Avis du Comité sur l'immunisation du Québec

Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué

Institut national de santé publique du Québec

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	3
OBJECTIFS DU RAPPORT	3
FARDEAU DE LA MALADIE	
CARACTERISTIQUES DU VACCIN	5
STRATEGIES D'IMMUNISATION	8
COUTS ET BENEFICES DES PROGRAMMES	8
ACCEPTABILITE DES PROGRAMMES	11
FAISABILITE DES PROGRAMMES	12
CAPACITE D'EVALUER L'IMPACT DES PROGRAMMES	13
QUESTIONS DE RECHERCHE	14
ÉQUITE DES PROGRAMMES	14
CONSIDERATIONS ETHIQUES	15
CONSIDERATIONS LEGALES	15
CONFORMITE DES PROGRAMMES	15
CONSIDERATIONS POLITIQUES	15
CONCLUSION	16
REFERENCES	

INTRODUCTION

Au Canada, un premier vaccin conjugué pneumococcique 7-valent (VPC-7) a été homologué en 2001. La recommandation du fabriquant est d'administrer trois doses en bas âge pour l'immunisation primaire et une dose de rappel durant la deuxième année (Wyeth-Ayerst Canada Inc. 2001). La recommandation du Comité consultatif national sur l'immunisation est de donner 3 doses de vaccins en même temps que d'autres à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et la dose de rappel entre 12 et 15 mois (CCNI 2002). Une analyse économique réalisée pour le Canada indiquait qu'un tel programme diminuerait de façon significative le fardeau de la maladie chez les enfants mais que les indices coût-efficacité, établis pour un prix d'achat de 58\$ par dose, n'étaient pas favorables comparés aux autres programmes d'immunisation (De Wals et coll. 2003). En 2002, le Comité sur l'immunisation du Québec a rédigé un avis recommandant l'introduction de ce vaccin dans le programme régulier d'immunisation, en donnant la priorité aux enfants qui présentent un risque d'infection plus élevé que la moyenne (INSPQ 2003). Au Québec, le vaccin est présentement offert gratuitement aux enfants des régions nordiques et à tous ceux qui ont une condition médicale associée à un risque élevé d'infection. Par ailleurs, le vaccin est offert par le gouvernement fédéral aux enfants des Premières Nations qui résident sur une réserve. Une décision concernant l'universalité ce programme doit bientôt être prise dans un contexte de monopole de la commercialisation du vaccin et d'un prix de vente du VPC-7 de l'ordre de 70\$ par dose.

Aux États-Unis, le PCV-7 a été homologué en février 2000 et son utilisation a été immédiatement recommandée par les autorités de santé publique (CDC 2000). Dès l'année suivante, des problèmes d'approvisionnement sont apparus et se sont progressivement aggravés si bien que l'administration de 3 doses ou même 2 doses a été préconisée pour l'immunisation des jeunes enfants (CDC 2001; idem 2004a). Vu la grande proportion d'enfants ayant reçu un nombre de doses moindre que dans le calendrier optimal, une étude cas-témoin a été entreprise dans les régions participant au programme "Active Bacterial Core Surveillance" (CDC 2004a). Les résultats de cette étude indiquent une très bonne protection contre les infections invasives avec 2 ou 3 doses de vaccins, avec des taux d'efficacité supérieurs à 90%, ce qui est très proche du taux observé chez les enfants ayant reçu quatre doses tel que prévu dans le protocole de l'essai randomisé de la Kaiser Permanente aux États-Unis (Black et coll. 2000). L'approvisionnement semble s'être amélioré au milieu de l'année 2004 et l'utilisation du calendrier régulier a été rétablie (CDC 2004 b)

OBJECTIFS DU RAPPORT

À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, le présent avis a été préparé afin d'évaluer la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques de l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué. La stratégie de référence est celle qui comporte 4 doses de VPC-7 (2, 4, 6 et 12 mois) et les stratégies qui sont comparées comportent trois doses administrées à l'âge de 2. 4 et 6 mois, ou à l'âge de 2, 4 et 12 mois, ou encore une stratégie comportant 2 doses administrées à 2 et 4 mois. Les avantages et inconvénients des différentes stratégies sont comparés en tenant compte des données publiées et non publiées sur l'immunogénicité et l'efficacité de différents calendriers

d'immunisation, ainsi que sur l'opinion d'experts. Un nombre réduit de doses n'est pas envisagé pour les enfants des régions nordiques et pour ceux qui ont une condition médicale associée à un risque élevé d'infection. En conséquence, l'étude porte exclusivement sur les enfants qui ne présentent pas un risque élevé d'infection. Comme il n'existe aucune donnée sur l'efficacité d'un nombre réduit de doses de vaccins pour prévenir les infections pneumococciques non invasives, principalement les pneumonies non accompagnées d'une bactériémie et les otites, l'analyse est restreinte aux infections invasives, c'est-à-dire les méningites, les septicémies et les pneumonies accompagnées d'une bactériémie. Les infections invasives sont responsables de la plupart des décès et des séquelles les plus graves. L'avis est structuré en fonction des critères décisionnels proposés pour les programmes publics d'immunisation au Canada (Erikson et coll. Soumis pour publication).

FARDEAU DE LA MALADIE

Une étude a été réalisée à partir de plusieurs bases de données populationnelles au Canada afin d'estimer l'incidence des infections invasives à pneumocoque durant les années 1997-1998 (Petit et coll. 2003). Les résultats présentés au tableau I montrent que le risque d'infection invasive est maximal entre 6 et 12 mois et décroît par la suite. Le risque de méningite est surtout présent avant l'âge d'un an. À partir de ces données, on peut estimer à environ 170 le nombre de cas qui surviendraient actuellement au Québec chez les enfants âgés de 6 mois à 9 ans. En supposant un taux de létalité de 2% (Scheifele et coll. 2000), on devrait avoir entre 3 et 4 décès par an au Québec, dans ce groupe.

Tableau I: Taux d'incidence (pour 100 000 personne	es-années) des infections invasives à pneumocoque en fonction
de l'âge (Source : Petit et coll. 2003).	

Groupe d'âge	Méningite	Bactériémie	Toutes infections invasives	Population du Québec 2003	Nombre estimé de cas annuels
6-12 mois	19,37	94,81	114,18	35 913	41,0
1 an	4,58	78,32	82,90	73 243	60,7
2 ans	0,99	32,62	33,61	73 223	24,6
3 ans	0,73	18,53	19,26	74 983	14,4
4 ans	0,47	12,82	13,29	75 646	10,1
5 ans	0,46	4,65	5,11	79 015	4,0
6 ans	0,46	4,65	5,11	83 867	4,3
7 ans	0,46	4,65	5,11	87 742	4,5
8 ans	0,46	4,65	5,11	89 867	4,6
9 ans	0,46	4,65	5,11	91 834	4,7
Total					172,9

^{*} Incluant les septicémies, les bactériémies isolées et celles associées à un foyer infectieux comme une pneumonie.

Au Québec, les infections invasives à pneumocoque sont des maladies à déclaration obligatoire et des définitions nosologiques sont préconisées. Les résultats présentés au tableau II montrent une augmentation de l'incidence entre 1999 et 2003, et le nombre total rapporté se rapproche progressivement de celui estimé précédemment (tableau I). Le fichier MADO n'a pas fait l'objet d'un contrôle de qualité pour s'assurer de la sensibilité et de la spécificité de l'enregistrement. Une amélioration de la déclaration des cas entre 1999 et 2003 n'est pas à exclure.

Tableau II: Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge déclarées au Québec (Source : Fichier MADO 2004).

Groupe d'âge	1999	2000	2001	2002	2003
< 1 an	73,1	82,3	97,6	98,0	100,8
1-4 ans	47,9	45,4	62,7	58,8	61,8
5-9 ans	4,4	6,1	8,0	5,6	6,0
Incidence cumulée	125,4	133,8	168,3	162,4	168,6

Les souches de S. pneumoniae isolées de sites ou de liquides stériles dans les laboratoires de 24 hôpitaux sentinelles sont systématiquement transmises au LSPQ (INSPQ 2004). Les quatre centres de soins tertiaires pédiatriques au Québec figurent dans la liste des hôpitaux sentinelles. Entre 1996 et 2002, le nombre de souches isolées chez des personnes de moins de 10 ans a varié entre un minimum de 116 et un maximum de 197, avec une moyenne de 149 cas par an. Durant cette période, la proportion de souches appartenant à l'un des sérotypes contenus dans le VPC-7 était de 86,2% chez les enfants de moins de 2 ans (563/653), de 82,8% chez les enfants âgés entre 2 et 4 ans (232/280) et de 77,0% chez ceux âgés entre 5 et 9 ans (87/113). De façon générale, on observe une augmentation de la prévalence des souches ayant une sensibilité réduite aux antibiotiques usuels. Les souches résistantes à au moins un antibiotique ou multirésistantes appartiennent en majorité aux sérotypes qui figurent dans le VPC-7.

CARACTERISTIQUES DU VACCIN

Comme tous les vaccins polysaccharidiques conjugués, le VPC-7 induit une réponse immunitaire thymo-dépendante qui se manifeste dès le plus jeune âge et qui est caractérisée par la production d'anticorps sériques ayant une grande affinité pour les épitopes bactériens et la persistance d'une mémoire (Stein 1992). Pour les infections pneumococciques, la relation entre la protection clinique et le concentration sérique des anticorps dirigés contre les différents polysaccharides spécifiques de type et sous-type est mal définie et il est difficile de prédire le niveau d'efficacité à court et moyen termes à partir d'une distribution des niveaux d'anticorps sériques dans un groupe, un mois après l'immunisation (Eskola et coll. 2004). Les études comparant différents schémas de vaccination sont peu nombreuses. Une étude en Gambie a comparé les titres d'anticorps, à l'âge de 5 mois, dans deux groupes de 30 enfants, le premier ayant reçu 3 doses de vaccin pneumococcique conjugué 5-valent (2, 3 et 4 mois) et le second 2 doses (2 et 4 mois) : les titres étaient sensiblement plus élevés dans le premier groupe que dans le second, spécialement pour le sérotype 14 (Leach et coll. 1996). Une étude récente au Royaume-Uni a comparé l'immunogénicité d'un calendrier à 3 doses (2, 3, 4 mois) et à 2 doses (2, 4 mois) pour un vaccin pneumococcique 9-valent très semblable au VPC-7: les niveaux d'anticorps étaient similaires dans les deux groupes lors de mesures à l'âge de 5 mois et de 12 mois, ainsi que la réponse anamnestique après une dose de rappel avec le vaccin conjugué 9 valent ou le vaccin polysaccharidique 23-valent (Goldblatt et coll. 2004). Pour tous les sérotypes, les niveaux d'anticorps sériques mesurés après une dose de rappel entre 12 et 23 mois sont beaucoup plus élevés qu'après une primovaccination avec trois doses à 2, 4 et 6 mois (Black et coll. 2000).

L'efficacité clinique du VPC-7 a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé aux États-Unis (Black et coll. 2000). Dans le groupe expérimental avec un suivi jusqu'à l'âge de 3 ans et par rapport au groupe de contrôle, on a observé une réduction de 94% (intervalle de confiance : 80% à 99%) de l'incidence des bactériémies causées par une souche de pneumocoque d'un des sérotypes contenus dans le vaccin. La réduction d'incidence a été de 97% (intervalle de confiance: 83% à 100%) dans le sous-groupe ayant reçu quatre doses suivant le protocole. Une autre étude, utilisant la technique de randomisation en grappes, a été réalisé dans des communautés d'Apaches et de Navajos, aux États-Unis et la protection contre les infections invasives causées par les sérotypes de pneumocoque inclus dans le VPC-7 a été de 77% avec un calendrier comportant 4 doses (O'Brien et coll. 2003). Ce même vaccin administré en 3 doses à l'âge de 6, 10 et 14 semaines dans une population défavorisée en Afrique du Sud a montré une efficacité de 83% (intervalle de confiance : 39% à 97%) contre les infections invasives causées par les sérotypes inclus dans le vaccin (Klugman et coll. 2003).

