393	56 %	918	61 %
VPP-23 non VPC-15	123	48 %	163	24 %	154	22 %	358	24 %
VPP-23 non VPC-20	5	2 %	69	10 %	60	9 %	131	9 %
VPP-23 (6A exclus)	168	65 %	497	74 %	450	64 %	1044	69 %
Autres non inclus dans un vaccin	86	33 %	172	26 %	249	35 %	467	31 %
Tous sérotypes	258	100 %	671	100 %	702	100 %	1516	100 %

Advenant une suspension prolongée, voire définitive, des mesures populationnelles non pharmacologiques destinées à contrôler la COVID-19 au Québec, on peut faire l'hypothèse que l'épidémiologie des infections à pneumocoque reviendra à ce qu'elle avait été en 2015-2019. Le maintien d'une surveillance active permettra de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse. Au

Royaume-Uni, l'incidence des IIP chez les enfants qui avait diminué en 2020 est maintenant revenue et a même dépassé le niveau pré-pandémique(10).

Plusieurs facteurs sont associés à un risque plus élevé d'IIP (annexe 1). Les personnes immunodéprimées et aspléniques constituent les groupes les plus à risque pour lesquels le CIQ a déjà émis des recommandations concernant l'utilisation des nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque(2). Viennent ensuite les personnes avec implant cochléaire, celles ayant un écoulement chronique de liquide céphalorachidien, une insuffisance rénale chronique (particulièrement si dialyse en cours), un syndrome néphrotique(11–13) et les hépatopathies chroniques. Plusieurs autres conditions détaillées dans l'annexe 1, notamment des maladies cardiaques et pulmonaires chroniques ainsi que le diabète, sont également associées à un risque élevé d'IIP.

1.2 Pneumonies à pneumocoque

L'analyse des données du fichier MED-ÉCHO montre que la fréquence des hospitalisations ayant un code diagnostique de pneumonie en cause principale dans l'ensemble de la population du Québec est passée de 227/100 000 personnes-années en 2000-2004 à 235/100 000 personnes-années en 2010-2014(4). Il est toutefois difficile d'identifier les raisons de cette tendance qui pourrait être expliquée par le vieillissement de la population, par des changements dans l'épidémiologie des infections virales, par des changements dans les pratiques de codage, dans les critères cliniques d'hospitalisation, dans les traitements ambulatoires, ou encore dans la vaccination contre l'influenza et/ou contre le pneumocoque.

La fréquence des pneumonies en fonction de l'âge suit une courbe en U avec des taux élevés chez les jeunes enfants et plus encore chez les adultes très âgés(3). En 2014, le taux d'incidence observé dans le fichier MED-ÉCHO chez les 65 ans à 74 ans était de 305/100 000, alors qu'il était de 533/100 000 p.-a chez les 0-5 ans. Chez ces derniers, on observe un pic d'incidence à l'âge de 1 an (957/100 000). Le groupe des 10 à 29 ans a les taux les plus faibles, oscillant autour de 20/100 000. Dans le groupe des 80 ans et plus, le taux d'incidence était de 811/100 000, avec une augmentation de l'incidence avec l'âge, atteignant un maximum pour le groupe des 90 ans et plus.

Dans une étude multicentrique réalisée chez des adultes hospitalisés pour pneumonie au Canada de 2010 à 2017 et utilisant plusieurs méthodes diagnostiques, la proportion de cas attribuables au *Streptococcus pneumoniae* a été estimée à 14 %(14). Il est possible que cette proportion soit sous-estimée vu le manque de sensibilité des tests diagnostiques disponibles. Des pneumonies pneumococciques, 64 % étaient non bactériémiques. L'évolution des sérotypes causant les pneumonies non invasives suivait les tendances observées pour les infections invasives. Dans cette étude, la mortalité à 30 jours pour les pneumonies pneumococciques hospitalisées était de 4 % dans le groupe âgé de 16 à 49 ans, de 5 % dans le groupe âgé de 50 à 64 ans et de 10 % chez les 65 ans et plus.

1.3 Otites moyennes aiguës

Nous ne disposons pas au Canada de données précises sur l'étiologie des otites. Leur fardeau a été estimé à l'aide des bases de données administratives au Manitoba et au Québec, au cours des années précédant l'utilisation des vaccins conjugués(15) avec l'hypothèse que 19 % des otites étaient causées par le *Streptococcus pneumoniae*. Dans la population âgée entre 6 mois et 5 ans, la fréquence des consultations médicales pour otites de toutes causes était de 648/1 000 p.-a, ce qui correspondrait à un taux de 123/1 000 p.-a pour les otites attribuables au pneumocoque.

Dans le même groupe d'âge, la fréquence des myringotomies avec placement de tube de ventilation était de 13/1 000 p.-a. Une analyse des demandes de remboursement faites par les médecins auprès de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) pour des enfants âgés de 3 à 23 mois avec un diagnostic d'otite a mis en évidence une diminution progressive de leur fréquence de 2000 à 2007 et une stabilisation par la suite jusqu'en 2014, ce qui ne plaide pas en faveur d'un impact majeur des vaccins pneumococciques conjugués sur cette issue(16).

2 CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS

2.1 Composition

La composition des différents vaccins pneumococciques autorisés au Canada figure dans le tableau 2 et plus de détails concernant le VPC-15 et le VPC-20 sont présentés dans le tableau 3. On remarque une augmentation de la dose unitaire de polysaccharide dans le VPC-21 dans le but de maintenir l'intensité des réponses immunitaires sériques malgré l'augmentation du nombre de composantes.

2.2 Immunogénicité

VPC-15

Le VPC-15 a reçu une autorisation de mise en marché au Canada pour les personnes âgées de 6 semaines et plus en fonction de données d'immunogénicité issues d'une série d'études cliniques réalisées dans différentes populations, incluant des enfants et des adultes ainsi que des personnes atteintes d'affections médicales sous-jacentes stables (par ex. : diabète, troubles rénaux, maladie cardiaque chronique, maladie hépatique chronique, maladie pulmonaire chronique, y compris l'asthme) ou ayant des facteurs de risques comportementaux (par ex. : consommation de tabac, consommation accrue d'alcool) qui accroissent le risque de maladie pneumococcique(17).

Chez les adultes, les réponses sérologiques à la suite de l'administration d'une dose de VPC-15 ont été satisfaisantes pour l'ensemble des 15 sérotypes et le critère de non-infériorité par rapport au VPC-13 pour les sérotypes communs a été atteint. De manière générale toutefois, le VPC-15 semble être légèrement moins immunogène que le VPC-13. Dans un essai randomisé chez des adultes âgés de 50 à 92 ans, les titres OPA étaient comparables entre le VPC-15 et le VPC-13 pour 4 des 13 sérotypes communs (6A, 18C, 19F, 23F), statistiquement inférieurs avec le VPC-15 pour 7 sérotypes (1, 4, 5, 7F, 9V, 14, 19A), alors que pour les sérotypes 6B et 3, les réponses avec le VPC-15 étaient statistiquement supérieures à celles observées avec le VPC-13 (tableau 4)(18). Douze mois après l'administration du VPC-15, on observait une baisse des titres en anticorps. Cependant, ceux-ci restaient supérieurs à ceux mesurés au départ(19).

Chez l'enfant, nous disposons de 2 études non encore publiées dans une revue scientifique avec révision par les pairs et ayant comparé les réponses obtenues avec 2+1 doses de VPC-15 et 2+1 doses de VPC-13(20,21). Les résultats montrent des réponses équivalentes pour les 13 sérotypes communs et une réponse satisfaisante pour les 2 antigènes propres au VPC-15, soit le 22F et 33F. Nous disposons aussi des résultats d'une étude d'interchangeabilité du VPC-13 et du VPC-15 chez des enfants avec un calendrier comportant 3+1 doses. Les résultats indiquent que les réponses sont équivalentes pour les antigènes communs lorsque le VPC-15 prend le relais du VPC13(22).

VPC-20

Le VPC-20 a reçu une autorisation de mise en marché au Canada pour les personnes âgées de 18 ans et plus en fonction de données d'immunogénicité issues de 3 études réalisées dans différentes populations adultes(23). Le principal essai randomisé de phase 3 réalisé chez des adultes n'ayant pas été préalablement vaccinés a comparé les réponses obtenues avec le VPC-20, le VPC-13 et le VPP-23(24).

Le critère de non-infériorité a été atteint pour les antigènes communs au VPC-20, au VPC-13 et au VPP-23. Toutefois, les titres OPA chez les personnes ayant reçu le VPC-20 étaient systématiquement inférieurs à ceux mesurés chez les personnes ayant reçu le VPC-13; la différence étant statistiquement significative pour 11 des 13 antigènes communs (tableau 4). Comparativement au VPP-23, les réponses pour les 7 antigènes ne figurant pas dans le VPC-13 étaient statistiquement plus élevées pour 6 sérotypes (10A, 11A, 12F, 15F, 22F, 33F) et statistiquement moindre pour le sérotype 8. Le VPC-20 contient le polysaccharide 15B qui est chimiquement très proche du 15C mais pas du 15A.

Une étude a montré que des adultes vaccinés avec le VPC-20 développaient des anticorps dirigés contre le 15B et contre le 15C mais avec des titres 10 fois moindres contre le dernier, alors qu'il n'y avait aucune réponse substantielle contre le 15A(25). Nous disposons de résultats publiés d'un essai randomisé ayant comparé les réponses dans un groupe de jeunes enfants (n = 232) vaccinés avec le VPC-20 à 2, 4, 6 et 12 mois ou avec le VPC-13 (n = 228) aux mêmes âges(26). Une bonne réponse a été observée pour l'ensemble des sérotypes figurant dans le VPC-20 mais les titres OPA mesurés un mois après la dose 3 et un mois après la dose 4 étaient systématiquement inférieurs aux titres mesurés dans le groupe VPC-13 pour les 13 antigènes communs. D'autres études sont en cours incluant un calendrier 2+1 plutôt que 3+1.

VPC-15 versus VPC-20

Chez les adultes, une comparaison des résultats des études d'immunogénicité du VPC-15 et du VPC-20 a été faite en prenant les ratios des réponses avec le VPC-13 comme référence(27). Les réponses en ce qui concerne le test fonctionnel d'opsonophagocytose (OPA) se sont révélées équivalents pour 6 sérotypes (1, 4, 5,7F, 9V, 14) et étaient statistiquement supérieures avec le VPC-15 pour 7 sérotypes (3, 6A, 6B, 18C, 19A, 19F, 23F). La signification clinique de telles différences n'est pas établie.

Chez les enfants, une comparaison indirecte de l'immunogénicité du VPC-15 et du VPC-20 par rapport au VPC-13 dans un calendrier comportant 3+1 doses indique que pour les antigènes communs, les deux nouveaux vaccins sont globalement moins immunogènes que l'ancien mais aussi que les 2 nouveaux sont équivalents entre eux (tableau 2).