La situation de pénurie qui a prévalu aux États-Unis depuis l'homologation du vaccin en 2000 est propice pour étudier l'effet d'un nombre réduit de doses. L'Enquête nationale sur l'immunisation, portant sur un échantillon d'enfants âgés de 19 à 35 mois, en 2002, indique que 14,0% des enfants n'ont pas reçu le VPC-7, 6,6% ont reçu une seule dose, 13,0% ont reçu 2 doses, 31,5% ont reçu trois doses et seulement 34,9% ont respecté le calendrier complet à 4 doses (CDC, données non publiées).

Durant cette période, une étude cas-témoin a été réalisée afin de mesurer l'efficacité d'un nombre réduit de doses de VPC-7 (CDC 2004a). Les résultats indiquent que la protection conférée par une seule dose est inférieure à celle induite par deux doses ou plus (tableau III). Des taux de protection supérieurs à 90% sont obtenus par des calendriers à deux, trois ou quatre doses, et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre ces différents calendriers. Toutefois, le calendrier comportant quatre doses semble être celui qui confère le maximum de protection et les échecs vaccinaux restent rares dans ce groupe (Cynthia Whitney, communication personnelle).

Tableau III: Efficacité du VPC-7 pour prévenir les infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes contenus dans le vaccin, en fonction du calendrier vaccinal (source : CDC, données non publiées)

Calendrier	No Cas	No Témoins	Efficacité (IC 95%)
3 doses ≤ 6 mois et 1 dose 12-18 mois	0	25	100% (-12% à 100%)
3 doses ≤ 6 mois	15	95	92% (83% à 97%)
2 doses ≤ 6 mois et 1 dose 12-18 mois s	1	6	95% (33% à 100%)
2 doses ≤ 6 mois	9	76	96% (88% à 99%)
1 doses ≤ 6 mois	ND	ND	67% (28% à 85%)

ND = Donnée non disponible

IC 95% = Intervalle de confiance à 95%

Le VPC-7 a un effet sur la transmission des souches de S. pneumoniae (Eskola et coll. 2004). Aux États-Unis, dans un contexte d'immunisation avec un nombre variable de doses, on a constaté une immunité de groupe qui se traduit par une réduction de la fréquence des infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux supérieure à ce qui était attendu, connaissant les taux de couverture vaccinale dans la population visée. Une réduction de la fréquence des infections a également été observée dans la plupart des groupes non vaccinés (Black et coll. 2001; Whitney et coll. 2003). Les données les plus récentes du "Active Bacterial Core Surveillance" montrent une réduction de l'incidence des infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7 dans pratiquement tous les segments de la population (Tableau IV). L'incidence des infections causées par les autres sérotypes a quelque peu augmenté dans certains groupes mais, à ce jour, le remplacement est loin d'être complet (Cynthia Whitney, communication personnelle).

Tableau IV: Diminution d'incidence des infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7, entre 1998-1999 et 2003 (source : CDC, données non publiées)

Groupe d'âge	Diminution%	IC 95%
<2 mois	-50%	-81% à +16%
2 mois à 23 mois	-96%	-97% à -94%
5 ans à 17 ans	-54%	-68% à -33%
20 ans à 39 ans	-68%	-74% à -60%
65 ans et plus	-65%	-69% à -59%

IC 95% = Intervalle de confiance à 95%

Dans l'essai randomisé sur l'efficacité du PCV-7 aux États-Unis et dans l'étude cas-témoin du CDC, les observations ont été faites sur une courte période (Black et coll. 2000; CDC, données non publiées). L'expérience acquise avec d'autres vaccins polysaccharidiques conjugués est intéressante. Au Royaume-Uni, un programme d'immunisation contre l'Hémophilus influenzae b a débuté en 1992. Trois doses de vaccin conjugué étaient offertes, respectivement, à l'âge de 2, 3 et 4 mois, et aucun rappel n'était fait. Après quelques années de plein succès, le nombre de cas a augmenté chez les vaccinés et une campagne de rattrapage avec une quatrième dose a été mise en œuvre en 2003 (Trotter et coll. 2003). Ce phénomène n'a pas été observé dans les pays qui offrent une dose de rappel dans la seconde année. Toujours au Royaume-Uni, une perte de protection a été observée chez les enfants qui avaient reçu trois doses de vaccin méningococcique conjugué suivant le calendrier régulier (2, 3 et 4 mois), alors qu'un haut degré de protection subsistait jusque 4 ans après une dose de vaccin reçue après l'âge de 12 mois (Trotter et coll. 2004).

Les résultats des essais randomisées et des études de surveillance post-marketing aux États-Unis démontrent que le PCV-7 est très sécuritaire et que les effets secondaires engendrés par une troisième ou une quatrième dose de vaccin sont généralement mineurs (Wyeth-Ayerst Canada Inc. 2001; Eskola et coll. 2004; Wise et coll. 2004). Cet argument aura donc peu d'importance dans la décision qui doit être prise.

STRATEGIES D'IMMUNISATION

Afin de réduire au maximum les coûts d'un nouveau programme, l'administration du VPC-7 doit se faire à l'occasion d'autres vaccinations déjà prévues. Sachant que la protection conférée par une seule dose de VPC-7 est trop faible pour retenir cette option, les quatre calendriers envisageables sont présentés au tableau V.

Calendriers	2 mois	4 mois	6 mois	12 mois	18 mois
Vaccins réguliers	DCaTPiHib	DCaTPiHib	DCaTPiHib	RRO	DCaTPiHib
				MenC-Con	RRO
VPC-7 4 doses	VPC-7	VPC-7	VPC-7	VPC-7	
VPC-7 3 doses	VPC-7	VPC-7	VPC-7		
VPC-7 3 doses bis	VPC-7	VPC-7		VPC-7	
VPC-7 2 doses	VPC-7	VPC-7			

Tableau V: Calendriers possibles pour l'administration du VPC-7 au Québec.

Pour un calendrier de base comportant 3 doses avant l'âge d'un an, le rattrapage suivant pourrait être proposé : 3 doses séparées par un intervalle de 2 mois ou plus pour les enfants âgés de 3 mois à 11 mois et 2 doses séparées par un intervalle de 2 mois ou plus pour les enfants âgés de 12 mois à 23 mois. Pour un calendrier de base comportant 2 doses avant l'âge d'un an et un rappel à 12 mois, le rattrapage suivant pourrait être proposé : 2 doses séparées par un intervalle de 2 mois ou plus et un rappel entre 12 mois et 18 mois pour les enfants âgés de 3 mois à 11 mois et 2 doses séparées par un intervalle de 2 mois ou plus pour les enfants âgés de 12 mois à 23 mois. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité d'une seule dose administrée après l'âge de 2 ans et, de plus, l'incidence des infections invasives diminue rapidement à partir de cet âge.

COUTS ET BENEFICES DES PROGRAMMES

Afin de comparer les avantages et inconvénients de différents calendriers pour l'immunisation de routine des enfants, un modèle de simulation a été développé, à partir de celui élaboré pour évaluer les rapports coût-efficacité du VPC-7 au Canada (De Wals et coll. 2003). La perspective choisie est celle d'un enfant en bonne santé à qui l'on offre 2, 3 ou 4 doses de VPC-7 en suivant les calendriers indiqués au tableau V. Seules les infections invasives ont été considérées et les taux d'incidence spécifiques par âge sont ceux estimés pour le Canada (Petit et coll. 2003). On a supposé que le taux d'incidence à l'âge de 4 et 5 mois était égal aux deux-tiers du taux entre 6 et 11 mois et que le taux d'incidence à l'âge de 2 et 3 mois était égal au tiers du taux entre 6 et 11 mois. Les taux de protection contre les infections invasives causées par les sérotypes contenus dans le VPC-7 ont été déterminés par des experts à partir des résultats de l'essai randomisé aux États-Unis (Black et coll. 2000) et de ceux de l'étude cas-témoin du CDC (CDC, données non publiées). Les taux d'efficacité mesurés dans l'étude cas témoin ont été ajustés de manière proportionnelle à celui mesuré dans l'essai randomisé qui est la référence. On a considéré qu'il fallait attendre 2 semaines avant qu'une dose de vaccin devienne efficace. En fonction des résultats de l'étude d'immunogénicité au Royaume-Uni (Goldblatt et coll. 2004), la même protection a été conférée à une dose de rappel donnée après 2 ou 3 doses lors de la vaccination primaire. En fonction des données préliminaires sur l'évolution de la protection conférée par le vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C au Québec, on a supposé que l'efficacité du VPC-7 diminuait de 3% chaque année, la diminution débutant d'autant plus tôt que le nombre de doses était moindre. Les taux utilisés dans le modèle sont indiqués au tableau VI.

Tableau VI : Taux de protection contre les infections invasives à pneumocoque conféré par différentes stratégies de vaccination, en fonction des catégories d'âge, dans le modèle de simulation.

Stratégie vaccinale	2-3mo	4-5mo	6-11mo	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans	7 ans	8 ans	9 ans
2-4-6-12 mois	50,25%	85,23%	92,50%	97,40%	97,40%	94,40%	91,40%	88,40%	85,40%	82,40%	79,40%	78,40%
2-4-6 mois	50,25%	85,23%	92,50%	92,50%	89,50%	86,50%	83,50%	80,50%	77,50%	74,50%	71,50%	68,50%
2-4-12 mois	50,25%	85,23%	91,30%	97,40%	97,40%	94,40%	91,40%	88,40%	85,40%	82,40%	79,40%	76,40%
2-4 mois	50,25%	85,23%	91,30%	88,30%	85,30%	82,30%	79,30%	76,30%	73,30%	70,30%	67,30%	64,30%

Sans vaccination, le risque d'infection invasive pour un enfant en santé entre l'âge de 2 mois et le dixième anniversaire est d'environ 250 pour 100 000, soit 1 cas pour 400 enfants, et la probabilité de décéder est de 1 sur 25 000 (tableau VII). La morbidité et mortalité résiduelles pour chaque calendrier sont rapportées à la morbidité et mortalité en absence de toute vaccination pour calculer le taux d'efficacité. Le calendrier le plus efficace est celui qui comporte 4 doses de vaccin, mais les différences avec les calendriers à trois doses sont faibles. Le calendrier à deux doses est le moins efficace, mais de peu.

Tableau VII: Morbidité et mortalité résiduelles par infection invasive à pneumocoque, en fonction de différentes stratégies de vaccination.

Risque d'infection invasive à pneumocoque †	"Do nothing"	2-4-6-12 mois	2-4-6 mois	2-4-12 mois	2-4 mois
Méningite	21,9	5,1	5,6	5,3	6,0
Bactériémie avec hospitalisation	141,0	30,7	36,2	31,1	40,1
Bactériémie sans hospitalisation	86,4	18,8	22,2	19,0	24,6
Toutes infections invasives	249,2	54,7	64,1	55,4	70,8
Décès	4,2	0,9	1,1	1,0	1,2
Efficacité du programme					
Réduction de la morbidité et mortalité		78,1%	74,3%	77,8%	71,6%

[†] Risque cumulé entre l'âge de 2 mois et celui de 9 ans, pour 100 000.

Avec un vaccin acheté au prix unitaire de 70\$ et un coût d'administration d'environ 8\$ par dose, l'immunisation d'un enfant revient à plus de 300\$ pour le calendrier comportant 4 doses et les coûts sont réduits de façon proportionnelle avec un nombre réduit de doses (tableau VIII).

Tableau VIII : Coût par individu immunisé pour les différentes stratégies de vaccination

Coût	"Do nothing"	2-4-6-12 mois	2-4-6 mois	2-4-12 mois	2-4 mois
pour les familles	0 \$	5 \$	4 \$	4 \$	2 \$
pour le système de santé	0 \$	308 \$	231 \$	231 \$	154 \$
pour la société	0 \$	313 \$	235 \$	235 \$	157\$

Après actualisation des bénéfices au taux de 3% par an, chaque cas évité d'infection invasive revient à 75 000\$ dans le scénario le plus efficient et à près de 150 000\$ dans celui le moins rentable (tableau IX). En 1992, Laupacis et collaborateurs ont proposé un seuil de 100 000\$ par année de vie ajustée pour la qualité pour distinguer les interventions socialement acceptables (recommandation C) de celles difficilement justifiables (recommandation D). Après ajustement pour l'inflation, le seuil est aujourd'hui de 125 000\$. Le calendrier à 2 doses remplit cette condition et les autres dépassent ce seuil. Toutefois, la prise en compte d'une réduction du coût de traitement des otites améliorerait significativement la rentabilité des programmes. Dans l'étude réalisée pour un programme à 4 doses au Canada, le coût sociétal, incluant les gains de productivité et les bénéfices associés à la prévention des infections non invasives était de 116 000\$ par année de vie ajustée pour la qualité, avec une variabilité comprise entre 8 000\$ et 174 000% (De Wals et coll. 2003). Pour mémoire, un programme de vaccination contre la varicelle, avec un prix d'achat du vaccin de 35\\$ par dose, est économiquement bénéfique pour la société et neutre pour le système de santé (Brisson et coll. 2002 ; Getsios et coll. 2002). Pour un programme d'immunisation comportant une dose de vaccin méningococcique conjugué de sérogroupe C donnée à l'âge de 12 mois et achetée au prix de 50\$, le ratio coût-utilité était de 42 000\$ par année de vie ajustée pour la qualité, dans le scénario de base (De Wals et coll. 2004). Présentement, le coût de ce vaccin est moitié moindre.

Tableau IX: Indices coût-efficacité des différentes stratégies de vaccination

Indice coût-efficacité §	2-4-6-12 mois	2-4-6 mois	2-4-12 mois	2-4 mois
Coût par cas* prévenu	149 122 \$	114 916 \$	109 324 \$	75 755 \$
Coût par décès prévenu	8 812 070 \$	6 753 585 \$	6 465 417 \$	4 438 882 \$
Coût par année de vie gagnée	288 057 \$	220 311 \$	211 363 \$	144 669 \$
Coût par année de vie ajustée pour la qualité	260 235 \$	198 410 \$	191 041 \$	130 066 \$

[§] Coût net pour la société, avec un taux d'actualisation de 3% par année.

À partir des données du tableau IX, il est possible de calculer le coût et les bénéfices incrémentaux de calendriers à 2 ou 3 doses par rapport à un programme à 4 doses. Ainsi, passer d'un programme à 2 doses à un programme à 4 doses revient à investir 800 000\$ pour chaque cas évité supplémentaire et il en coûte près de 55 millions pour chaque nouveau décès évité (tableau X). En passant du programme à 3 doses le plus efficace (2, 4 et12 mois) à un programme à 4 doses, les coûts incrémentaux deviennent faramineux : 12 millions \$ par cas et 563 millions \$ par décès évités.

Tableau X: Indices coût-efficacité incrémentaux des différentes stratégies de vaccination comportant un nombre réduit de doses de VPC-7, par rapport à la stratégie de référence comportant 4 doses de vaccin.

Indices coût-efficacité §	2-4-6 mois vs 2-4-6-12 mois	2-4-12 mois vs 2-4-6-12 mois	2-4 mois vs 2-4-6-12 mois
Coût par cas* prévenu	823 361 \$	11 723 553 \$	964 145 \$
Coût par décès prévenu	54 568 400 \$	562 737 690 \$	62 904 815 \$
Coût par année de vie gagnée	1 869 893 \$	18 065 906 \$	2 135 324 \$
Coût par année de vie ajustée pour la qualité	1 822 733 \$	14 679 345 \$	2 057 615 \$

[§] Coût net pour la société, avec un taux d'actualisation de 3% par année.

^{*} Infection invasive à pneumocoque

* Infection invasive à pneumocoque

Les résultats de ces analyses économiques sont encore provisoires car les hypothèses de travail doivent encore être validées par des experts en dehors du Québec. Des calculs de sensibilité doivent également être réalisées pour tester la robustesse du modèle. Finalement, il est prévu de faire des analyses dans une optique sociétale, tenant compte des couvertures vaccinales prévisibles avec différents calendriers, l'immunité de groupe et, éventuellement, la protection croisée contre les sérotypes apparentés à ceux figurant dans le VPC-7 et un certain niveau de remplacement par des souches ne figurant pas dans le vaccin. En tout état de cause, l'inclusion dans le modèle de l'immunité de groupe aura pour effet de gommer les différences dans l'efficacité populationnelle des différents calendriers.

Des scénarios incluant des mesures de rattrapages des enfants âgés de plus de 2 mois et de moins de 5 ans n'ont pas été évalués. Cela avait été fait pour un programme comportant 4 doses et un rattrapage suivant les recommandations du CCNI (2002). Les indices coût-efficacité du rattrapage des différents segments de la population cible étaient moins favorables que ceux du programme de base (De Wals et coll. 2003). Il en serait de même pour des programmes de rattrapage modifiés en fonction d'un nombre réduit de doses dans le calendrier de base.

ACCEPTABILITE DES PROGRAMMES

Un programme de vaccination universel contre les infections pneumococciques de l'enfant est réclamé par de nombreux pédiatres qui sont souvent les spectateurs impuissants des dégâts occasionnés par les infections les plus graves : les septicémies et les méningites. La gravité de la maladie est moins perçue par les autres catégories de professionnels de la santé, notamment les vaccinateurs. Une enquête réalisée auprès d'un échantillon d'étudiants et d'adultes dans la région de Sherbrooke, en 2001, indiquait une adhésion très forte à l'introduction d'un vaccin contre la méningite, mais beaucoup plus de tiédeur pour un vaccin contre les pneumonies (De Wals et coll. 2002). Il faudra tenir compte de cette observation dans la campagne d'information qui doit accompagner la mise en route du nouveau programme, ainsi que dans l'information qui sera communiquée aux parents lors de la vaccination.

Le problème des injections multiples mérite une attention particulière. Comme indiqué au tableau V, l'introduction du VPC-7 dans le calendrier régulier se traduira par une augmentation du nombre de visites comportant l'administration de deux doses, voire trois ou quatre doses de vaccin. Il est bien connu qu'il existe une réticence envers ce genre de pratique, qui est cependant courante aux États-Unis. Convaincre les enfants sera relativement facile, mais d'autant moins qu'ils sont plus âgés. Convaincre les parents sera encore possible si pour eux, l'alternative est de prendre un nouveau rendez-vous. Convaincre les vaccinateurs sera beaucoup plus malaisé et des programmes d'information et de formation devront impérativement être mis en œuvre lors de l'implantation d'un programme impliquant trois doses de vaccin durant une même visite.

Deux conséquences néfastes sont à redouter : un report de certaines vaccinations à un âge plus avancé et un taux de couverture vaccinale inférieur à ce qui est généralement observé pour les vaccinations de base des enfants, soit plus de 90% (Nounawon et coll. 2001; Guay et coll. 2004). A priori, les taux de vaccination avec le nombre recommandé de doses sera plus élevé avec les calendriers à 2 doses (2 et 4 mois) et à trois doses (2, 4 et 6 mois), qu'avec les calendriers à trois doses (2, 4 et 12 mois) et quatre doses (2, 4, 6 et 12 mois). Toutefois, les enfants partiellement vaccinés contribueront à l'immunité de groupe et ils en bénéficieront.

Le taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque est élevé durant la deuxième année et il n'est pas sage de retarder l'administration de la dose de rappel à l'âge de 18 mois. Advenant l'introduction du vaccin contre la varicelle, une nouvelle dose devrait être administrée à l'âge de 12 mois, sauf si un vaccin combiné RROV est utilisé. Dans un scénario d'administration du VPC-7 à 12 mois, il faudrait déplacer un des autres vaccins si l'on veut éviter de devoir donner quatre doses lors d'une même visite. Déplacer le RRO est difficilement envisageable et la moins mauvaise solution serait, alors, de retarder l'administration du MenC-Con à 18 mois. Dans un contexte d'endémicité, les infections invasives causées par le méningocoque de sérogroupe C sont rares (moins de 10 cas par an au Québec) et la probabilité de survenue d'un cas entre 12 et 18 mois est faible (De Wals et coll. 2004). Si une nouvelle éclosion devait survenir, ce qui est habituellement associé à une incidence élevée chez les jeunes enfants, on pourrait offrir deux doses de MenC-Con, respectivement, à 2 mois et 4 mois, avec un rappel à 18 mois, ce qui constitue probablement un calendrier idéal pour assurer une protection rapide et de longue durée (Richard Moxon, communication personnelle). La disponibilité d'un vaccin combiné pneumocoque-méningocoque ouvrirait la voie à d'autres options.

FAISABILITE DES PROGRAMMES

Le principal obstacle à l'implantation d'un programme d'immunisation utilisant le PCV-7 est son coût. Nous avons estimé les coûts annuels de différents calendriers pour le secteur public en supposant une cohorte de 72 500 naissances au Québec, incluant 5% d'individus à haut risque d'infection qui doivent recevoir 4 doses de vaccin. En fonction des données de couverture vaccinale disponibles au Québec (Nounawon et coll. 2001; Guay et coll. 2004), les couvertures sont estimées à 95% pour les vaccinations à 4 et 6 mois, à 93% pour la vaccination à 6 mois et à 90% pour la vaccination à 12 mois. Le prix du vaccin est de 70\$ par dose et 5% des doses achetées ne seront pas utilisées. Le coût d'administration du vaccin et de gestion du programme, à tous les niveaux, est estimé à 7,05\$ par dose en moyenne. Les résultats du tableau XI indiquent un coût total d'environ 22 millions \$ pour un programme à 4 doses. Un programme à 3 doses coûtera environ 17 millions \$ et un programme à 2 doses, environ 12 millions \$. Lors de la mise en oeuvre du programme, il faut ajouter les coûts de la campagne de promotion auprès de la population, de l'information des professionnels de la santé et de la formation des vaccinateurs. Si un rattrapage actif est organisé durant la première année pour les enfants âgés de plus de 2 mois, il faudra prévoir un coût supplémentaire. Si un rattrapage est seulement réalisé à la demande, un coût supplémentaire est également à prévoir, mais le montant est alors plus difficile à estimer. Finalement, il faudra financer un système de surveillance renforcé ainsi que des études évaluatives.

Calendrier	Doses 4 mois	Doses 2 mois	Doses 6 mois	Doses 12 mois	Doses à administrer	Doses à acheter	Coût achat	Coût administration	Coût total
2, 4, 6, 12 mois	68 875	68 875	67 425	65 250	270 425	283 946	19 876 238 \$	1 906 496 \$	21 782 734 \$
2, 4, 6 mois	68 875	68 875	67 425	3 263	208 438	218 859	15 320 156 \$	1 469 484 \$	16 789 641 \$
2, 4, 12 mois	68 875	68 875	3 371	65 250	206 371	216 690	15 168 287 \$	1 454 917 \$	16 623 204 \$
2, 4 mois	68 875	68 875	3 371	3 263	144 384	151 603	10 612 206 \$	1 017 905 \$	11 630 111 \$

Tableau XI: Nombre de doses à acheter, à administrer et coût du programme pour le secteur public, en fonction du calendrier vaccinal retenu.