Tableau 2 Comparaison de l'immunogénicité du VPC-15 et du VPC-20 par rapport au VPC-13 chez des jeunes enfants dans le cadre d'un calendrier comportant 3+1 doses

Référence	Lupinacci et coll., 2023 ⁽²⁸⁾			Référence	Senders et coll. 2021 ⁽²⁶⁾			
Sérotype	OPA VPC-15*	OPA VPC-13*	RatioVPC-15/VPC-13	Sérotype	OPA VPC-20*	OPA VPC-13*	Ratio VPC-20/VPC-13	Ratio VPC-15/VPC-20
1	138,5	228,6	0,61	1	50,4	92,9	0,54	1,12
3	389,1	455,9	0,85	3	93,0	109,3	0,85	1,00
4	2558,3	3 492,6	0,73	4	490,3	662,5	0,74	0,99
5	1 062,9	1 538,8	0,69	5	78,7	112,8	0,70	0,99
6A	5 553,5	7 784,6	0,71	6A	1 671,4	2 155,8	0,78	0,92
6B	4 641,8	5 897,0	0,79	6B	1 354,9	1 808,1	0,75	1,05
7F	10 098,6	12 301,9	0,82	7F	2 590,7	3 280,7	0,79	1,04
9V	1 714,5	4 237,1	0,40	9V	1 280,2	2 030,0	0,63	0,64
14	4 558,1	3 010,5	1,51	14	938,8	1 127,9	0,83	1,82
18C	2 471,0	3 319,6	0,74	18C	2 016,2	2 703,3	0,75	1,00
19A	3 370,4	5 584,6	0,60	19A	651,3	874,8	0,74	0,81
19F	2 286,4	2 626,7	0,87	19F	500,5	751,0	0,67	1,31
23F	6 098,6	13 677,9	0,45	23F	693,1	1 253,9	0,55	0,81

* OPA GMT mesuré un mois après la quatrième dose dans un calendrier comportant 4 doses offertes à 2, 4, 6 et 12 mois.

VPC-21

Le VPC-21 (V116) a été comparé au VPP-23 dans le cadre d'un essai de phase 2 chez des adultes âgés de 50 à 88 ans (254 participants pour chaque groupe)⁽²⁹⁾. Les titres OPA atteints 30 jours après une dose de vaccin étaient comparables pour 7 des sérotypes communs (3, 7F, 8, 9N, 10A, 19A, 33F), plus élevés dans le groupe ayant reçu le VPC-21 pour 5 des sérotypes communs (11A, 12F, 17F, 20 et 22F) et pour les 9 sérotypes propres au VPC-21. D'autres études sont en cours et planifiées dans des populations adultes, incluant des comparaisons avec le VPC-13.

Tableau 3 Composition des vaccins pneumococciques autorisés au Canada incluant la dose unitaire de polysaccharide en µg pour chacune des composantes

Vaccin	Protéine de conjugaison	1	2	3	4	5	6A	6B	7F	8	9V	9N	10A	11A	12F	14	15A	15B	15C	16F	17F	18C	19A	19F	20	22F	23A	23B	23F	24F	31	33F	35B		
VCP-7	CRM197				2			4			2					2						2		2					2						
VPC-10	Protéine D*	1			3	1		1	1		1					1						3*		3*					1						
VPC-13	CRM197	2,2		2,2	2,2	2,2	2,2	4,4	2,2		2,2					2,2						2,2	2,2	2,2					2,2						
VPC-15	CRM197	2		2	2	2	2	4	2		2					2						2	2	2		2			2				2		
VPC-20	CRM197	2,2		2,2	2,2	2,2	2,2	4,4	2,2	2,2	2,2		2,2	2,2	2,2	2,2						2,2	2,2	2,2		2,2			2,2				2,2		
VPC-21	CRM197			4			4		4	4		4	4	4	4		4		4	4	4		4		4	4	4	4		4	4	4	4	4	4
VPP-23	-	25	25	25	25	25		25	25	25	25	25	25	25	25	25		25			25	25	25	25	25	25			25					25	

* Anatoxine tétanique pour le sérotype 18C et anatoxine diphtérique pour le sérotype 19F.

Tableau 4 Compositions détaillées des VPC-15 et VPC-20

VPC-15	VPC-20
<p>Suspension injectable commercialisée sous la forme de seringues préremplies à dose unique de 0,5 ml. Il est offert en emballages de 1 ou de 10 seringues préremplies, avec ou sans aiguilles. Le capuchon et le butoir du piston de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex.</p> <p>Chaque dose de 0,5 ml contient en tout 32 µg de polysaccharides pneumococciques (2,0 µg de chacun des polysaccharides des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F, et 4,0 µg de polysaccharides du sérotype 6B) conjugués à 30 µg de protéine porteuse CRM197. Chaque dose de 0,5 mL contient 125 µg d'aluminium (sous forme d'adjuvant de phosphate d'aluminium), 20 mmol de L-histidine, 1 mg de polysorbate 20, 150 mmol de chlorure de sodium et de l'eau pour injection. Vaxneuvance® ne contient pas d'agent de conservation.</p>	<p>Suspension blanche homogène pour injection intramusculaire présentée dans une seringue unidose préremplie. Le vaccin est offert en boîtes de 1 seringue unidose préremplie ou de 10 seringues unidoses préremplies, sans aiguilles. Le capuchon et l'embout du piston de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.</p> <p>Chaque dose de 0,5 ml est formulée de manière à contenir environ 2,2 µg de saccharide pour chacun des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F, 4,4 µg de saccharide pour le sérotype 6B, 51 µg de protéine vectrice CRM197, 100 µg de polysorbate 80, 295 µg d'acide succinique, 4,4 mg de chlorure de sodium et 125 µg d'aluminium sous forme de phosphate, à titre d'adjuvant.</p>
Source : Merck, 2022(17)	Source : Pfizer, 2022(23)

Tableau 5 Résultats des études d'immunogénicité comparant, respectivement, le VPC-15 et le VPC-20 avec le VPC-13 chez des adultes n'ayant pas été vaccinés préalablement avec un vaccin pneumococcique. Seuls les résultats pour les antigènes communs sont présentés

Source	Platt et coll., 2022 ⁽¹⁸⁾			Essink et al., 2022 ⁽²⁴⁾		
	OPA VPC-15	OPA VPC-13	RATIO VPC-15/VPC-13	OPA VPC-20	OPA VPC-13	RATIO VPC-20/VPC-13
1	256,3	322,6	0,79	123	154	0,80
3	216,2	135,1	1,60	41	48	0,85
4	1 125,6	1 661,6	0,68	509	627	0,81
5	447,3	563,5	0,79	92	110	0,84
6A	5 407,2	5 424,5	1,00	889	1 165	0,76
6B	4 011,7	3 258,2	1,23	1 115	1 341	0,83
7F	4 617,3	5 880,6	0,79	969	1 129	0,86
9V	1 817,3	2 232,9	0,81	1 456	1 568	0,93
14	1 999,3	2 656,7	0,75	747	747	1,00
18C	2 757,7	2 583,7	1,07	1253	1 482	0,85
19A	3 194,3	3 979,8	0,80	518	645	0,80
19F	1 695,1	1 917,8	0,88	266	333	0,80
23F	2 045,4	1 740,4	1,18	277	335	0,83

OPA : activité opsonophagocytaire.

2.3 Efficacité

Comme le calendrier mixte 2 VPC-10 + 1 VPC-13 et le calendrier 2+1 VPC-13 font partie des options pour la vaccination des enfants, il est utile de présenter certaines données quant à l'efficacité relative de ces 2 vaccins. Il est bien établi qu'un calendrier utilisant le VPC-13 offre une meilleure protection contre les IIP causées par le sérotype 19A qu'un calendrier utilisant le VPC-10, qui n'offre qu'une protection croisée contre ce sérotype induite par le sérotype 19F. Dans une étude multicentrique européenne, l'efficacité combinée des calendriers VPC-13 (≥ 1 dose) contre les IIP causées par le 19A était de 83,2 % et seulement de 32,5 % pour les calendriers utilisant le VPC10 (≥ 1 dose)⁽³⁰⁾.

Au Québec, en utilisant un devis de cohorte indirecte comparant la proportion de vaccinés parmi les cas d'IIP causés par des sérotypes vaccinaux ou non vaccinaux, la protection conférée par une dose ou plus de VPC-10 contre le sérotype 19A était de 67 % (IC95 % : 19 à 87), une valeur légèrement inférieure à celle de 73 % (IC95 % : 42 à 88) conférée par une dose ou plus de VPC-13⁽³¹⁾. Il existait pour le VPC-13 une tendance à une diminution de la protection avec le temps, passant de 78 % (IC95 % : 48 à 90) moins de 12 mois après la dernière dose à 60 % (IC95 % : -15 à 86) 12 mois ou plus après la dernière dose. Il est également à noter que la fenêtre de susceptibilité qui existe entre une deuxième dose donnée vers 4 mois et un rappel donné à 12-15 mois a été documentée pour un calendrier comportant 2+1 doses de VPC-13⁽³²⁾.

Le VPC-10 n'offre aucune protection contre les IIP de sérotype 3. Dans une méta-analyse, l'estimé de la protection à court terme contre les IIP de sérotype 3 conférée par différents calendriers utilisant le VPC-13 était de 63,5 % (IC95 % : 37,3 à 89,7)(33). Les données québécoises suggèrent que cette protection contre le sérotype 3 serait de courte durée, avec des données d'efficacité nulle plus d'un an après la dernière dose de VPC-13(34).

La seule étude ayant mesuré la protection conférée par un calendrier mixte comportant 2 doses de VPC-10 et une dose de VPC-13 a été réalisée au Québec (Deceuninck G., communication écrite). En utilisant la méthode de la cohorte indirecte, les estimés d'efficacité contre le sérotype 19A étaient les suivants : ≥ 2 doses (VPC-10 + VPC-13) = 91 % (IC95 % : 71 à 97), 3 doses (2 VPC-10+1 VPC-13) = 89 % (IC95 % : 61 à 97), 94 % (IC95 % : 75 à 99) moins de 12 mois après la dernière dose et 79 % (IC95 % : 2 à 96) 12 mois et plus après la dernière dose. Ces valeurs ne sont pas inférieures à celles observées pour le calendrier utilisant le VPC-13 seul : 73 % (IC95 % : 42 à 88) pour une dose ou plus, 71 % pour 2 doses ou plus, 79 % (IC95 % : 49 à 92) pour 3 doses ou plus, 78 % (IC95 % : 48 à 90) moins de 12 mois après la dernière dose et 60 % (IC95 % : - 16 à 86) 12 mois ou plus après la dernière dose.

Durant les années 2018-2022 (jusqu'au 1^{er} octobre), on a enregistré au Québec 32 cas d'IIP de sérotype 3 chez des enfants âgés de moins de 5 ans, incluant 6 cas avec un calendrier 2+1 VPC-13 et 5 cas avec un calendrier 2 VPC-10 + 1 VPC-13. Comparer les efficacités de ces 2 calendriers est difficile vu les petits nombres et les variations qui existent dans la durée de suivi de différentes cohortes de naissance.

Nous ne disposons pas encore de données sur l'efficacité clinique des VPC-15, VPC-20 et VPC-21. Comme ces vaccins ont été ou seront autorisés en fonction de leur immunogénicité comparée à celle du VPP-23 et du VPC-13, il est tentant de faire des prédictions en fonction de l'efficacité de ce dernier. Chez l'adulte, le VPC-13 a été testé dans un essai randomisé (étude CAPITA) et la protection conférée par une dose administrée à des personnes âgées de 65 ans et plus a été de 75 % (IC95 % : 41 à 91) contre les infections invasives et de 45 % (IC95 % : 22 à 63) contre les pneumonies non bactériémiques causées par des souches appartenant aux sérotypes vaccinaux(35). La protection s'est maintenue durant une période d'au moins 4 ans.

Une méta-analyse de 3 études incluant l'essai CAPITA a mesuré une protection de 53 % (IC95 % : 6 à 76) contre les hospitalisations pour une pneumonie attribuable à du pneumocoque de sérotype 3 chez des adultes(36). Il est toutefois possible que la protection réelle sur le terrain soit moindre. En effet, l'étude CAPITA a été réalisée aux Pays-Bas au sein d'une population en bonne santé dans laquelle l'incidence des IIP était particulièrement basse et un des critères d'exclusion était la présence d'une déficience immunitaire ou d'une immunodépression(35).

Dans une étude clinique de type cohorte menée auprès de vétérans aux États-Unis, la fréquence de pneumonies codées comme pneumococciques ou d'origine indéterminée a été mesurée en comparant 3 groupes : ceux ayant reçu le VPP-23, le VPC-13 ou les deux vaccins(37). La fréquence des pneumonies était la plus élevée dans le groupe immunisé avec le VPP-23 bien que ce vaccin couvre plus de sérotypes que le VPC-13. De manière inattendue, la fréquence des

pneumonies était moindre dans le groupe immunisé avec le VPC-13 seul par rapport au groupe ayant reçu les 2 vaccins, avec un rapport des taux ajustés de l'ordre de 0,88. Bien que les taux aient été ajustés pour une série de variables de confusion, on ne peut exclure l'hypothèse d'une confusion résiduelle. Il n'en reste pas moins que ces résultats ne plaident pas en faveur du maintien d'une recommandation du VPP-23 chez les adultes, alors que plusieurs vaccins conjugués comportant un nombre élevé de sérotypes sont disponibles.

En fonction des données d'immunogénicité décrites plus haut (tableau 5), il est à prévoir que la protection directe qui sera conférée aux enfants et aux adultes par le VPC-15 et le VPC-20 sera du même ordre de grandeur que celle conférée par le VPC-13 pour ce qui est des sérotypes communs. Il n'est pas certain que la meilleure réponse immunitaire observée pour le sérotype 3 avec le VPC-15 chez les adultes se traduise par un avantage clinique par rapport au VPC-13 ou au VPC-20.

La tendance à des réponses sérologiques moindres que pour le VPC-13 chez les enfants, tant avec le VPC-15 que le VPC-20, pourrait nuire à l'immunité de groupe puisque des titres en anticorps élevés sont nécessaires pour diminuer la prévalence du portage chez les enfants qui sont le réservoir de la transmission du pneumocoque dans la population(38).

Pour le VPC-21 destiné aux adultes, il est difficile de se prononcer actuellement puisque ce vaccin a été essentiellement comparé au VPP-23 en termes d'immunogénicité et non au VPC13(29). Il le sera dans des essais qui sont en cours.

2.4 Innocuité

Depuis leur mise en marché et l'administration de millions de doses, les vaccins pneumococciques conjugués ont démontré un profil d'innocuité particulièrement favorable(39,40). Les données dont nous disposons pour le VPC-15, le VPC-20 et le VPC-21 proviennent d'essais de phases 1/2/3(17,23,29). Les données sur l'innocuité du vaccin VPC-15 ont été recueillies chez des enfants âgés de 6 semaines ou plus qui ont reçu de façon concomitante d'autres vaccins de la petite enfance sans qu'il n'y ait de problème soulevé. Chez les adultes, les fréquences des réactions rapportées à la suite de l'administration des vaccins VPC-15 ou VPC-20 sont similaires à celles rapportées avec le vaccin VPC-13. Les réactions observées avec le vaccin VPC-21 chez des adultes sont similaires à celles observées avec le vaccin VPP-23. Aucune réaction grave n'a été imputée à ces trois vaccins durant les essais.

2.5 Co-administration

Le VPC-15 coadministré avec un vaccin influenza inactivé quadrivalent n'a pas entraîné de réponse considérée comme inférieure au seuil prédéterminé(41). Toutefois, pour une majorité des composantes, les titres OPA mesurés après une co-administration étaient inférieurs à ceux observés lors d'une administration séparée, avec une infériorité statistiquement significative pour les sérotypes 1, 5, 7F, 18C, 19A, 22F et 33F.

Chez l'enfant, les résultats de plusieurs études n'ont pas mis en évidence de perte substantielle d'immunogénicité lors de la co-administration du VPC-15 avec des vaccins dirigés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'hépatite A et B, l'*Haemophilus influenzae* de type b, la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle et le rotavirus(17).

Chez l'adulte, le VPC-20 coadministré avec un vaccin influenza inactivé quadrivalent a généré des titres OPA systématiquement plus faibles que lors d'une administration séparée, bien que le seuil de non-infériorité ait été respecté(42). Par contre, la co-administration du VPC-20 avec le vaccin BNT162b2 contre la COVID-19 n'a pas mis en évidence d'interférence substantielle(43).

Les résultats quant à la co-administration du VPC-15 ou du VPC-20 avec un vaccin influenza inactivé chez les adultes vont dans le sens d'une réponse immunitaire moindre que lors d'une administration séparée des vaccins. On sait, par ailleurs, que ces deux nouveaux vaccins pneumococciques sont moins immunogènes que le VPC-13, qui était lui-même moins immunogène que le VPC-7(44). Il apparaît malgré tout acceptable de coadministrer le VPC-15 ou le VPC-13 avec un vaccin influenza inactivé lorsque l'occasion se présente.

2.6 Administration séquentielle d'un vaccin conjugué et d'un vaccin polysaccharidique

L'administration d'un vaccin conjugué suivie d'un vaccin polysaccharidique avec un court intervalle pourrait limiter l'ampleur de la réponse immunitaire. Dans un essai randomisé, un groupe d'adultes âgés de 50 ans ou plus n'ayant jamais reçu de vaccin pneumococcique a reçu une dose de VPC-13 suivie d'une dose de VPP-23 huit semaines plus tard(45). Les titres géométriques moyens de l'activité opsonophagocytaire dirigée contre les 12 antigènes communs aux deux vaccins ont été mesurés juste avant l'administration du VPP-23 et un mois plus tard (tableau 6). De manière surprenante, une augmentation des titres n'a été constatée que pour 2 sérotypes (18C, 22F), aucun changement dans les titres pour 3 sérotypes (4, 9V, 19F) et une diminution des titres pour 7 sérotypes (1, 3, 5, 7F, 6B, 14, 19A). L'émoussement de la réponse était surtout marqué pour le sérotype 5 avec un ratio des titres avant/après VPP-23 de 0,57. Un tel phénomène n'a pas été constaté dans un autre bras de l'essai pour lequel le VPP-23 était administré 26 semaines après le VPC-13. Dans ce cas de figure, une augmentation des titres était observée pour l'ensemble des sérotypes communs avec des ratios compris entre 1,19 et 21,73. Une augmentation des titres en anticorps pour l'ensemble des 12 sérotypes communs a également été constatée dans un autre essai au cours duquel des adultes âgés de 50 ans et plus ont reçu une dose de VPC-15 suivie un an plus tard par une dose de VPP-23(19).

Tableau 6 Titres moyens géométriques (TMG) de l'activité osponophagocytaire (OPA) avant et un mois après l'administration du VPP-23 chez des adultes vaccinés avec le VPC-13(45)

Sérotype	VPC-13 + VPP-23, intervalle de 8 semaines			VPC-13 + VPP-23, intervalle de 26 semaines		
	OPA TMG pré-VPP-23	OPA TMG post-VPP-23	Ratio post/pré	OPA TMG pré-VPP-23	OPA TMG post-VPP-23	Ratio post/pré
1	100,7	81,7	0,81	18,9	43,4	2,30
3	52,8	43,4	0,82	9,2	32,8	3,57
4	1075,7	1 079,3	1,00	788,4	1 060,0	1,34
5	350,5	198,6	0,57	65,6	177,3	2,70
6A	3 945,3	4 439,1	1,13	1152,9	1 782,7	1,55
6B	2 154,2	1 956,9	0,91	1125,1	1 343,6	1,19
7F	3 830,5	2 250,8	0,59	770,7	1 248,4	1,62
9V	1 555,6	1 472,3	0,95	806,5	1 134,8	1,41
14	2 417,0	2 106,8	0,87	1373,9	1 963,3	1,43
18C	1 890,8	2 101,9	1,11	691,1	1 125,6	1,63
19A	2 102,3	1 785,8	0,85	806,3	1 256,1	1,56
19F	1 039,4	1 051,0	1,01	228,9	880,8	3,85
22F	116,4	1 766,3	15,17	45,2	982,1	21,73

3 CONSIDÉRATIONS ÉCONOMIQUES

3.1 Coût-efficacité de différents calendriers de vaccination

Une évaluation économique de l'utilisation du VPC-15 ou du VPC-20 chez les adultes a été réalisée par l'Agence de la santé publique du Canada(46). Dans le modèle, la référence est une vaccination avec le VPP-23, tel que recommandé actuellement au Canada. Différents scénarios ont été considérés avec des analyses de sensibilité. Dans la plupart des simulations, une vaccination de routine avec le VPC-20 à l'âge de 65 ans était plus coût-efficace qu'une vaccination de routine avec le VPC-15, que ce dernier soit suivi ou non d'une dose de VPP-23. Une vaccination de routine avec le VPC-20 au lieu du VPP-23 à l'âge de 65 ans ne réduirait pas les coûts mais resterait, en fonction du prix de vente attendu du nouveau vaccin, en deçà d'un seuil de 25 000 \$/QALY pour une majorité des simulations.

Les analyses de sensibilité incluant une diminution uniforme de l'incidence des IIP sans remplacement, faisant suite à la vaccination des enfants, augmentaient la valeur des indices coût-efficacité mais ne modifient pas la hiérarchie entre les 2 vaccins. Toutefois, des scénarios comportant une diminution de l'incidence de certains sérotypes vaccinaux (c'est-à-dire les VPC-15-non VPC-13 ou VPC-20-non VPC-13) avec une augmentation d'autres sérotypes vaccinaux (c'est-à-dire les sérotypes 3, 19A et 19F plus résistants), ainsi qu'une augmentation de l'incidence des sérotypes non vaccinaux à la suite de l'utilisation du VPC-15 ou du VPC-20 chez les enfants n'ont pas été considérés. Il est établi que les principaux déterminants du coût-efficacité d'un programme de vaccination contre le pneumocoque sont les effets indirects qui combinent l'immunité de groupe et le remplacement(47).

Une autre évaluation économique a été réalisée dans le contexte des États-Unis(48). Les principales conclusions étaient les suivantes : (i) le VPC-20 administré à l'âge de 50 ou 65 ans serait coût-efficace dans la plupart des scénarios, (ii) le VPC-15 administré à l'âge de 50 ou 65 ans ne le serait que dans un nombre plus restreint de scénarios, (iii) ajouter le VPP-23 au VPC-15 ou au VPC-20 ne procurerait que des bénéfices modestes pour un coût élevé, (iv) si le VPC-20 était utilisé chez les enfants, il est probable que l'utilisation du VPC-20 chez les adultes ne serait plus aussi efficiente à long terme.