Du côté des médecins généralistes ou pédiatres, aucune difficulté d'implantation particulière n'est à prévoir. Toutefois, certains médecins pourraient être tentés de suivre le calendrier recommandé par le fabriquant advenant la mise en place d'un programme comportant un nombre réduit de doses. Il serait aisé de dépister les déviants en calculant les ratios de commande de VPC-7 par rapport au RRO ou au DCaTPiHib et de faire les correctifs nécessaires. Du côté des CLSC, les réticences associées à la mise en œuvre d'un nouveau programme de vaccination sont à prévoir dans le contexte organisationnel et budgétaire actuel. L'expérience montre que de telles difficultés peuvent se résoudre par un apport de ressources financières supplémentaires.

Lors de la mise en œuvre d'un programme d'immunisation de routine des nourrissons, la question du rattrapage se pose. Si l'on veut réaliser un rattrapage de façon active et durant une courte période, il sera nécessaire de faire une campagne de promotion particulièrement intense. Des visites supplémentaires seront nécessaires, ce qui se traduira par de grandes difficultés organisationnelles et des coûts élevés, mais sans aucune garantie de taux de couverture satisfaisant. Par ailleurs, refuser le vaccin à des enfants qui pourraient en bénéficier serait difficilement acceptable pour certains parents et un rattrapage passif, à la demande, pourrait être une solution de compromis.

CAPACITE D'EVALUER L'IMPACT DES PROGRAMMES

L'évaluation de tout nouveau programme de santé est un devoir envers la population et le contribuable, d'autant plus qu'il existe des incertitudes quant à l'effet réel et la sécurité du programme. Dès avant la mise en œuvre d'un programme d'immunisation avec le VPV-7, il faudra planifier son évaluation dont voici les composantes.

Un monitorage serré de la gestion des stocks et de l'utilisation des vaccins devra être mis en place dans toutes les régions afin de minimiser les pertes et de maximiser l'utilisation rationnelle des vaccins en fonction des indications. Les groupes à haut risque qui doivent recevoir quatre doses doivent être bien définis et l'interprétation des dates d'administration et des délais entre les vaccins doit rester souple.

Des études devront être entreprise dans les régions qui disposent de registres de vaccination afin d'étudier l'évolution des taux de couverture et les phénomènes de report des vaccinations vers de nouvelles visites et des âges plus avancés. En complément, des enquêtes téléphoniques devront être réalisée, de façon périodique, auprès d'échantillons représentatifs de la population québécoise pour estimer les taux de couverture de la vaccination contre le pneumocoque et l'influenza chez les enfants.

La surveillance de la maladie par les laboratoires doit être renforcée et idéalement, toute souche de S. pneumoniae isolée d'un prélèvement normalement stérile chez un enfant de moins de 6 ans devrait être transmise au LSPQ afin de suivre l'évolution de la distribution des sérotypes ainsi que la résistance aux antibiotiques.

Tout cas d'infection invasive chez un enfant de moins de 6 ans doit être notifié à la Direction de santé publique compétente et une enquête devrait être entreprise afin de confirmer le diagnostic bactériologique, préciser l'issue clinique, déterminer le statut vaccinal de la personne (histoire complète de vaccination contre le pneumocoque et l'influenza) et identifier certains facteurs de risque de maladie et de résistance aux antibiotiques. En complément, une enquête devra être réalisée auprès de témoins afin de mesurer l'efficacité du VPC-7 en fonction du nombre de doses, de l'âge lors de l'administration de la première dose et du délai depuis l'administration de la dernière dose.

Finalement, il sera nécessaire de réaliser une étude d'impact épidémiologique et économique pour s'assurer que les prédictions générées par le modèle de simulation se sont bien réalisées. Une telle étude pourra être faite à partir des données de surveillance et de l'exploitation des bases de données populationnelles relatives aux décès, aux hospitalisations, aux visites médicales et aux prescriptions de médicaments au Québec.

QUESTIONS DE RECHERCHE

Les questions de recherche dans le domaine de la prévention et du contrôle des infections causées par S. pneumoniae sont nombreuses (Eskola et coll. 2004). La principale concerne l'identification de marqueurs biologiques de l'immunité qui permettent l'homologation de nouveaux vaccins sans devoir procéder à des essais cliniques contrôlés qui sont difficilement justifiables depuis qu'un vaccin efficace existe pour les jeunes enfants.

ÉQUITE DES PROGRAMMES

À l'heure actuelle, l'accessibilité de l'immunisation contre le VPC-7 est problématique. Une enquête réalisée, en 2004 en Montérégie, indique que le VPC-7 est disponible dans 96% des pharmacies, les prix variant entre 85\$ et 196\$ pour une dose (Cayer et coll. 2004). Au niveau des CLSC, certains établissements offrent l'administration du vaccin moyennant payement et le vaccin est disponible sur place, d'autres offrent le service moyennant payement mais le vaccin doit être acheté en pharmacie (et parfois le transport doit être obligatoirement assuré par la pharmacie et, enfin, certains CLSC n'offrent aucun service. La répartition des cliniques privées qui offrent le vaccin est également très hétérogène d'un point de vue géographique et dans certains territoires, il n'y a aucun lieu offrant la vaccination avec le VPC-7. Les personnes qui pâtissent le plus d'une telle situation sont celles qui appartiennent à des groupes sociaux défavorisés. Un programme de vaccination universel aurait pour conséquence de réduire les inégalités sociales. Aux États-Unis, l'introduction du VPC-7 dans les programmes fédéraux s'est traduite par une réduction de l'écart d'incidence des infections invasives à pneumocoque entre les Blancs et les Noirs (CDC données non publiées).

CONSIDERATIONS ETHIQUES

Les professionnels de la santé qui doivent proposer un vaccin en sachant pertinemment que certains parents ne pourront pas l'acheter sont confrontés à un problème éthique qui serait résolu par un programme universel de vaccination au Québec. D'un point de vue social, l'adoption d'un programme comportant un nombre réduit de doses permettrait d'économiser des ressources qui pourraient être affectées un autre programme de santé procurant des bénéfices sanitaires plus grands que ceux procurés par des doses additionnelles de VPC-7.

CONSIDERATIONS LEGALES

Advenant la mise en place d'un programme d'immunisation comportant un nombre réduit de doses de VPC-7, il faut envisager la possibilité d'une poursuite de la part de parents ayant un enfant qui a fait une infection invasive grave, arguant que la maladie aurait pu être évitée si l'enfant avait reçu toutes les doses recommandées par le fabriquant et le CCNI. Au Québec, une recommandation du MSSS, appuyée par un avis du Comité sur l'immunisation du Québec, et un calendrier inscrit dans le Protocole d'immunisation du Québec peuvent être considérés comme des standards de pratique pour les vaccinateurs et leur garantir l'impunité. Un avis favorable du Comité consultatif national sur l'immunisation renforcerait certainement l'argumentaire de la défense.

CONFORMITE DES PROGRAMMES

Comme aux États-Unis, des programmes d'immunisation de routine comportant 4 doses de VPC-7 ont été implantés ou seront bientôt implantés dans plusieurs provinces canadiennes. Le Québec est la première province qui a entamé une réflexion sur la pertinence d'un programme comportant un nombre réduit de doses. En Australie, un programme universel comportant 3 doses offertes à 2, 4 et 6 mois a été annoncé et débutera le 1^{er} janvier 2005 (Australian Government 2004).

CONSIDERATIONS POLITIQUES

D'un point de vue politique, l'annonce d'un nouveau programme de prévention pour les enfants et qui pourrait réduire certaines inégalités sociales ne peut qu'être rentable. L'adoption d'un programme comportant un nombre réduit de doses ne devrait pas faire de remous pour autant que les arguments qui justifient cette décision sont bien explicités et qu'il existe un large consensus dans les milieux scientifiques et professionnels sur une telle décision.

CONCLUSION

À l'heure actuelle, l'accessibilité au vaccin pneumococcique conjugué 7-valent est limité au Québec, et cela est source d'inéquité. Un programme universel de vaccination devrait être implanté le plus rapidement possible. En considérant l'ensemble des données d'immunogénicité et d'efficacité disponibles, le Comité sur l'immunisation du Québec estime qu'un mininum de 2 doses de VPC-7 en bas âge est nécessaire pour assurer un niveau satisfaisant de protection à court terme. Le bénéfice procuré par une troisième dose de vaccin donnée à 6 mois semble modeste. Une dose de rappel donnée à l'âge d'un an entraîne une bonne réponse anamnestique qui peut allonger significativement la durée de la protection. Le calendrier 2-4-12 mois paraît donc plus efficace et plus coût-efficace que le calendrier 2-4-6 mois. Toutefois, ce dernier calendrier pourrait être plus facile à implanter du fait qu'il n'exige pas l'administration de trois vaccins lors d'une même visite. Un calendrier d'immunisation comportant quatre doses de vaccin reste l'option la plus efficace et doit être recommandé pour les enfants qui habitent dans les régions nordiques et pour ceux qui ont un risque élevé d'infection invasive à S pneumoniae du fait d'une condition médicale. Pour les autres enfants, un calendrier comportant trois doses procure une protection très élevée et le bénéfice sanitaire associés à une quatrième dose est faible alors que le coût en est élevé, ce qui se traduit par des indices coût-efficacité incrémentaux difficilement acceptables. Les économies générées par un calendrier à trois doses pourraient servir au financement d'un autre programme de prévention procurant beaucoup plus de bénéfices sanitaires que ceux associés à la quatrième dose de VPC-7.

REFERENCES

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR et coll. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-195.

Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1105-1107.

Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1105-1107.

Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D et coll. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. Pediatr Infect Dis J 2002;21:810-815.

Cayer MM, Couture EM, Hage B, Pelletier ME, Pelletier MJ. Portrait de l'accessibilité des vaccins payants pour les 0-5 ans selon les territoires de CLSC de la Montérégie - Rapport de stage présenté au Dre Maryse Guay. Longueuil : Université de Sherbrooke et Direction de santé publique de la Montérégie, 2004, 55 p. et annexes.

CDC. Notice to Readers: Updated recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccine: Reinstatement of the third dose. MMWR 2004;53(26):589-590.

Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI). Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. RMTC 2002;28(DCC-2):1-32.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du québec. Coût-efficacité et coût-utilité d'un programme d'immunisation contre le pneumocoque au Québec. Montréal : CETS, 1998.

Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in day-care centers. Pediatr Infect Dis J 2003;22:532-40.

Dagan R, Lelamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. J Infect Dis 1996;174:1271-78.

Dear K, Holden J, Andrews T, Tatham D. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD000422. DOI:10.1002/14651858.CD000422

De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. Vaccine 2003:21:3757-3764.

Decisioneering. Crystal Ball 2000. Denver, Co, USA: Decisioneering, Inc, 2000.

Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccines. In: Vaccines. Fourth Edition. Eds: Plotkin SA, Orenstein WA. Philadelphia: Saunders, 2004:589-624.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et coll. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001;344:403-409.

Groupe de travail sur le vaccin antipneumococcque conjugué au Québec. Québec : Institut national de santé publique, 2003.

Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmöle-Thoma B, Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7PnC) concurrently administered with a combination DtaP-IPV-HiB vaccine. Vaccine 2004;21:3653-3662

Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. J Infect Dis 1992;165(Suppl):S49-52.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med 2003;348:1737-46.

CDC. Notice to Readers: Pneumococcal Conjugate Vaccine Shortage Resolve. MMWR, sept 17 2004/53(36); 851-852.

CDC. Notice to Readers: Updated Recommendations on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine: Suspension of Recommendation for Third and Fourth Dose. MMWR, March 5, 2004/53 (08);177-178.

CDC. Notice To Readers: Updated Recommendation on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine in a Setting of Vaccine Shortage - Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Dec. 21, 2001 / 50 (50); 1140-2.

CDC. Notice to Readers: Decreased Availability of Pneumococcal Conjugate Vaccine. MMWR, Sept. 14, 2001 / 50 (36); 783-4.