Il existe des preuves d'une association entre la survenue d'une pneumonie et une augmentation à court et long termes du risque de maladie cardiovasculaire(49). Une autre étude en Alberta a mis en évidence une surmortalité de toutes causes chez les personnes ayant fait une IIP avec un suivi de 4 ans en moyenne(50). Une méta-analyse récente d'études observationnelles a mis en évidence une association entre une vaccination avec un vaccin pneumococcique polysaccharidique et une diminution du risque de survenue d'un infarctus aigu du myocarde (IAM) et de décès(51). Connaissant le coût de prise en charge et du suivi des IAM, les décès et les séquelles associées à des pertes de qualité de vie, l'inclusion de cette hypothèse dans une analyse économique entraînerait des résultats beaucoup plus favorables à une vaccination des adultes.

Nous ne disposons pas à ce jour d'évaluation économique indépendante ayant déterminé à partir de quels coûts marginaux un programme pédiatrique utilisant le VPC-13, le VPC-15 ou le VPC-20 serait le plus intéressant dans un contexte canadien.

3.2 Impact budgétaire de différents calendriers

Actuellement, le coût des vaccins nécessaires à la vaccination des enfants avec un calendrier mixte comportant du VPC-10 (2 ou 3 doses) et du VPC-13 (une dose) est d'environ 13 millions de dollars pour chaque cohorte d'environ 85 000 naissances. Le remplacement de ces vaccins par du VPC-15 ou du VPC-20, sans rattrapage, augmenterait la facture à 20 ou 25 millions pour un prix d'achat unitaire, respectivement, de 80 \$ ou 100 \$. Le coût additionnel se situerait donc entre 7 et 12 millions.

Chez les adultes, il faut distinguer la vaccination de routine d'une cohorte d'environ 130 000 personnes qui atteint chaque année l'âge de 65 ans, le rattrapage pour toute la population âgée de 65 ans et plus (1,75 million) et la vaccination des personnes âgées entre 18 et 64 ans qui ont un risque accru d'infections invasives à pneumocoque. Le tableau 7 détaille les coûts d'un programme de vaccination de routine des personnes qui atteignent l'âge de 65 ans en fonction d'une couverture vaccinale variant entre 40 % et 60 % et un coût unitaire du vaccin variant entre 60 \$ et 100 \$. La dépense annuelle serait comprise entre 3,2 et 7,8 millions de dollars.

La deuxième partie du tableau détaille le coût d'une offre de vaccination à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus ayant ou non déjà reçu un vaccin pneumococcique. Le budget nécessaire pourrait varier entre 32 et 105 millions \$ et s'étaler sur une période comprise entre 2 et 5 ans en fonction de la vitesse du rattrapage. L'impact budgétaire de la vaccination des personnes à risque élevé âgées entre 18 et 64 ans n'a pas été estimé à ce jour. Il apparaît que les montants en jeu sont de loin supérieurs à ce qui est investi habituellement pour l'achat des doses de VPP-23 pour l'ensemble des besoins au Québec, soit environ 3,5 millions \$ par an (information communiquée par le MSSS).

Tableau 7 Montants nécessaires (en millions \$) pour l'achat de vaccins pneumococciques 15 ou 20-valent pour un programme de vaccination des adultes âgés de 65 ans et plus en fonction de la couverture vaccinale et du prix du vaccin

Couverture vaccinale	Coût du vaccin par dose		
	60 \$	80 \$	100 \$
Vaccination de routine ¹			
40 %	1,6	2,1	2,5
50 %	2,0	2,6	3,3
60 %	2,3	3,1	3,9
Rattrapage ²			
30 %	31,5	42,0	52,5
40 %	42,0	46,0	70,0
50 %	52,5	70,0	87,5
60 %	63,0	84,0	105,0

¹ 130 000 personnes par an atteignant l'âge de 65 ans.

² 1,75 million de personnes.

4 ACCEPTABILITÉ DES VACCINS

Chez l'enfant, les vaccins pneumococciques conjugués ont été très bien acceptés depuis leur introduction dans le programme québécois de vaccination en 2004(52). Malgré plusieurs changements de vaccins, les couvertures (3 doses ou plus à l'âge de 2 ans) sont restées entre 93 % et 97 % dans les enquêtes(53). Il est prévisible que des couvertures élevées se maintiendront advenant l'introduction de nouveaux vaccins sans rattrapage.

Chez les adultes, par contre, les couvertures vaccinales sont toujours restées en deçà des objectifs. La dernière enquête montrait que chez les personnes ayant atteint l'âge de 65 ans en 2019, 38 % avaient été vaccinées contre le pneumocoque et ce pourcentage était de 60 % pour l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus(54). Parmi les personnes âgées de 65 ans et plus vaccinées, 60 % avaient reçu leur vaccin depuis plus de 5 ans. Chez les personnes âgées entre 18 et 64 ans avec une maladie chronique, la proportion de personnes vaccinées n'était que de 29 %. Il existait un lien entre la vaccination contre le pneumocoque et la vaccination contre la grippe saisonnière. Le fait d'avoir reçu une recommandation émanant d'un professionnel de la santé avait un impact positif significatif sur la vaccination contre le pneumocoque chez les personnes ciblées par le programme.

Advenant le remplacement du VPP-23 par le VPC-15 ou le VPC-20 pour la vaccination des personnes à risque élevé d'infection à pneumocoque du fait de l'âge ou de la présence d'une condition médicale, il sera indispensable de mettre sur pied une campagne de promotion spécifique visant, à la fois, les professionnels de la santé et les personnes ciblées par la vaccination. Une telle campagne sera facilitée par le fait que les vaccins conjugués sont plus performants en termes de niveau et durée de protection que les vaccins polysaccharidiques. Obtenir une couverture vaccinale élevée dans la population adulte serait important, car on ne peut exclure l'hypothèse que la vaccination des enfants avec le VPC-15 ou le VPC-20 plutôt qu'avec les vaccins actuels se traduise par une augmentation de la circulation des sérotypes les moins sensibles aux anticorps vaccinaux.

5 CONFORMITÉ DU PROGRAMME

Aux États-Unis, le *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* recommande pour les adultes âgés de 65 ans et plus une dose de VPC-20 ou une dose de VPC-15 suivie d'une dose de VPP-23, les deux options étant coût-efficaces(55). La même recommandation existe pour les personnes âgées de 18 à 64 ans qui ont un risque élevé d'IIP.

La recommandation du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) pour la vaccination des adultes a été publiée le 24 février 2023(46). Le CCNI recommande que :

- Les adultes de 65 ans et plus, de 50-64 ans avec risque élevé d'IIP et de 18-49 ans atteints d'une immunodépression qui n'ont pas déjà reçu un vaccin contre le pneumocoque reçoivent une dose unique de VPC-20 ou en alternative, le calendrier VPC-15 suivi du VPP-23.
- Chez les adultes de 18-49 ans avec risque élevé d'IIP sans immunodépression, autant le VPC-15 ou le VPC-20 peuvent être envisagés, à l'appréciation clinique (recommandation discrétionnaire), mais aucune recommandation de santé publique n'est formulée.
- Les adultes de 65 ans et plus qui ont déjà reçu un VPC-13 seul ou un VPP-23 devraient attendre au moins 1 et 5 ans, respectivement, avant de recevoir une dose de VPC-20.

6 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Idéalement, offrir les vaccins les plus efficaces rapidement et simultanément au plus grand nombre de personnes ayant un risque élevé d'infection à pneumocoque serait conforme aux principes de bienfaisance, d'utilité et d'équité(56). Malheureusement, un tel scénario pourrait se buter à un obstacle budgétaire conduisant au report *sine die* de toute décision en ce sens.

De ce fait, il serait préférable d'opter pour une stratégie réaliste conduisant à une mise en œuvre progressive d'un programme complet et efficient sur un horizon de quatre à cinq années. Un programme visant les adultes n'aurait quasiment aucun impact sur le risque de maladie chez les enfants. Par contre, un programme visant les enfants aurait rapidement un impact dans l'ensemble de la population et se traduirait par une diminution progressive du risque d'infection causée par les sérotypes inclus dans les nouveaux vaccins et ne figurant pas dans le VPC-13. Une telle stratégie serait donc conforme au principe d'équité intergénérationnel selon lequel on doit tendre à l'égalité dans la répartition du bien-être entre les générations(57).

7 ÉVALUATION ET QUESTIONS DE RECHERCHE

Tout nouveau programme ou modification substantielle d'un programme se doit d'être évalué. Le Registre de vaccination du Québec, les enquêtes sur les couvertures vaccinales chez les enfants et les adultes, le Registre des maladies à déclaration obligatoire, le système de surveillance des infections invasives à pneumocoque par les laboratoires et le fichier MED-ÉCHO sur les hospitalisations sont des outils permettant de telles évaluations(4–6). Le raccordement de ces différentes sources de données devrait permettre une évaluation fine de l'incidence des IIP en fonction du sérotype, de l'âge et du statut vaccinal. De telles analyses devraient théoriquement permettre de dissocier chez les adultes ce qui est dû à la protection directe conférée par une vaccination récente de l'effet indirect de la vaccination des enfants. La validité de telles analyses repose sur la validité des données du registre provincial concernant la vaccination des adultes contre le pneumocoque et éventuellement l'influenza, ce qui reste à démontrer.

Il est très probable que la protection conférée par une dose de vaccin pneumococcique conjugué donnée à des adultes s'érode au cours du temps et qu'une revaccination après 10 ou 15 ans doive être considérée. Ce phénomène d'érosion de la protection pourrait être plus marqué chez les personnes ayant une déficience immunitaire. Une priorité de recherche consistera à documenter l'évolution de la protection, afin de déterminer le moment à partir duquel une revaccination serait nécessaire.

8 STRATÉGIES D'IMPLANTATION

8.1 Dynamique de l'immunité collective et du remplacement

L'introduction d'un nouveau vaccin conjugué dans le calendrier d'immunisation des jeunes enfants entraîne une perturbation de la niche écologique du *Streptococcus pneumoniae* caractérisée par 2 phases(58). La première consiste en une diminution de la circulation des sérotypes vaccinaux (l'immunité collective) et l'émergence de sérotypes non vaccinaux (le remplacement) conduisant à une augmentation de la diversité des sérotypes retrouvés au niveau du portage rhinopharyngé. La seconde est caractérisée par la dominance progressive des clones de remplacement les plus adaptés pour un nouvel équilibre dans une moindre diversité sérotypique. Ces modifications dans la composition du réservoir se traduisent par une diminution de l'incidence des infections invasives et non invasives causées par des sérotypes vaccinaux dans l'ensemble de la population et une augmentation de l'incidence des infections attribuables à certains sérotypes non vaccinaux.