CDC. Preventing Pneumococcal Disease Among Infant: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization. Oct. 06, 2000 / 49 (RR09); 1-38.

Trotter Cl, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C Conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet, 2004 Jul 24; 3642.

CDC. Notice to Readers: Decreased Availability of Pneumococcal Conjugate Vaccine. MMWR, Sept. 14, 2001 / 50 (36); 783-4.

CDC. Preventing Pneumococcal Disease Among Infant: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization. Oct. 06, 2000 / 49 (RR09); 1-38.

Trotter Cl, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C Conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet, 2004 Jul 24; 364 (9431):309-10.

Amanda Leach, Serigh J. Ceesay, Winston A. S. Banya, Brian M. Greenwood. Pediatr infect Dis J. 1996; 15:333-9.

Stan L. Block, James Hedrick, Christopher J. Harrison, Ron Tyler, Alan Smith, Rebecca Findlay, and Eileen Keegan. Community-Wide Vaccination with the Heptavalent Pneumococcal Conjugal Significantly Alters the Microbiology of Acute Otitis Media. The Pediatric Inf. Dis. J. 2004 Sept 9; vol. 23, 9, 829-833.

Dagan R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, Janco J, Givon-Lavi N, Fraser D. Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. Pediatr Infect Dis J. 2001 Oct; 20 (10:951-8.

Craig A, Buchman, George M. Brinson. Viral Otitis Media. Current Allergy and Asthma Reports. 2003, 3: 335-340.

William P. Hanage, Kari Auranen, Ritva Syrjanen, Elja Herva, P. Helena Makela, Terhi Kilpi, and Brian G. Spratt. Ability of Pneumococcal Serotypes and Clones To Cause Acute Otitis Media: Implication for the Prevention of Otitis Media by Conjugate Vaccines. Infection and Immunity 2004, Jan. vol. 72, no 1, p.76-81.

Geneviève Petit, Philippe De Wals, Barbara Law, Theresa Tam, Lonny James Erickson, Maryse Guay, Alicia Framarin. Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian Children. Can J. Infect Dis, vol 14 no 4 July/August 2003, 214-220.

Reinier Veenhoven, Debby Bogaert, Cuno Uiterwaal, Carole Brouwer, Herma Kiezebrink, Jacob Bruin, Ed Uzerman, Peter Hermans, Ronald de Groot, Ben Zegers, Wietse Kuis, Ger Rijkers, Anne Schilder, Elisabeth Sander. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. The Lancet vol 361, 2003, June 28, 2189-2195.

Keith P. Klugman, Shabir A. Madhi, Robin E. Huebner, Robert Kohberger, Nontombi Mbelle, Nathaniel Pierce, for the Vaccine Trialists Group. A Trial of a 9-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children with and Those without HIV Infection. N Engl J Med, 2003 Oct. 2, 349; 14, 1341-1348.

Goldblatt D, Ashton L, Souther J, Burbidge P, Burrage M, Morris R, Borrow, R, Cartwright K, Miller E. Immunogenicity and boosting following a reduced number of doses of a Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and toddlers. ISPPD-4 (4th international symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases), Helsinki, Finland, May 9-13, 2004.

{Eskola, 2001 #5816}



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

	AVIS FINAL			
AVIS Nº :	Pneumocoque / 2009 / 008			
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	29 juin 2009			
DEMANDEUR :	MSSS			
RÉDACTEUR(S):	Philippe De Wals			
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS ET DISCUSSION AVEC LE GROUPE SCIENTIFIQUE EN IMMUNISATION:	18 août 2009 Nicole Boulianne, Philippe De Wals, Vladimir Gilca, Maryse Guay			
AVIS DISTRIBUÉ AUX MEMBRES DU CIQ POUR LECTURE ET APPROBATION LE :	21 août 2009			
LISTE DES MEMBRES AYANT FORMULÉ DES COMMENTAIRES ET APPROUVÉ L'AVIS	Réjean Dion, Liette Duval, Charles Frenette, Monique Landry, Philippe Ovetchkine, Caroline Quach, Chantal Sauvageau, Louis Valiquette			
TITRE : Utilisation des vaccins polysaccharidiques contre le pneumocoque chez les femmes enceintes dans le contexte d'une pandémie causée par une nouvelle souche d'influenza (virus A/H1N1 d'origine porcine) au Québec				

Introduction

À la demande du Directeur national de santé publique du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec a été invité à préparer un avis concernant l'utilisation des vaccins antipneumococciques chez les femmes enceintes dans le contexte d'une pandémie causée par le virus A/H1N1 d'origine porcine. De façon plus spécifique, la question posée était la suivante : Dans le contexte actuel de pandémie, devrait-on considérer les femmes enceintes comme étant à risque accru d'infections à pneumocoque et devrait-on les inclure dans ce groupe pour qu'elles soient vaccinées contre le pneumocoque en cours de grossesse?

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 / 008)

Risque d'infection pneumococcique chez les femmes enceintes

La grossesse n'est pas un facteur de risque reconnu d'infection invasive à pneumocoque (Butler 2004) et ne fait pas partie des indications pour une vaccination contre le pneumocoque au Canada ni aux États-Unis (CCNI 2006; CDC 2009). En dehors des situations de pandémie, un risque d'hospitalisation significativement plus élevé que dans la population générale a été constaté durant les périodes de circulation du virus de l'influenza, dès le premier trimestre de grossesse, chez les femmes ayant certaines conditions médicales aggravantes et durant le deuxième et le troisième trimestre chez les femmes en santé (Skowronski et coll., 2009). Toutefois, l'existence d'un risque accru de pneumonie secondaire causée par le pneumocoque n'a pas été rapportée suite à des infections par le virus de l'influenza saisonnier chez les femmes enceintes. Durant la pandémie de 1918 causée par un virus A/H1N1 d'origine aviaire, un risque élevé de mortalité a été observé chez les femmes enceintes et la même constatation a été faite lors de la pandémie de 1957 causée par un virus A/H2N2 (Rasmussen et coll., 2008). Au cours de la pandémie actuelle causée par le virus A/H1N1/2009, des complications et des décès ont été rapportés chez des femmes enceintes. Dans une étude épidémiologique aux États-Unis, le risque d'hospitalisation parmi les femmes enceintes semblait plus élevé que dans la population générale et les complications sont survenues principalement, mais non exclusivement, durant le troisième trimestre de la grossesse (Jamieson et coll., 2009).

Lors de la pandémie de 1918, les pneumonies ont été la cause d'une grande partie des hospitalisations et des décès (Brundage et coll. 2008). Le pneumocoque faisait partie des bactéries le plus souvent retrouvées dans des pneumonies bactériennes secondaires à une infection primaire par le virus de l'influenza (Gupta et coll. 2008). Une analyse des infections graves causées par le virus A/H1N1/2009 aux États-Unis a mis en évidence une fréquence élevée de pneumonies multilobaires et de syndromes de détresse respiratoire aiguë avec des thromboses et des embolies. Dans la série de cas hospitalisés au Michigan, on n'a identifié aucune infection bactérienne systémique. Dans la série de 6 décès rapportés chez des femmes enceintes aux États-Unis, on ne comptait aucun cas de surinfection bactérienne (Jamieson et coll., 2009).

Vaccins polysaccharidiques

Les vaccins antipneumococciques polysaccharidiques 23-valent (VPPS-23) qui sont actuellement homologués pour usage chez l'adulte au Canada contiennent les polysaccharides capsulaires de 23 sérotypes du pneumocoque (CCNI 2006). En 2007 au Québec, 76 % des souches isolées chez des patients ayant une infection invasive à pneumocoque (IIP) appartenaient aux sérotypes inclus dans le VPPS-23 (Jetté et coll., 2008). Ce vaccin est recommandé au Québec aux personnes âgées de 65 ans et plus, ainsi qu'aux personnes de 2 à 64 ans présentant une condition médicale augmentant le risque d'IIP (MSSS 2009). La couverture vaccinale au Québec est de l'ordre de 48 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus (Guay et coll. 2008) et de seulement 12 % chez les personnes à haut risque âgées entre 18 et 64 ans (ISQ, données non publiée). La grossesse ne constitue pas une contre-indication à

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 / 008)

l'administration du VPPS-23 (MSSS 2009). Des études sont en cours en Australie pour évaluer la réponse immunitaire de ce vaccin chez des femmes enceintes au cours du troisième trimestre de grossesse. Comme pour tous les vaccins bactériens polysaccharidiques, il n'existe aucun mécanisme biologique connu qui pourrait faire croire à l'existence d'un risque pour le foetus suite à une vaccination à un moment quelconque de la grossesse.

Les résultats d'essais randomisés et d'études épidémiologiques chez des adultes immunocompétents indiquent que les vaccins antipneumococciques sont efficaces pour prévenir les infections invasives causées par les souches appartenant aux sérotypes qui figurent dans les vaccins (Moberley et coll., 2008; Huss et coll., 2009). Par contre, il existe une grande incertitude quant à l'efficacité des vaccins pneumococciques polysaccharidiques à prévenir les pneumonies de toutes causes ou les pneumonies à pneumocoques non bactériémiques. Les résultats encourageants des premières études réalisées chez des mineurs en Afrique du Sud n'ont pas été reproduits par la suite et les méta-analyses ont mis en évidence une grande hétérogénéité dans les résultats. La faible spécificité et la faible sensibilité des tests diagnostiques de pneumonies à pneumocoques pourraient expliquer l'absence d'effet détectable dans les études. Une autre hypothèse est que les anticorps sériques générés par les vaccins polysaccharidiques sont suffisants pour prévenir les bactériémies, mais non les infections du tractus respiratoire et du poumon et/ou que la majorité des infections pneumococciques prévenues sont remplacées par des infections causées par d'autres pathogènes respiratoires n'ayant pas de propriété invasive.

Il n'existe aucune étude concernant l'efficacité du VPPS-23 pour prévenir les pneumonies pneumococciques secondaires dans un contexte de pandémie par un virus de l'influenza. Le mécanisme pathogène le plus probable est le suivant : l'infection virale primaire atteint le tractus respiratoire et y produit une inflammation, une altération de l'épithélium respiratoire et une altération des mécanismes de défense et ainsi, toute bactérie présente dans le rhinopharynx peut envahir les tissus pulmonaires altérés et provoquer une pneumonie. Dans un tel scénario, l'efficacité des vaccins qui ne couvrent qu'un nombre limité de pathogènes bactériens n'est pas garantie.

Conclusions

Dans un avis récent, le Comité sur l'immunisation du Québec recommandait un renforcement du programme existant de prévention des infections pneumococciques en utilisant les vaccins disponibles sans élargissement des indications (CIQ, avis non publié). Ainsi, les femmes enceintes qui présentent une condition médicale associée à un risque élevé d'IIP devraient être vaccinées avec le VPPS-23. Nous préconisons le maintient de cette recommandation dans l'état actuel des connaissances. Il est évident que la situation épidémiologique doit être suivie et que des ajustements pourraient être apportés advenant des changements importants dans la virulence du virus pandémique A/H1N1 d'origine porcine et dans l'épidémiologie des infections pneumococciques.

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 / 008)

Références

Brundage JF et coll. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1193-1199.

Butler JC. Epidemiology of pneumococcal disease. In: The Pneumococcus. ASM Press, Tuomanen, Mitchell, Morrison, Spratt, Editors, Washington, DC, 2004.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended adult immunization schedule-- United States, 2009. MMWR 2008; 57 (53); Q-1-Q-4.

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Guide canadien d'immunisation, Septième édition, Ottawa : Agence de santé publique du Canada, 2006.

Guay M et coll. Enquête québécoise sur les couvertures vaccinales contre l'influenza et le pneumocoque, 2008, Montréal, Rapport conjoint de l'Institut de la statistique du Québec et de l'Institut national de santé publique du Québec, 2008, 51 p.