La période de temps nécessaire à l'obtention d'un nouvel équilibre est conditionnée par différents facteurs incluant la strate d'âge observée, la distribution des sérotypes avant l'introduction du nouveau vaccin, le fait que cette introduction se fasse avec ou sans rattrapage et la rapidité de celui-ci ainsi que la couverture vaccinale atteinte chez les enfants(59). Il faut généralement attendre 6 ans pour qu'un nouvel équilibre soit atteint, mais cela peut varier entre 3 et 9 ans(58–60). Il est à noter que si la diminution des sérotypes vaccinaux est assez prévisible, l'ampleur et la nature du remplacement le sont beaucoup moins, surtout chez les adultes(61). Ainsi, suite à l'introduction du VPC-7, un faible niveau de remplacement a été observé chez les adultes aux États-Unis(62), un remplacement modéré au Royaume-Uni(63) et un remplacement complet au Québec(64). De ce fait, il sera nécessaire d'attendre plusieurs années pour évaluer de manière précise l'impact final d'un changement dans le calendrier vaccinal des enfants. Toutefois, les tendances observées durant les premières années dans l'incidence des infections invasives par sérotype chez les adultes permettront de faire certaines prédictions en autant que les changements de pratique au niveau du diagnostic et de la surveillance soient minimes.

8.2 Séquence d'introduction

Offrir rapidement des vaccins conjugués de nouvelle génération aux enfants et adultes les plus à risque d'infection est une première priorité. Les personnes immunodéprimées et celles ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle sont le plus à risque. L'impact budgétaire d'une telle mesure devrait être modeste.

Dans les 2 régions nordiques du Québec (RSS 17 et 18), le risque d'IIP et de pneumonie acquise dans la communauté est beaucoup plus élevé que dans les autres régions(65). L'introduction des nouveaux vaccins conjugués devrait donc être accélérée dans ces deux régions. La structure démographique, la distribution des comorbidités et l'espérance de vie y sont très différentes de celles du reste du Québec(66). En conséquence, l'âge auquel un vaccin conjugué devrait être

systematiquement offert aux adultes devrait être avant l'âge de 65 ans comme actuellement. Une proposition serait de l'offrir à l'âge de 50 ans avec un rattrapage pour les personnes âgées de plus de 50 ans.

Pour les autres régions du Québec, 3 scénarios d'introduction des nouveaux vaccins conjugués sont possibles : (i) une introduction simultanée chez les enfants et les adultes, (ii) une introduction chez les adultes et ensuite, chez les enfants, (iii) une introduction chez les enfants et par la suite, chez les adultes. Les avantages et inconvénients de ces trois stratégies sont résumés dans le tableau 8.

Idéalement, une introduction simultanée des nouveaux vaccins chez les enfants et les adultes serait la solution à privilégier au nom de l'efficacité et de l'équité. Toutefois l'impact budgétaire d'un tel scénario est considérable, sachant que l'équité incite à offrir une vaccination à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus qui n'auraient pas reçu le VPP-23 récemment. Par ailleurs, l'induction rapide d'une nouvelle immunité de groupe lorsque l'immunisation des enfants avec un nouveau vaccin sera implantée pourrait rendre cette stratégie peu efficace. Cette approche pourrait compliquer l'évaluation des bénéfices directs de la vaccination des adultes par rapport aux bénéfices indirects associés à la vaccination des enfants. Finalement, si une telle réévaluation remettait en question le bien-fondé de la vaccination des adultes comme cela fut le cas aux États-Unis et conduisait à une recommandation en faveur d'un vaccin comportant moins de sérotypes, des problèmes d'acceptabilité sont à prévoir(67).

Comme les nouveaux vaccins conjugués ont été autorisés chez les adultes avant de l'être pour les enfants au Canada, une introduction séquentielle débutant par les adultes paraît être une démarche logique. Cela est déjà fait aux États-Unis et pourrait se concrétiser dans d'autres provinces et territoires canadiens à la suite de la recommandation du CCNI qui devrait être prochainement publiée. Un tel scénario a l'avantage d'offrir rapidement un maximum de bénéfices pour les adultes tout en ayant un impact budgétaire légèrement plus faible que le scénario impliquant l'introduction simultanée des nouveaux vaccins chez les enfants et chez les adultes. Toutefois, l'impact budgétaire du rattrapage pour l'ensemble de la population âgée de 65 ans ou plus restera considérable. L'induction rapide d'une nouvelle immunité de groupe par l'immunisation des enfants avec un nouveau vaccin pourrait aussi rendre cette stratégie peu efficace. Présentement, la recommandation du CIQ en faveur de l'implantation d'un programme d'immunisation des adultes contre le zona n'a pas encore été implantée(68). Il pourrait donc exister un contexte de compétition budgétaire entre l'immunisation contre le zona ou contre les infections pneumococciques. Comme dans le scénario précédent, il est finalement à craindre que l'introduction d'un programme de vaccination systématique des adultes avec un vaccin pneumococcique particulier rende difficile toute nouvelle évaluation économique une fois la vaccination des enfants avec un nouveau conjugué bien implantée.

Débuter par l'introduction des nouveaux vaccins conjugués chez les enfants aurait l'avantage d'un impact budgétaire limité, car aucun rattrapage n'est à prévoir. Le coût supplémentaire ne serait que celui de la différence entre les vaccins actuels et les nouveaux vaccins pour une cohorte de naissances à la fois. Il est à prévoir qu'un tel programme entraînera rapidement une diminution de l'incidence des infections causées par les sérotypes couverts par le nouveau vaccin qui n'étaient pas couverts par le VPC-13 et ce, dans l'ensemble de la population. Après quelques années, il serait alors possible d'envisager l'implantation d'une vaccination systématique des adultes de 65 ans et plus en utilisant le vaccin le plus adapté et qui pourrait être le VPC-15, le VPC-20 ou le VPC-21, puisque ce dernier inclut des sérotypes différents. Un tel scénario serait facilité par le maintien temporaire de l'offre de vaccination avec le VPP-23 à l'âge de 65 ans. Advenant une forte recommandation du CCNI pour une vaccination des adultes avec le VPC-20 ou avec le VPC-15 associé au VPP-23, des enjeux de communication seront à prévoir au nom du non-respect temporaire de l'équité et de la bienfaisance envers les adultes.

8.3 Disponibilités des vaccins

Le VPC-15 et le VPC-20 sont actuellement autorisés pour les adultes au Canada et devraient être commercialisés et disponibles pour des contrats publics dès l'automne 2022. Une autorisation pour un usage chez les enfants du VPC-15 est également accordée et pourrait l'être pour le VPC-20 dans le courant de l'année 2023. Les données disponibles sur l'innocuité du VPC-15 et du VPC-20 lorsqu'administrés aux enfants sont rassurantes(17,23) et cela s'ajoute à un historique particulièrement favorable pour l'ensemble des vaccins pneumococques conjugués(39). Une utilisation temporaire du VPC-15 chez des enfants en attendant une autorisation du VPC-20 en 2023 serait donc envisageable. Des informations obtenues du fabricant laissent entendre que le VPC-21 pourrait être soumis pour autorisation à Santé Canada dès 2025-2026 et pourrait bénéficier d'une évaluation accélérée.

8.4 Choix des vaccins

Chez les enfants, l'efficacité d'un calendrier mixte 2 VPC-10 + 1 VPC-13 est pratiquement équivalente à celle d'un calendrier 2+1 VPC-13. Passer du calendrier mixte au calendrier 2+1 VPC-13 ne serait justifiable que si le prix auquel est offert le VPC-13 se rapproche fortement de celui du VPC10.

En supposant qu'avec la fin des mesures populationnelles associées à la pandémie de COVID-19, la situation épidémiologique des autres infections respiratoires se normalise, le VPC-20 pourrait être un meilleur choix que le VPC-15 pour la vaccination des enfants. Durant la période pré-COVID-19 allant de 2015 à 2019, 12 des 49 cas d'IIP (24 %) chez des enfants âgés entre 3 et 12 mois ont été causés par des souches de sérotypes 10A, 15B et 8 qui figurent dans le VPC-20 mais non dans le VPC-15. Dans ce groupe d'âge, le sérotype 15A a causé des méningites. Une décision en ce sens devrait être considérée lorsque les données d'immunogénicité d'un calendrier 2+1 VPC-20 seront disponibles et en fonction d'un différentiel de prix modéré entre le VPC-15 et le VPC-20.

Une option intéressante consisterait à introduire le VPC-15 durant une courte période en attendant l'autorisation pédiatrique du VPC-20 et en utilisant un calendrier 2+1 VPC-15. Ce nouveau vaccin offrirait une protection plus large aux enfants en couvrant les sérotypes 22F et 33F, responsables de 23 % des infections invasives chez ces derniers. Le différentiel de prix entre le calendrier mixte actuel et un calendrier 2+1 VPC-15 devrait être un critère pour choisir cette solution. L'alternative consisterait à maintenir le calendrier mixte 2 VPC-10 + 1 VPC-13 jusqu'à l'autorisation pédiatrique du VPC-20 et une évaluation positive de ce dernier, afin d'éviter trop de changements de calendrier.

Advenant l'utilisation du VPC-15 ou du VPC-20 chez les enfants, un effet d'immunité de groupe devrait se manifester rapidement dans l'ensemble de la population comme cela a été constaté précédemment avec les autres vaccins pneumococciques conjugués. La diminution de l'incidence des infections causées par les sérotypes couverts par ces nouveaux vaccins et non par le VPC-13 sera accompagnée par un remplacement dont l'ampleur et la nature sont difficiles à prévoir. Il serait alors plausible que les infections pneumococciques résiduelles et évitables chez les adultes soient principalement causées par les sérotypes les moins sensibles aux anticorps générés par les vaccins, à savoir les sérotypes 3, 19A et 19F(69). Si cela se produisait, il serait alors judicieux d'offrir le VPC-15 aux adultes, un vaccin qui paraît légèrement plus immunogène que le VPC-20 pour le sérotype 3 et qui pourrait être moins dispendieux. Advenant la disponibilité du VPC-21 en 2025-2026, il serait judicieux de passer directement à ce vaccin pour les adultes vu sa composition très différente de celle des vaccins conjugués utilisés chez les enfants et donc son utilité potentiellement plus élevée. Les considérations économiques devront bien évidemment intervenir dans le choix des vaccins à offrir aux adultes.

Le tableau 8 énumère les avantages et désavantages respectifs de 3 scénarios d'introduction des nouveaux vaccins pneumococciques conjugués.

Tableau 8 Avantages et désavantages de trois stratégies d'introduction des nouveaux vaccins pneumococques conjugués

	Introduction simultanée adultes et enfants	Introduction chez les adultes d'abord	Introduction chez les enfants d'abord
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • Impact sanitaire rapide et maximal • Simplification de la gestion des produits si un seul vaccin est utilisé • Maximise la bienfaisance et l'équité • Acceptabilité maximale 	<ul style="list-style-type: none"> • Impact sanitaire rapide chez les adultes si rattrapage • Impact budgétaire plus faible par rapport à une introduction simultanée chez les adultes et les enfants • Conformité avec les stratégies qui seront vraisemblablement adoptées dans les autres provinces 	<ul style="list-style-type: none"> • Impact sanitaire rapide chez les enfants • Impact budgétaire faible • Nouvelle évaluation économique simplifiée du programme pour les adultes après quelques années • Effets indirects de la vaccination des enfants sur la maladie adulte.
Désavantages	<ul style="list-style-type: none"> • Impact budgétaire considérable qui risque de retarder l'implantation • Nouvelle évaluation économique du programme pour les adultes difficile après quelques années • Faible acceptabilité d'un possible changement pour un vaccin contenant moins de sérotypes pour les adultes • Moindre utilité de la vaccination adulte si la vaccination des enfants crée un phénomène de remplacement 	<ul style="list-style-type: none"> • Impact budgétaire plus élevé que par rapport à une introduction chez les enfants d'abord • Nouvelle évaluation économique du programme pour adulte sera difficile après qu'un nouveau calendrier ait été implanté pour les enfants • Faible acceptabilité d'un possible changement pour un vaccin contenant moins de sérotypes pour les adultes • Iniquité pour les enfants durant quelques années • Complication de la gestion avec différents produits utilisés pour les enfants et les adultes • Moindre utilité de la vaccination adulte si la vaccination des enfants crée un phénomène de remplacement 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniquité pour les adultes pendant quelques années • Non-conformité avec les stratégies qui seront vraisemblablement adoptées dans les autres provinces • Complication de la gestion avec différents produits utilisés pour les enfants et adultes

9 RECOMMANDATIONS

Le CIQ a discuté des différents scénarios d'introduction des vaccins VPC-15 et VPC-20. Les recommandations suivantes ont été approuvées à l'unanimité en date du 14 octobre 2022.

9.1 Recommandation générale

Compte tenu de la protection indirecte conférée aux adultes par un programme de vaccination contre le pneumocoque chez les enfants, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) recommande de prioriser un programme avec les nouveaux vaccins pneumococciques, VPC-15 et ou VPC-20, chez les jeunes enfants par rapport à leur utilisation dans un programme adulte.

9.2 Recommandations spécifiques pour les enfants

- Pour les jeunes enfants ayant un risque faible d'IIP, le calendrier comportant 2+1 doses de vaccin pneumococcique conjugué devrait être conservé. Pour ceux ayant un risque élevé ou très élevé de complications, le calendrier comportant 3+1 doses devrait aussi être conservé.
- Un programme de vaccination avec le VPC-15 seul pourrait être initié rapidement étant donné l'homologation de ce produit à partir de l'âge de 6 semaines. Par rapport au calendrier actuel, un tel programme ajouterait notamment une protection contre les sérotypes 22F et 33F qui représentent 23 % des sérotypes en circulation chez les enfants. Le CIQ recommande d'utiliser le VPC-15 si un contrat peut être négocié à court terme et que la différence de prix par rapport au calendrier actuel est raisonnable. Si cela n'est pas possible, l'alternative consisterait à conserver le calendrier mixte VPC-10 + VPC-13 jusqu'à l'autorisation pédiatrique du VPC-20 et une éventuelle évaluation positive de ce dernier.
- L'utilisation d'un calendrier comportant le VPC-13 seul est une option qui offre peu d'avantages par rapport au calendrier mixte actuel.
- La séquence d'introduction des nouveaux vaccins conjugués chez les enfants devrait tenir compte de l'efficacité relative des différents calendriers mais aussi du coût des différents vaccins et des contraintes logistiques liées à des changements.
- Puisque l'autorisation pédiatrique du VPC-20 est envisageable dès 2023, il conviendrait de négocier des contrats à court terme pour l'utilisation du VPC-15 chez les enfants ou pour le maintien du calendrier mixte VPC-10 + VPC-13.
- Tant que le vaccin VPC-20 ne sera pas autorisé pour les moins de 18 ans, il apparaît pertinent de poursuivre l'utilisation du VPP-23 en complément du VPC-15 ou du VPC-13 pour les jeunes âgés de 2 à 17 ans à risque élevé ou très élevé de complications associées à une condition autre qu'une immunodépression ou une asplénie. Un intervalle d'au moins 6 mois devrait être respecté entre l'administration d'un vaccin pneumococcique conjugué et le VPP-23, afin d'améliorer l'ampleur de la réponse immunitaire. Si une personne recevait le VPP-23 plus tôt (entre 4 semaines et 6 mois après un vaccin conjugué), la dose pourrait tout de même être considérée valide et n'aurait pas à être redonnée.

- Pour les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans avec une immunodépression ou avec une asplénie anatomique ou fonctionnelle, l'utilisation du VPC-20 seul est déjà recommandée(2).
- Il est à noter que le CIQ ne recommande pas de programme de rattrapage avec le VPC-15 ou le VPC-20 pour les enfants ayant déjà débuté leur vaccination avec le VPC-10 ou le VPC-13.

9.3 Recommandations spécifiques pour les adultes

- Le CIQ recommande d'envisager l'implantation d'un programme de vaccination avec le VPC-20 seul ou le VPC-15 associé au VPP-23 pour les adultes de 65 ans et plus, les adultes âgés de 50 à 64 ans avec risque élevé ou très élevé et les adultes de 18 à 49 ans avec risque très élevé (voir annexe 1). Pour les personnes immunodéprimées ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, les recommandations déjà émises devraient s'appliquer(2).
- Le choix du vaccin conjugué pour les adultes et les modalités d'utilisation devront se faire en fonction des données épidémiologiques et du coût relatif des 2 calendriers une fois l'implantation décidée. En attendant, l'offre du VPP-23 devrait être maintenue telle que définie dans le PIQ.
- Dès maintenant, l'utilisation du VPC-20 seul ou du VPC-15 associé au VPP-23 devrait être encouragée pour les adultes qui veulent se protéger. Le CIQ croit préférable de favoriser l'utilisation du VPC-20 qui couvre davantage de sérotypes et pour lequel l'administration subséquente d'une dose de VPP-23 n'est pas nécessaire. En effet, la protection supplémentaire qui serait conférée par le VPP-23 en complément du VPC-20 serait très modeste en plus d'être de courte durée.
- Le CIQ recommande un intervalle d'au moins 6 mois entre l'administration de tout vaccin conjugué contre le pneumocoque et le VPP-23. Si une personne recevait le VPP-23 plus tôt (entre 4 semaines et 6 mois après un vaccin conjugué), la dose pourrait tout de même être considérée valide et n'aurait pas à être redonnée.
- Pour les adultes qui ont déjà reçu le VPC-13 ou le VPP-23 dans le passé, le CIQ recommande un délai d'au moins 1 an avant d'administrer le VPC-15 ou le VPC-20. Lorsque le VPC-15 est utilisé, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose de VPP-23 si un tel vaccin polysaccharidique a déjà été reçu dans le passé.

10 CONCLUSIONS

Les recommandations de cet avis sont émises en fonction de l'épidémiologie actuelle des infections pneumococciques et des vaccins autorisés. Elles seront nécessairement revues à moyen terme étant donné l'élargissement prévisible des indications du VPC-20 et de l'arrivée prochaine d'un nouveau vaccin 21-valent (VPC-21). Il sera par ailleurs essentiel d'évaluer en continu l'impact des changements apportés au programme de vaccination contre le pneumocoque afin d'adapter les recommandations au besoin.

11 RÉFÉRENCES

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005;23(19):2470-6.
2. Comité sur l'immunisation du Québec. Utilisation des vaccins conjugués contre les pneumocoques pour les patients immunodéprimés [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3241-vaccins-conjugues-pneumocoques-immunodeprimes.pdf>
3. Morrow A, De Wals P, Petit G, Guay M, Erickson LJ. The Burden of Pneumococcal Disease in the Canadian Population Before Routine Use of the Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2007;18(2):121-7.
4. Douville-Fradet M, Amini R, Ouakki M, Deceuninck G, Boulianne N, Lefebvre B, *et al.* Impact du programme d'immunisation contre les maladies invasives à pneumocoque au Québec, 2010-2014 [Internet]. 2017. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2348_impact_immunisation_maladies_invasives_pneumocoque.pdf
5. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2018 [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2684_programme_surveillance_pneumocoque_2018.pdf
6. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2019 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2814-programme-surveillance-pneumocoque.pdf>
7. LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Li L, Ambrose A, *et al.* Burden of vaccine-preventable pneumococcal disease in hospitalized adults: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) Serious Outcomes Surveillance (SOS) network study. *Vaccine*. 2017;35(29):3647-54.
8. Deceuninck G, Lefebvre B, Brousseau N, De Wals P. Impact of immunization program and COVID-19 pandemic on invasive pneumococcal disease, province of Quebec, Canada, 2001-2021. (Poster). ISPPD-12, Toronto (ON), June 19-23, 2022.
9. Ouldali N. Increase in invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak: a time-series analysis. (Oral presentation). ISPPD-12, Toronto (ON), June 19-23, 2022.
10. Bertran M, Amin-Chowdhury Z, Sheppard CL, Eletu S, Zamarreño DV, Ramsay ME, *et al.* Increased Incidence of Invasive Pneumococcal Disease among Children after COVID-19 Pandemic, England. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(8):1669-72.
11. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014;1(1):ofu024.

12. Pelton SI, Bornheimer R, Doroff R, Shea KM, Sato R, Weycker D. Decline in Pneumococcal Disease Attenuated in Older Adults and Those With Comorbidities Following Universal Childhood PCV13 Immunization. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(11):1831-8.
13. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin Infect Dis*. 2016;62(2):139-47.
14. LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Ambrose A, Hatchette TF, *et al.* Recalibrated estimates of non-bacteremic and bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalized Canadian adults from 2010 to 2017 with addition of an extended spectrum serotype-specific urine antigen detection assay. *Vaccine*. 2022;40(18):2635-46.
15. Petit G, De Wals P, Law B, Tam T, Erickson LJ, Guay M, *et al.* Epidemiological and Economic Burden of Pneumococcal Disease in Canadian Children. *Canadian Journal of Infectious Diseases*. 2003;14(4):215-20.
16. Zhou Z. Frequency of Otitis Media Before and During an Era of Use of Three Different Pneumococcal Conjugate Vaccines in Quebec. (Poster). 10th Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID 2017), Shenzhen, China, December 2-5, 2017.
17. Merck Canada Inc. Monographie VAXNEUVANCE® [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.merck.ca/fr/wp-content/uploads/sites/83/2022/06/VAXNEUVANCE-PM_F.pdf
18. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, *et al.* A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine*. 2022;40(1):162-72.
19. Song JY, Chang CJ, Andrews C, Diez-Domingo J, Oh M don, Dagan R, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by sequential PPSV23 vaccination in healthy adults aged ≥50 years: A randomized phase III trial (PNEU-PATH). *Vaccine*. 2021;39(43):6422-36.
20. Benfield T. Phase 3 study of safety, tolerability and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants (PNEU-PED-EU-2). Poster ESPID 2022, Athens, Greece, May 9-13, 2022.
21. Martinon-Torres F. Phase 3 study of safety, tolerability and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in 2+1 (full-term) and 3+1 (pre-term) Poster ESPID 2022, Athens, Greece, May 9-13, 2022.
22. Klein H. Trials Support Interchangeability of Merck's V114 Vaccine With PCV13 in Infants for Pneumococcal Disease [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.ajmc.com/view/trials-support-interchangeability-of-merck-s-v114-vaccine-with-pcv13-in-infants-for-pneumococcal-disease>
23. Pfizer Canada SRI. Monographie PREVNAR 20 MC [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.pfizer.ca/sites/default/files/202205/PREVNAR-20_PM_FR_253111_09-May-2022.pdf

24. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, *et al.* Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;75(3):390-8.
25. Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, Thompson A, Prasad AK, Gangolli S, *et al.* Streptococcus pneumoniae serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine*. 2022;40(33):4872-80.
26. Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, *et al.* Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(10):944-51.
27. Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. *Expert Review of Vaccines*. 2022;21(1):115-23.
28. Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol O, Jones J, Quinones J, Ulukol B, *et al.* A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). *Vaccine*. 2023;41(5):1142-52.
29. Omole T. A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study To Evaluate The Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (V116) in Adults ≥ 50 Years. Oral presentation. ISPPD-12, Toronto (ON), June 19-23, 2022.
30. Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, *et al.* Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SplDnet observational multicentre study. *Vaccine*. 2022;40(29):3963-74.
31. Deceuninck G, Lefebvre B, De Serres G, De Wals P. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines (PCVS) to prevent serotype 19A invasive pneumococcal disease (IPD) in children. Poster presentation. ISPPD-12, Toronto (ON), June 19-23, 2022.
32. De Wals P, Lefebvre B, Deceuninck G, Longtin J. Incidence of invasive pneumococcal disease before and during an era of use of three different pneumococcal conjugate vaccines in Quebec. *Vaccine*. 2018;36(3):421-6.
33. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, *et al.* Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(12):2135-43.
34. Deceuninck G, Lefebvre B, De Serres G, De Wals P. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) to prevent serotype 3 invasive pneumococcal disease (IPD) in children. Poster presentation. ISPPD-12, Toronto (ON), June 19-23, 2022.
35. 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(12):1114-25.