Gupta RK et coll. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1187-1191.

Huss A et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 48-58.

Jamieson DJ et coll. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374 (9688): 451-458.

Jetté L et coll. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2007, Laboratoire de santé publique du Québec de l'Institut de santé publique du Québec, 2008, 53 p.

Moberley SA et coll. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD000422.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Protocole d'immunisation du Québec : MSSS, 2009.

Rasmussen SA et coll. Pandemic influenza and pregnant women. Emerg Infect Dis 2008; 14: 95-100.

Skowronski DM et coll. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine 2009, In Press.

AVIS Nº: (Pneumocoque / 2009 / 008)



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

	AVIS FINAL
AVIS Nº :	Pneumocoque / 2009 /

DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	30 juin 2009
DEMANDEUR:	MSSS
RÉDACTEUR (S) :	Philippe De Wals
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS ET DISCUSSION AVEC LE GROUPE SCIENTIFIQUE EN IMMUNISATION LE :	18 août 2009 Nicole boulianne, Philippe De Wals, Vladimir Gilca, Maryse Guay
AVIS DISTRIBUÉ AUX MEMBRES DU CIQ POUR LECTURE ET APPROBATION LE :	21 août 2009
LISTE DES MEMBRES AYANT FORMULÉ DES COMMENTAIRES ET APPROUVÉ L'AVIS	Réjean Dion, Liette Duval, Charles Frenette, Monique Landry, Philippe Ovetchkine, Caroline Quach, Chantal Sauvageau, Louis Valiquette

TITRE : La vaccination contre le pneumocoque des personnes vivant dans les communautés autochtones

Introduction

Dans une lettre datée du 30 juin 2009, le Groupe sur l'acte vaccinal dépendant du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec un avis portant sur la question suivante :

Dans le protocole d'immunisation du Québec, doit-on considérer les personnes (enfants et adultes) des communautés autochtones du Québec comme étant d'emblée à risque accru d'infections invasives à pneumocoque?

Deux questions secondaires étaient posées :

Advenant une réponse positive à la première question, pourrait-on préciser si les

recommandations s'adressant aux communautés des Premières Nations

concernent toutes les personnes autochtones qui vivent dans les réserves au

Québec ou si le risque accru pour les personnes autochtones qui vivent dans les

réserves au Québec est limité aux régions nordiques?

Sachant qu'en 2001, la population du Nunavik a été largement vaccinée au moyen

du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23) en raison d'une

éclosion d'infections à pneumocoque de sérotype 1, faudrait-il revacciner cette

population dans l'éventualité d'une réponse positive à la première question?

Pour répondre à ces questions, il faut d'abord préciser le risque qui existe de façon

habituelle et celui associé à la circulation du virus pandémique A/H1N1/2009. Il faut

ensuite déterminer le potentiel des vaccins pneumococciques polysaccharidiques et

conjugués pour prévenir ce risque, tant chez les enfants que chez les adultes.

Risque d'infection à pneumocoque

En dehors d'une situation de pandémie par un virus de l'influenza

Il existe dans toutes les communautés autochtones d'Amérique du Nord un risque

d'infection invasive à pneumocoque supérieur à celui observé dans la population

générale (Butler 2004). Le risque élevé n'est pas limité aux infections invasives, mais

concerne toutes les infections respiratoires ainsi que les otites (Fraser-Lee et coll., 1994;

MacMillan et coll. 1996; Singleton et coll., 2009). Au Québec, le risque d'infection

pneumococcique est particulièrement élevé dans les communautés inuites du Nunavik

et des éclosions causées par des souches virulentes de pneumocoque y sont survenues

(Proulx et coll., 2002). Dans les communautés inuites du nord québécois, l'incidence des

otites est particulièrement élevée et une proportion importante des enfants garde des

séquelles (Ayukawa et coll., 2004).

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 /

Dans les communautés autochtones, le risque accru d'infection à pneumocoque est associé à une prévalence élevée de certains facteurs de risques incluant les conditions climatiques, la promiscuité, le tabagisme et la consommation d'alcool et d'autres drogues (MacMillan et coll. 1996). Par ailleurs, l'éloignement de certaines communautés complique la prise en charge des infections graves (Proulx et coll., 2002). Ce n'est donc pas le statut d'autochtone qui doit déterminer une recommandation vaccinale, mais bien une analyse basée sur la prévalence des facteurs de risque, l'incidence des infections respiratoires et des otites, ainsi que l'éloignement d'une communauté particulière. Notons que le taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) n'est pas un indicateur de risque fiable dans une petite population. Dans les communautés autochtones à risque, l'incidence élevée des infections pneumococciques est généralement présente durant toute la vie avec des pics aux âges extrêmes. C'est dans cette optique qu'il faut évaluer le potentiel des différents vaccins antipneumocciques.

Dans la situation actuelle de pandémie causée par un virus A/H1N1/2009

Il existe des rapports anecdotiques relatant la grande sévérité de la pandémie de 1918 causée par un virus A/H1N1 d'origine aviaire dans les populations autochtones du Canada, dans les communautés inuites en particulier (Higgins 2007). À cette époque, les pneumonies bactériennes secondaires étaient particulièrement fréquentes et le pneumocoque faisait partie des pathogènes isolés fréquemment chez des malades (Brundage et coll. 2008; Gupta et coll., 2008).

Des éclosions causées par le virus A/H1N1/2009 ont été récemment rapportées chez des autochtones au Canada, entraînant des décès (Hansen 2009). Toutefois, nous ne disposons pas de données précises permettant de quantifier le risque d'infection et de savoir si le pneumocoque a joué un rôle dans la survenue de complications. Aux États-Unis, une analyse des infections graves causées par le virus A/H1N1 d'origine porcine a mis en évidence une fréquence élevée de pneumonies multilobaires et de syndromes de détresse respiratoire aiguë avec des thromboses et des embolies. Dans une série de cas hospitalisés au Michigan, on n'a identifié aucune infection bactérienne systémique (Napolitano et coll., 2009). Dans une série de six décès rapportés chez des femmes enceintes aux États-Unis, on ne comptait aucun cas de surinfection bactérienne (Jamieson et coll., 2009). Dans l'état actuel de nos connaissances, rien ne laisse croire

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 /

que le pneumocoque joue un rôle majeur dans l'étiologie des complications associées à une infection par le virus A/H1N1/2009 dans les communautés autochtones.

Potentiel des vaccins antipneumococciques

Vaccins conjugués

Les vaccins polysaccharidiques conjugués induisent une réponse immunitaire thymodépendante qui est fonctionnelle dès le plus jeune âge et se traduit par l'apparition d'anticorps ayant une forte affinité pour les épitopes bactériens et d'une mémoire à long terme (Stein 1992). L'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (VPC-7) a été testée à l'occasion d'un essai randomisé dans des communautés amérindiennes aux États-Unis. La réponse immunologique a été comparable à celle observée dans d'autres populations (O'Brien et coll., 2007a). L'efficacité d'un calendrier comportant 3 doses suivies d'un rappel durant la deuxième année a été de l'ordre de 80 % pour les IIP causées par les sérotypes vaccinaux (O'Brien et coll., 2003). Chez les vaccinés, on a constaté une diminution de la colonisation nasopharyngée avec les sérotypes vaccinaux, mais une augmentation de la colonisation par des sérotypes non inclus dans le vaccin (O'Brien et coll., 2007b). La protection contre les otites causées par les sérotypes vaccinaux était de 64 %, mais aucune diminution de la fréquence des otites de toutes causes n'a été observée, ce qui suggère l'existence d'un remplacement (O'Brien et coll., 2008). L'introduction du VPC-7 dans le programme d'immunisation des enfants aux États-Unis (4 doses recommandées) a été suivie par une diminution de l'incidence des IIP dans les populations autochtones, mais la très forte réduction de fréquence des sérotypes vaccinaux a été compensée, en partie, par une augmentation de la fréquence de certains sérotypes non inclus dans le vaccin (Singleton et all., 2007a; Lacapa et coll., 2008). Une diminution des consultations médicales pour otites a été constatée dans les populations amérindiennes de toutes les régions sauf en Alaska (Singleton et coll., 2009).

Au Québec, un programme de vaccination des nourrissons comportant 4 doses de VPC-7 a été implanté dans les deux régions nordiques en 2002, ainsi qu'un rattrapage pour les enfants âgées de moins de 5 ans. À cette époque, nous ne disposions pas de données sur l'efficacité d'un calendrier comportant 3 doses. Lorsque le programme universel de vaccination comportant 3 doses de VPC-7 a été implanté dans l'ensemble

AVIS No: (Pneumocogue / 2009 /

du Québec en 2004, il a été décidé de ne pas changer la recommandation pour les deux régions nordiques. Les principales raisons de ce choix étaient de maximiser la protection contre les IIP entre 6 mois et 11 mois et de prévenir un maximum d'otites. En effet, des niveaux d'anticorps élevés semblent nécessaires pour assurer une protection contre les otites (Kohberger et coll., 2008). Par ailleurs, l'administration de 2+1 doses de VPC-7 se traduit par des concentrations moyennes en anticorps légèrement plus faibles qu'avec un calendrier comportant 3+1 doses (Goldblatt et coll., 2006). La différence entre les deux calendriers est encore plus marquée avec le nouveau vaccin 10-valent (VPC-10) et quatre doses semblent nécessaires pour maximiser le potentiel immunogène de la protéine D pour prévenir les otites causées par des souches non typables de Haemophilus influenzae (GlaxoSmithKline, communication écrite).

Les couvertures vaccinales contre le pneumocoque sont élevées partout au Québec (Boulianne et coll., 2007) et cela est également vrai dans les régions nordiques (Proulx, communication écrite). Les données en provenance du Laboratoire de santé Publique du Québec pour les enfants âgées de moins de 5 ans montrent une totale disparition des IIP causées par des souches appartenant aux sérotypes inclus dans le VPC-7 dans le réseau des hôpitaux sentinelles en 2008 (LSPQ, communication écrite). Cela a également été constaté dans les deux régions nordiques.

Vaccins polysaccharidiques

Les vaccins antipneumocciques polysaccharidiques ne sont pas homologués pour une utilisation en-dessous de l'âge de 2 ans en raison d'une faible réponse immunitaire (Fedson et coll., 2004). Chez les personnes immunocompétentes âgées de 2 ans et plus, l'administration d'une dose de vaccin entraîne une bonne réponse immunitaire qui se traduit par l'apparition d'anticorps sériques dirigés contre les polysaccharides qui figurent dans le vaccin (Fedson et coll., 2004). Toutefois, les anticorps ne persistent pas longtemps et reviennent à leur niveau de base entre 3 et 6 ans après la primovaccination chez la plupart des adultes vaccinés (Musher et coll., 1993; Konradsen 1995; Sankilampi et coll., 1997). Une revaccination entraîne une élévation de la concentration en anticorps sérique, mais à des niveaux moindres qu'après une primovaccination et 6 mois après la deuxième dose, les anticorps sont revenus à leur niveau de base (Musher et coll., 1993; Törling J et coll., 2003; Musher et coll., 2008).

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 /

Les résultats d'essais randomisés et d'études épidémiologiques chez des adultes immunocompétents indiquent que les vaccins antipneumococciques sont efficaces pour prévenir les infections invasives causées par les souches appartenant aux sérotypes qui figurent dans les vaccins (Moberley et coll., 2008; Huss et coll., 2009). Dans une étude cas-témoin aux États-Unis, une diminution de l'efficacité a été observée en fonction de l'âge et du délai depuis l'administration du vaccin (Shapiro et coll., 1991). Aucune diminution de la protection jusque 8 ans après l'administration du vaccin n'a été constatée dans une autre étude (Butler et coll., 1993). Une étude basée sur des données de surveillance dans la population indigène de l'Alaska, utilisant la méthode de la cohorte indirecte, a montré une efficacité globale de 75 % contre les IIP causées par les sérotypes vaccinaux, avec une disparition de l'efficacité chez les personnes âgées de 55 ans et plus (Singleton et coll., 2007b). Une autre étude cas-témoin classique chez les indiens Navajo a montré une efficacité non significative de seulement 35 % (Benin et coll., 2003). Au Nunavik, une éclosion d'infections respiratoires graves causées par une souche virulente de sérotype 1 a entraîné une campagne de vaccination de masse avec le VPPS-23. Suite à cette campagne, une diminution des hospitalisations associées à une infection à pneumocoque a été constatée, mais aussi quelques échecs vaccinaux (Ndiaye et coll., 2006). Par contre, il existe une grande incertitude quant à l'efficacité des vaccins pneumococciques polysaccaridiques à prévenir les pneumonies de toutes causes ou les pneumonies à pneumocoques non bactériémiques. Les résultats encourageants des premières études réalisées chez des mineurs en Afrique du Sud n'ont pas été reproduits par la suite et les méta-analyses ont mis en évidence une grande hétérogénéité dans les résultats (Moberley et coll., 2008; Huss et coll., 2009). Il n'existe aucune étude concernant l'efficacité du VPPS-23 pour prévenir les pneumonies pneumococciques secondaires dans un contexte de pandémie par un virus de l'influenza.

Chez l'enfant, l'utilisation d'un calendrier comportant une primovaccination avec un vaccin conjugué suivie d'une vaccination avec un vaccin polysaccharidique comportant un plus grand nombre de sérotypes est un sujet de controverse à cause du phénomène d'inhibition de la réponse immunitaire en cas de nouvelle stimulation avec l'antigène polysaccharidique (O'Brien 2007c). Aux Pays-Bas, un essai randomisé a comparé l'efficacité d'une dose de VPC-7 suivie d'une dose de VPS-23 chez des enfants qui avaient une histoire d'otite fréquente et le taux de nouveaux épisodes d'otite a été 25 %

plus élevé dans le groupe expérimental que dans le groupe placebo (Veennhoven et coll., 2003). En Australie, le calendrier recommandé pour les enfants aborigènes est 3 doses de VPC-7 (2, 4 et 6 mois) avec une dose complémentaire de VPPS-23 (entre 18 et 24 mois). Une étude cas-témoin a montré un risque accru de pneumonie confirmée par radiographie chez les enfants ayant reçu le VPPS-23 par rapport à ceux ne l'ayant pas reçu et ceci indépendamment du nombre de doses de PCV-7 administrées (O'Grady et coll., communication écrite).

Recommandations du Comité consultatif national sur l'immunisation

Le Guide canadien d'immunisation dans sa septième édition (2006) mentionne le statut d'autochtone comme étant un facteur de risque de pneumococcie invasive chez l'enfant et l'adulte, et une vaccination avec un vaccin conjugué est recommandée pour toutes les personnes âgées de moins de 5 ans et avec le vaccin polysaccharidique à partir de l'âge de 2 ans. Nous sommes en désaccord avec cette façon de voir, car ce n'est pas le statut d'autochtone qui doit déterminer l'indication d'un schéma de vaccination particulier, mais bien une analyse basée sur la prévalence des facteurs de risque, l'incidence des maladies associées au pneumocoque et l'éloignement de chaque communauté. Nous sommes également en désaccord avec la recommandation de vacciner les enfants avec le VPPS-23, vu les incertitudes concernant l'efficacité et l'innocuité de ce vaccin à un jeune âge.

Recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec

Actuellement, quatre doses de vaccin pneumococcique conjugué sont recommandées pour tous les nouveau-nés qui résident dans les deux régions nordiques du Québec. Cette recommandation ne doit pas être modifiée, afin de maximiser la prévention des otites qui constituent un fléau dans ces régions.

En dehors du contexte de pandémie, le VPPS-23 est recommandé à l'âge de 65 ans et pour les personnes âgées de plus de 2 ans qui présentent une condition médicale qui augmente le risque d'IIP (une dose) partout au Québec. Dans les communautés autochtones à haut risque, cet âge n'est probablement pas optimal vu de la prévalence des conditions favorisantes, l'efficacité douteuse du vaccin à l'âge de 65 ans et de l'espérance de vie plus courte que dans la population générale du Québec. Une

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 /

vaccination à l'âge de 50 ans sans rappel pourrait être considérée, sachant qu'une indication basée sur l'âge est plus facile à appliquer qu'une indication basée sur un autre facteur de risque.

Dans le contexte actuel de pandémie causée par le virus influenza A/H1N1/2009, il n'existe pas de preuve d'une incidence accrue des infections invasives à pneumocoque secondaires. Les études sont cependant peu nombreuses. Il n'existe également aucune preuve solide quant à l'efficacité du VPPS-23 pour prévenir les pneumonies pneumococciques non bactériémiques. L'intérêt d'une revaccination semble très limité. Pour toutes ces raisons, nous ne recommandons pas une vaccination ou revaccination systématique avec le VPPS-23 dans les communautés autochtones au Québec. Il est évident que la situation épidémiologique doit être suivie et que des ajustements pourraient être apportés, advenant des changements importants dans la virulence du virus pandémique A/H1N1 d'origine porcine et dans l'épidémiologie des infections pneumococciques.

Références

Ayukawa H et coll. (2004). Otitis media and hearing loss among 12-16-year-old Inuit of Inukjuak, Quebec, Canada. Int J Circumpolar Health 63 (Suppl. 2): 312-4.

Benin AL et coll. (2003). Effectiveness of the 23-valent polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in Navajo adults. J Infect Dis 188: 81-9.

Boulianne N et coll. (2007). Enquête sur la couverture vaccinale des enfants québécois en 2006. Québec : Institut national de santé publique du Québec : 1-103.

Brundage JF et coll. Deaths from bacterial pneumonia during 1918-19 influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1193-1199.

Butler JC et coll. (1993). Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. JAMA 270: 1826-31.

Butler JC. (2004). Epidemiology of pneumococcal disease. In: The Pneumococcus. ASM Press, Tuomanen, Mitchell, Morrison, Spratt, Editors, Washington, DC.

Fedson DS et coll. (2004). Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: *Vaccines*, Plotkin SA-Orenstein WA, Eds., 4th ed., Philadelphia: WB Saunders, p 529-88.

Fraser-Lee NJ et coll. (1994). Acute respiratory infections in the Canadian Native Indian population : a review. Can J Public Health 85: 197-200.s

Goldblatt D et coll. (2006). Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 25: 312-9.

Gupta RK et coll. Bacterial pneumonia and pandemic influenza planning. Emerg Infect Dis 2008: 14: 1187-1191.

Hansen T. (2009). Flu spotlights Canada as H1N1 sweeps First Nations and Inuit communities. News From Indian Country. Disponible sur le site: www.indiancountrynews.net

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 /

Higgins J. (2007). The 1918 Spanish flu. Newfoundland and Labrador Heritage. Disponible sur le site: http://www.heritage.nf.ca/law/flu.html

Huss A et coll. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 48-58.

Jamieson DJ et coll. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374 (9688): 451-458.

Kohberger RC et coll. (2008). Establishing immune correlates of protection. In: *Pneumococcal Vaccines: The impact of conjugate vaccine*, Siber GR et al, Eds, ASM Press, Washington, D.C., p 339-49.

Konradsen HB. (1995). Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination in elderly persons. Clin Infect Dis 21: 616-20.

Lacapa R et coll. (2008). Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among White Mountain Apache persons in the era of the pneumococcal conjugate vaccine. Clin Infect Dis 47: 485-6.

MacMillan HL et coll. (1996). Aboriginal health. Can Med Assoc J 155: 1569-78.

Moberley SA et coll. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev 2008; (1): CD000422.

Musher DM et coll. (1993). Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis 17: 66-73.

Musher DM et coll. (2008). Response to pneumococcal polysaccharide and protein-conjugate vaccines singly or sequentially in adults who have recovered from pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 198: 1019-27.

Napolitano LM et coll. (2009). Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection---Michigan, June 2009. MMWR 58 (27): 749-52.

Ndiaye AA et coll. (2006). Impact of a mass immunization campaign to control an outbreak of severe respiratory infections in Nunavik, northern Canada. Int J Circumpolar Health 65: 297-304.

O'Brien KL et coll. (2003). Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. Lancet 362: 355-61.

O'Brien KL et coll. (2007c). Combined schedules of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines: is hyporesponsiveness an issue? Lancet 7: 597-606.

O'Brien KL et coll. (2007b). Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. J Infect Dis 196: 1211-20.

O'Brien KL et coll. (2007a). Predictors of pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity among infants and toddlers in an American Indian PnCRM7 efficacy trial. J Infect Dis 196: 104-14.

O'Brien KL et coll. (2008). Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navajo and White Mountain Apache infants. Pediatr Infect Dis J 27: 71-3.

Proulx JF et coll. (2002). Épidémie de pneumonias causes par une souche virulente de *Streptococcus pneumoniae* de sérotype 1 au Nunavik, Québec. RMTC 28 (16): 129-131.

Sankilampi U et coll. (1997). Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. J Infect Dis 176: 1100-4.

Shapiro ED et coll. (1991). The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. N Engl J Med 325: 1453-60.

Singleton RJ et coll. (2007a). Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. JAMA 297: 1784-92.

AVIS No: (Pneumocoque / 2009 /

Singleton RJ et coll. (2007b). Invasive pneumococcal disease epidemiology and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in Alaska native adults. Vaccine 25: 2288-95.

Singleton RJ et coll. (2009). Trends in otitis media and myringotomy with tube placement among American Indian/Alaska Native children and the US general population of children. Pediatr Infect Dis J 28: 102-7.

Stein KE (1992). Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. J Infect Dis 165 (Suppl. 1): S49-52.

Törling J et coll. (2003). Revaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and elderly persons previously treated for pneumonia. Vaccine 22: 96-103.

Veenhoven R et coll. (2003). Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. Lancet 361: 2189-95.



AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS Nº :	Pneumocoque / 2013 / 070
	்ட்(Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) உ
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	2012
Demandeur:	MSSS
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS :	2013-10-02
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	2013-06-17
RÉDACTEUR(S):	Caroline Quach, Nicole Boulianne
TITRE:	Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur l'utilisation du Prevnar-13® chez les adultes âgés de 18 ans et plus

Mise en contexte

En janvier 2012, le vaccin conjugué contre le pneumocoque (Prevnar-13®) – VPC-13 – a reçu son homologation pour une indication d'utilisation additionnelle : les adultes âgés de 50 ans et plus. Suite à cette homologation, le Conseil consultatif national en immunisation (CCNI) a émis un énoncé reprenant les points importants de la littérature et les premiers items du cadre Erickson-DeWals, sans toutefois tenir compte des aspects de coût-efficacité.

Le MSSS a demandé au CIQ de se prononcer quant à l'utilisation du VPC-13 pour la population adulte du Québec.

Réponse du CIQ

L'avis du CCNI, finalisé en avril 2013, a été présenté et discuté à la réunion du CIQ de juin 2013. Les détails de la revue de la littérature sont disponibles dans l'avis du CCNI.

Les recommandations suivantes avec leur justificatif ont été acceptées, sans modification :

Recommandation # 1

Le CCNI conclut qu'il existe des preuves qu'on peut qualifier de bonnes (good evidence) pour justifier de recommander l'utilisation du VPC-13 chez les adultes (18 ans et plus) greffés médullaires. L'immunogénicité induite par le vaccin conjugué contre le pneumocoque est meilleure que celle induite par le vaccin polysaccharidique 23-valent dans cette population (recommandation A, CCNI).