36. McLaughlin JM, Jiang Q, Gessner BD, Swerdlow DL, Sings HL, Isturiz RE, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine against serotype 3 pneumococcal pneumonia in adults: A systematic review and pooled analysis. *Vaccine*. 2019;37(43):6310-6.
37. Narsingam S, Munson J, Drescher F. Comparative effectiveness of individual pneumococcal vaccines with dual pneumococcal vaccination in older United States Veterans. *Vaccine*. 2022;40(35):5223-8.
38. Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, Givon-Lavi N, *et al.* Modeling pneumococcal nasopharyngeal acquisition as a function of anticapsular serum antibody concentrations after pneumococcal conjugate vaccine administration. *Vaccine*. 2016;34(36):4313-20.
39. DeStefano F. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre-and post-licensure data. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):373-80.
40. Tseng HF, Sy LS, Qian L, Liu ILA, Mercado C, Lewin B, *et al.* Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018;5(6):ofy100.
41. Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2022;18(1):1-14.
42. Cannon K. Immunogenicity and safety of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) administered concomitantly with a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age. (Poster). 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), Lisbon, Portugal, April 23-26, 2022.
43. Fitz-Patrick D. Safety, tolerability, and immunogenicity of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 65 years of age and above. 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), Lisbon, Portugal, April 23-26, 2022.
44. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S, *et al.* Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. *Pediatrics*. 1 sept 2010;126(3):e493-505.
45. Buchwald UK, Andrews CP, Ervin J, Peterson JT, Tamms GM, Krupa D, *et al.* Sequential administration of Prevnar 13™ and PNEUMOVAX™ 23 in healthy participants 50 years of age and older. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(8):2678-90.
46. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Public health level recommendations on the use of pneumococcal vaccines in adults, including the use of 15-valent and 20-valent conjugate vaccines [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/public-health-level-recommendations-use-pneumococcal-vaccines-adults-including-use-15-valent-20-valent-conjugate-vaccines.html#a2.4>

47. Isaacman DJ, Strutton DR, Kalpas EA, Horowicz-Mehler N, Stern LS, Casciano R, *et al.* The impact of indirect (herd) protection on the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(2):341-57.
48. Stoecker C. Economic assessment of PCV15 & PCV20 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/109109>
49. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CCH, *et al.* Association Between Hospitalization for Pneumonia and Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2016;313(3):264-74.
50. Versluys KA, Eurich DT, Marrie TJ, Tyrrell GJ. Invasive Pneumococcal Disease and Long-Term Mortality Rates in Adults, Alberta, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(8):1615-23.
51. Jaiswal V, Ang SP, Lnu K, Ishak A, Pokhrel NB, Chia JE, *et al.* Effect of Pneumococcal Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCM*. 2022;11(13):3799.
52. De Wals P, Boulianne N, Sévin E, Ouakki M, Deceuninck G, Guay M. Uptake of Pneumococcal Conjugate Vaccine: Methodological Issues in Measurement and Impact of Publicly Funded Programs. *Can J Public Health*. 2009;100(6):413-6.
53. Kiely M, Ouakki M, Audet D, De Serres G, Dubé E, Guay M. Étude sur la couverture vaccinale des enfants québécois âgés de 1 an, 2 ans et 7 ans en 2019 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2776-couverture-vaccinale-enfants-quebecois.pdf>
54. Trottier ME, Dubé E, Kiely M, Ouakki M, Guay M, De Serres G, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière, le pneumocoque, le zona et sur les déterminants de la vaccination : 2020 [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2840-enquete-vaccination-grippe-pneumocoque-zona.pdf>
55. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, *et al.* Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(4):109-17.
56. Filiatrault F, Déry M, Leclerc B. Référentiel de valeurs pour soutenir l'analyse éthique des actions en santé publique [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/2010_Referentiel_Valeurs_Analyse_Ethique.pdf
57. Gouvernement du Québec. Utilisation du Thésaurus [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.thesaurus.gouv.qc.ca/tag/terme.do?id=5058>
58. Stockmann C, Ampofo K, Pavia AT, Blaschke AJ, Mason EO, Presson AP, *et al.* Clinical and Epidemiological Evidence of the Red Queen Hypothesis in Pneumococcal Serotype Dynamics. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):619-26.

59. Bennett J, Hetrich M, Garcia Quesada M, Sinkevitch J, Deloria Knoll M, Feikin D, *et al.* Changes in Invasive Pneumococcal Disease Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 1 following Introduction of PCV10 and PCV13: Findings from the PSERENADE Project. *Microorganisms*. 2021;9(4):696.
60. Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman K, *et al.* Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics*. 2010;2(2):80-4.
61. Palmu AA, De Wals P, Toropainen M, Ladhani SN, Deceuninck G, Knol MJ, *et al.* Similar impact and replacement disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction in hospitalised children with invasive pneumococcal disease in Europe and North America. *Vaccine*. 2021;39(11):1551-5.
62. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, *et al.* Incidence of Pneumococcal Disease Due to Non-Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the Era of Widespread PCV7 Vaccination, 1998–2004. *J INFECT DIS*. 2007;196(9):1346-54.
63. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, *et al.* Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(4):441-51.
64. De Wals P, Lefebvre B, Markowski F, Deceuninck G, Defay F, Douville-Fradet M, *et al.* Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2014;32(13):1501-6.
65. De Wals P, Proulx JF, Lemeur JB, Zhou Z, Deceuninck G, Lefebvre B, *et al.* Fardeau des infections respiratoires et des otites et impact du programme d'immunisation contre le pneumocoque dans la population du Nunavik [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2677_fardeau_infections_respiratoire_populati_on_nunavik.pdf
66. Tjepkema M, Bushnik T, Bougie E. Life expectancy of First Nations, Métis and Inuit household populations in Canada [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www150.statcan.gc.ca/n1/pub/82-003-x/2019012/article/00001-eng.htm>
67. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(46):1069-75.
68. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis sur la pertinence d'ajouter la vaccination contre le zona au Programme québécois d'immunisation [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2381_pertinence_vaccination_zona_programm_e_quebecois_immunisation.pdf
69. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, *et al.* Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(9):839-46.

ANNEXE 1 LISTE DES CONDITIONS ASSOCIÉES À UN RISQUE ÉLEVÉ D'INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

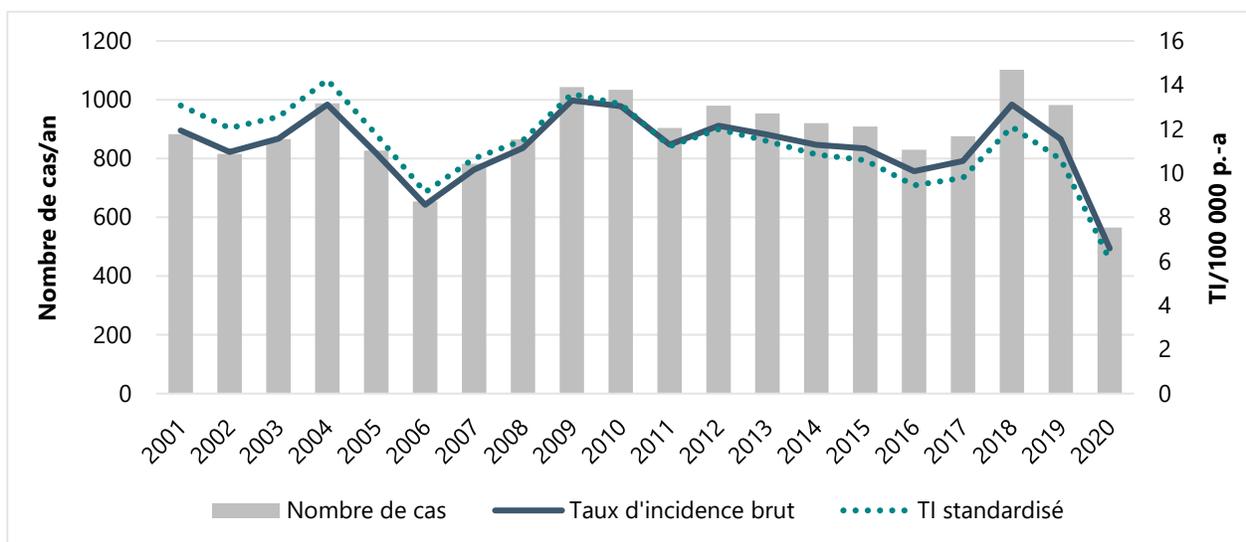
Risque très élevé

- Immunodépression congénitale ou acquise.
- Asplénie anatomique ou fonctionnelle.
- Implant cochléaire.
- Écoulement chronique de liquide céphalorachidien.
- Insuffisance rénale terminale.
- Syndrome néphrotique.
- Cirrhose.

Risque élevé

- Maladie pulmonaire (ex. : fibrose kystique, bronchite chronique, emphysème, dysplasie bronchopulmonaire).
- Asthme assez grave pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers chez les personnes âgées de 50 ans et plus (chez les moins de 50 ans, l'asthme n'est pas une indication à moins qu'il ne soit accompagné d'une bronchite chronique, d'un emphysème ou d'une corticothérapie systémique de longue durée).
- Maladie cardiaque (ex. : insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, cardiopathie cyanogène).
- Diabète.
- Condition médicale pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires et augmenter les risques d'aspiration (ex. : trouble cognitif, lésion médullaire, trouble convulsif, troubles neuromusculaires).
- Utilisation actuelle et régulière de drogues dures par inhalation ou par injection avec une détérioration de l'état de santé ou des conditions de vie précaires.
- Itinérance (sans-abri).
- Autres maladies rénales ou hépatiques chroniques.

Figure S1 Nombre de cas déclarés et taux d'incidence (TI) brut et standardisé pour l'âge d'infections invasives à pneumocoque, province de Québec, 2001-2020



Source : MADQ, extraction en date du 14 septembre 2021.

Figure S2 Taux par 100 000 personnes-années des hospitalisations pour pneumonie en diagnostic principal selon l'âge (source : MED-ÉCHO, année 2014-2015)

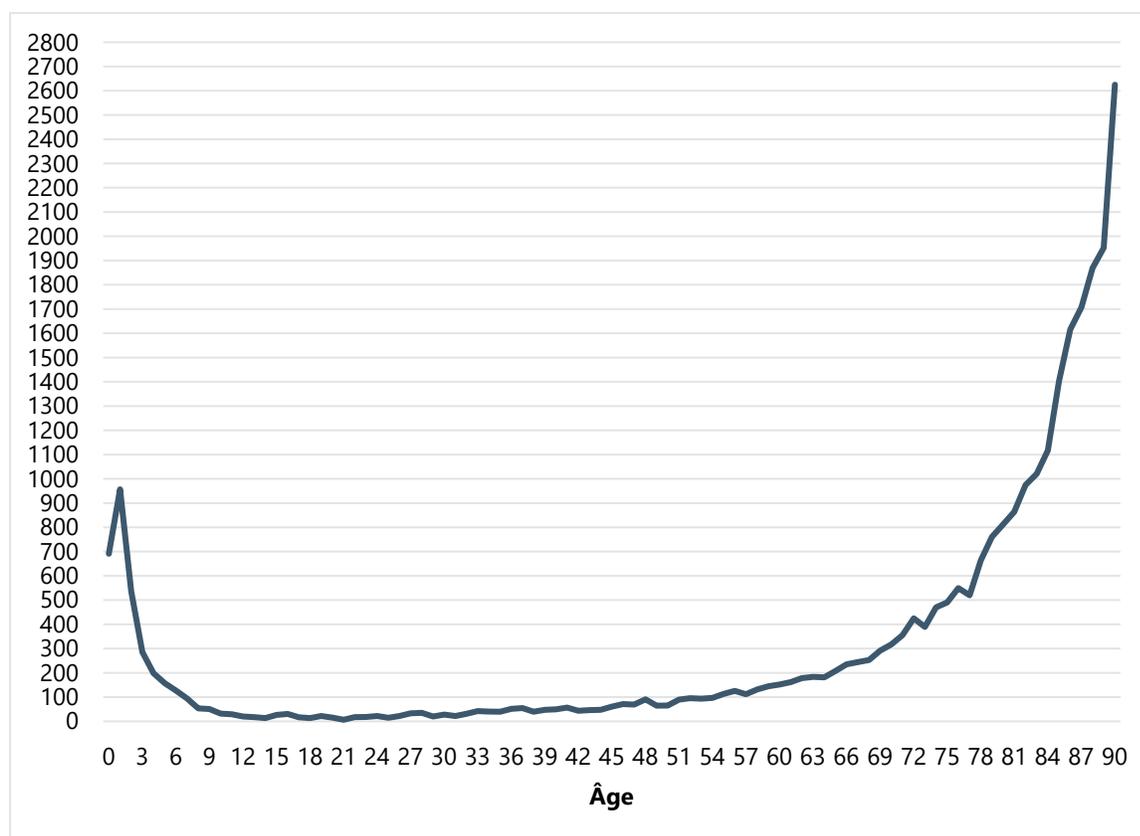
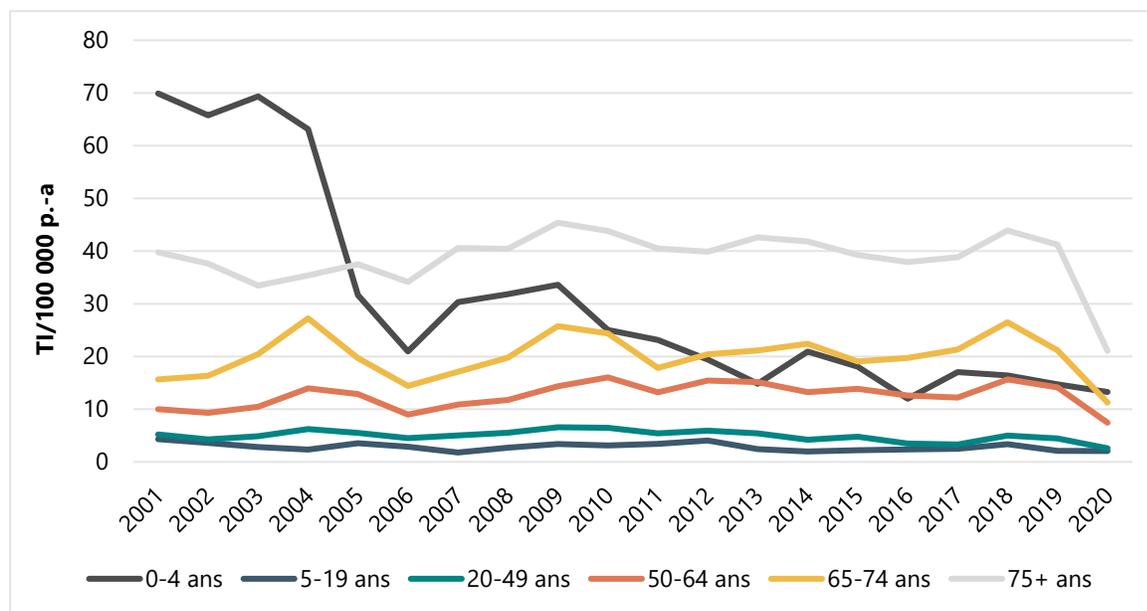
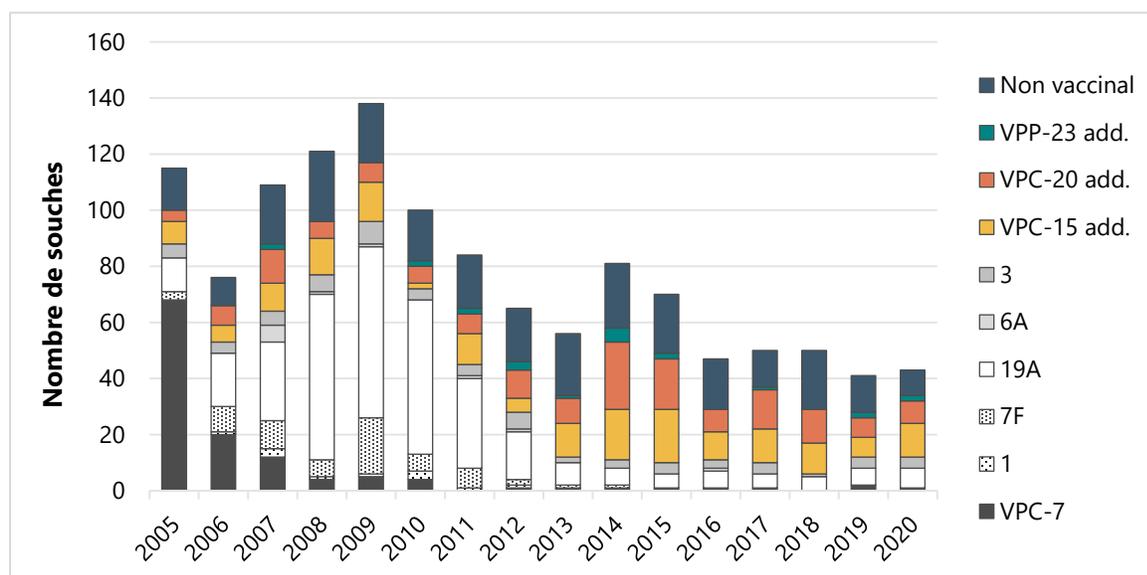


Figure S3 Taux d'incidence (TI) bruts d'infections invasives à pneumocoque par groupe d'âge, province de Québec, 2001-2020



Source : MADQ, extraction en date du 14 septembre 2021.

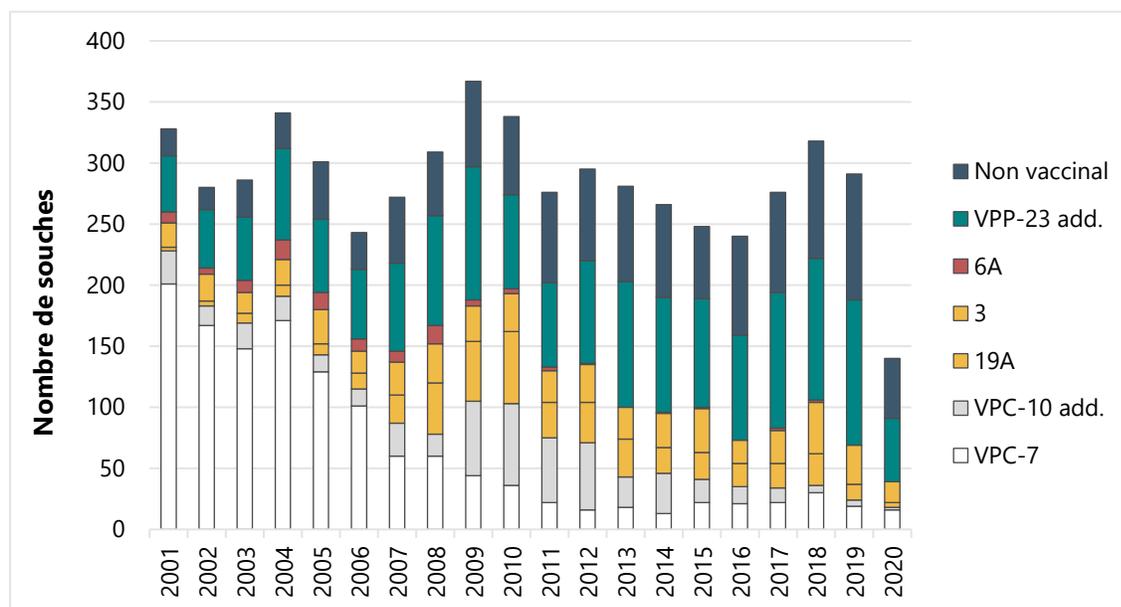
Figure S4 Répartition des souches isolées selon leur appartenance aux différents vaccins, enfants âgés de moins de 5 ans (ensemble des laboratoires du Québec, 2005-2020)



Source : LSPQ, extraction en date du 22 juin 2021.

VPC-7, sérotypes inclus dans le VPC-7; VPC-10 add., sérotypes additionnels inclus dans le VPC-10; 3, sérotype 3 inclus dans le VPC-13; 6A, sérotype 6A inclus dans le VPC-13; 19A, sérotype 19A inclus dans le VPC-13; VPP-23 add., sérotypes additionnels inclus dans le VPP-23 et non dans le VPC-13.

Figure S5 Répartition des souches isolées selon leur appartenance aux différents vaccins, personnes âgées de 5 ans et plus Laboratoires sentinelles, 2001-2020



Source : LSPQ, extraction en date du 22 juin 2021.

VPC-7, sérotypes inclus dans le VPC-7; VPC-10 add., sérotypes additionnels inclus dans le VPC-10; 3, sérotype 3 inclus dans le VPC-13; 6A, sérotype 6A inclus dans le VPC-13; 19A, sérotype 19A inclus dans le VPC-13; VPP-23 add., sérotypes additionnels inclus dans le VPP-23 et non dans le VPC-13.

Centre de référence et d'expertise
en santé publique depuis 1998



www.inspq.qc.ca