Recommandation # 2

Le CCNI conclut qu'il existe des preuves qu'on peut qualifier de bonnes (good evidence) pour justifier de recommander l'utilisation du VPC-13 chez les adultes (18 ans et plus) vivant avec le VIH, considérant l'augmentation de l'efficacité du vaccin conjugué 7-valent contre le pneumocoque dans cette population (recommandation A, CCNI).

Recommandation #3

Le CCNI conclut qu'il existe des preuves qu'on peut qualifier de passables (fair evidence) pour justifier de recommander l'utilisation du VPC-13 chez les adultes (18 ans et plus) avec d'autres conditions provoquant un état d'immunosuppression, incluant : (recommandation B, CCNI).

- Asplénie (anatomique ou fonctionnelle);
- Drépanocytose (anémie falciforme) ou autres hémoglobinopathies;
- Immunodéficiences congénitales impliquant n'importe laquelle des parties du système immunitaire, incluant l'immunité assurée par les lymphocytes B (immunité humorale), l'immunité par l'intermédiaire des lymphocytes T (immunité cellulaire), le système du complément (déficiences en properdine ou du facteur D), ou les fonctions phagocytaires;
- Traitement immunosuppresseur comprenant l'utilisation à long terme de corticostéroïdes systémiques, chimiothérapie, radiothérapie, traitement anti-rejet, biothérapie et autres immunosuppresseurs non biologiques pour maladies inflammatoires rhumatologiques et maladies auto-immunes ou inflammatoires;
- Tumeurs malignes, incluant la leucémie et le lymphome;
- Transplantation d'organes solides ou du pancréas (candidat ou receveur).

Il n'existe présentement pas d'études pour toutes les conditions mentionnées ci-dessus. Cependant, en s'appuyant sur les données obtenues lors d'études faites chez les receveurs d'organes solides, ces recommandations ont été généralisées pour tous les autres individus immunosupprimés.

Recommandation # 4

Le CCNI conclut que les preuves disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du VPC-13 chez les adultes (18 ans et plus) avec maladies chroniques, sans

immunosuppression (liste ci-après). Cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision. Les recommandations pour la vaccination avec le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque demeurent inchangées (Recommandation I, CCNI).

Les patients avec maladies chroniques sans immunosuppression incluent les conditions suivantes :

- Écoulement chronique de liquide céphalorachidien (LCR);
- Implant cochléaire;
- Condition neurologique chronique pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions orales;
- Maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques;
- Diabète:
- Maladie rénale chronique incluant le syndrome néphrotique;
- Maladie hépatique (incluant hépatites B et C et cirrhose de toutes causes).

Recommandation # 5

Le CCNI conclut que les preuves disponibles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation du VPC-13 chez les adultes en bonne santé âgés de 65 ans ou plus. Cependant, d'autres facteurs peuvent influencer la prise de décision. Les recommandations pour la vaccination avec le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque demeurent inchangées (Recommandation I, CCNI). Avant de recommander le VPC-13 chez les adultes en bonne santé âgés de 65 ans ou plus, le CCNI considère qu'il est crucial d'obtenir les données suivantes :

- Données d'efficacité : en comparaison avec un placebo et idéalement avec le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque sur la capacité du VPC-13 à prévenir l'infection invasive à pneumocoque dans cette population;
- Données d'efficacité: en comparaison avec un placebo et idéalement avec le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque sur la capacité du VPC-13 à prévenir les pneumonies acquises dans la communauté dans cette population;
- Corrélats de protection qui pourraient permettre l'interprétation des données d'immunogénicité qui sont actuellement disponibles pour le VPC-13;
- Protection indirecte induite chez la population adulte à l'égard de l'infection invasive à pneumocoque et les sérotypes causant l'infection invasive à pneumocoque par le programme de vaccination avec le VPC-13 des nourrissons et des enfants.

Référence

An Advisory Committee Statement – NACI. Statement on the Use of Conjugate Pneumococcal 13-valent Vaccine in Adults (PNEU-C-13). *Canada Communicable Disease Report* 2013; 39 (ACS-5): 1-52.

AVIS Nº: Pneumocoque / 2013 / 070



AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS Nº :	Pneumocoque / 2014 / 077
	६ (Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) ঐ
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	2014-03-03
DEMANDEUR:	Groupe sur l'acte vaccinal
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS :	2014-03-03
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	2014-03-20
RÉDACTEUR(S):	Caroline Quach
TITRE :	Délai pour la vaccination contre le pneumocoque après une splénectomie d'urgence

Question du GAV:

Devant les arguments avancés pour la demande de révision et les données actuelles de la littérature (pas de données d'impact sur l'immunogénicité des principaux vaccins recommandés (Pneu-C, Hib, méningo) si administrés à moins de 2 semaines de la splénectomie, chirurgie pour splénectomie moins morbide, séjour hospitalier très court, et risques liés aux reports ou retard dans la vaccination), nous proposons de modifier le libellé du PIQ, afin de favoriser l'administration systématique de la vaccination dans les protocoles hospitaliers, avant le congé de l'hôpital.

Est-ce que le CIQ est d'accord avec ce changement?

Réponse du CIQ:

Une revue de la littérature a été faite avec le PICO suivant :

- P: Les individus ayant subi une splénectomie urgente (contexte traumatique)
- I : peuvent-ils recevoir le vaccin anti-pneumococcique rapidement post-splénectomie (dès que leur condition médicale le permet)
- C: ou devraient-ils attendre à 14 jours post-splénectomie
- O : afin d'optimiser l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin contre les infections invasives à pneumocoque?

AVIS Nº: Pneumocoque / 2014 / 077
Page 1

Les deux seules publications, citées par le GAV, qui répondent vraiment à la question posée dans un contexte d'étude randomisée contrôlée ont démontré que du point de vue immunologique, la réponse immunitaire − tant du point de vue des IgG mesurés par ELISA que les titres opsophagocytaires − était légèrement améliorée à 14 jours comparativement à 1 ou 7 jours post-splénectomie. Dans un premier article, Shatz et collègues avaient randomisé 18 participants à recevoir le Pneumovax™ au jour 1, 20 au jour 7 et 21 au jour 14 post---splénectomie. Comparativement aux 12 contrôles, la réponse en IgG n'était pas différente entre les différents calendriers de vaccination. Toutefois, la réponse OPA était meilleure 14 jours pour les sérotypes 4 et 6B à 14 jours, mais était loin d'être aussi bonne que la réponse chez les contrôles sains (Tableau 1).

Tableau 1 : Réponse immunitaire des groupes vaccinés aux jours 1, 7 et 14

		Streptococcus pneumoniae Serogroup or Serotype							
Study Groups (n)*	Vaccination Status ⁶			68		19F		23F	
		ELISA IgG GMC ^c	Opsonic GMT ^d	ELISA IgG GMC	Opsonic GMT	ELISA IgG GMC	Opsonic GMT	ELISA IgG GMC	Opsonic GMT
Normal (12) controls	pre	.8	17	4.0	25	5.2	20	2.6	8
	post	2.5 (3.1)°	152 (9.0)	10.7 (2.7)	323 (12.7)	14.1 (2.7)	152 (7.6)	6.2 (2.4)	76 (10.2)
1-day (18) postsurgery	pre	0.5	5'	2.1	7'	2.3'	5'	1.7	4
An 0.000	post	1.9 (4.0)	18' (3.7)	7.9 (3.7)	43 (6.7)	8.4 (3.6)	18' (3.5)	9.0 (5.3)	19" (4.4)
7-day (20) postsurgery	pre	0.3	6'	1.2"	5'	1.6'	5'	1.1	6
The state of the s	post	2.2 (6.8)	21' (3.8)	5.9 (5.0)	49' (10.4)	7.2 (4.6)	24' (4.5)	4.0 (3.6)	18' (3.1)
14-day (21) postsurgery	pre	0.8	5'	2.3	5'	2.6	5'	2.0	4
*****	post	2.4 (3.1)	52 (10.7)	8.4 (3.7)	94 (20.9)	7.8 (3.0)	23' (4.7)	7.4 (3.7)	26 (6.3)
All (59) postsurgery	pre	0.5	5'	1.97	5'	2.1'	5'	1.6	5
A STATE OF THE PARTY OF THE PAR	post	2.1 (4.4)	28' (5.6)	7.3 (4.1)	60' (12.1)	7.8 (3.7)	22' (4.2)	6.3 (4.1)	21' (4.5)

Dans un 2° article, Shatz et collègues² ont randomisé des patients post-splénectomie urgente à recevoir le Pneumovax 14 (n = 20) ou 28 (n = 18) jours après la chirurgie.

Les IgG et les titres OPA ont encore été comparés (tableau 2). Les auteurs n'ont pas démontré d'avantages immunologiques à vacciner à 28 plutôt qu'à 14 jours. Dans les deux cas, les titres OPA étaient nettement plus bas que les titres chez les contrôles sains.

Tableau 2 : Réponse immunitaire des groupes vaccinés aux jours 14 et 28

		Streptococcus pneumoniae Serogroup/Serotype								
Vaccination Group ^a	Serum	4			6B		19F		23F	
Gioop		ELISA	OPA	ELISA	OPA	ELISA	OPA	ELISA	OPA	
Normal adults	Prevaccination	0.49	4.5	0.85	7.8	1.85	6.0	0.64	4.9	
	Postvaccination	1.82 (3.7)b	87.4 (19.4)	2.50 (2.9)	55.3 (7.1)	5.82 (3.2)	33.8 (5.6)	3.27 (5.1)	31.1 (6.3)	
14 days	Prevaccination	0.40	6.4	0.49	24.8	0.85	6.4	0.50	6.7	
postsurgen	/									
	Postvaccination	2.01 (5.0)	38.1 (5.9)	3.39 (6.9)	119.4 (4.8)	6.59 (7.8)	19.0 (3.0)	4.34 (8.7)	45.3 (6.8)	
28 days	Prevaccination	0.48	5.8	0.6	13.5	0.98	6.3	0.72	6.5	
postsurgen	/									
	Postvaccination	1.45 (3.0)	27.1 (4.7)	2.33 (3.9)	54.2 (4.0)	4.50 (4.6)	27.1 (4.3)	2.81 (3.9)	27.1 (4.2)	

Deux études avec modèle animal ont été révisées. La première, de Schreiber et collègues ³, a randomisé 96 rats Sprague-Daley mâles âgés de 6 semaines à recevoir un placebo (n = 30) ou le Pnu-Immune 23 ™ à 1, 7 ou 42 jours post-splénectomie (n = 22 par groupe). Tous les rats ont ensuite eu une inoculation intra-péritonéale d'une culture de *S.pneumoniae* (10CFU) 10 jours post-vaccination. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité (tableau 3), de proportion d'animaux ayant atteint un titre d'anticorps 4 fois plus élevé en post-vaccination (tableau 4) ou en termes de l'amplitude de la réponse immunitaire (tableau 5) en fonction du calendrier vaccinal utilisé.

Tableau 3 : Mortalité par groupe expérimental

Timing (days)	Mo	ortality
Timing (days)	Control	Treatment
1	6 of 10	0 of 21
7	7 of 10	0 of 21
42	8 of 10	2 of 22

Tableau 4 : Réponse immunitaire par groupe expérimental

Timing (days)		lgG		gM
Timing (days)	Control	Treatment	Control	Treatment
1	2 of 10	12 of 22	0 of 10	21 of 22
7	3 of 10	15 of 22	1 of 10	22 of 22
42	0 of 10	16 of 22	0 of 10	21 of 22

Note: Nombre d'animaux avec une augmentation du titre d'au moins 4x

Tableau 5 : Amplitude de la réponse immunitaire par groupe expérimental

Timing (days)	IgG X-fold (mean)	IgM X-fold (mean)
1	5.9 (3.6-9.8)	7.7 (5.8–10.1)
7	7.7 (4.6-12.6)	8.6 (6.5-11.3)
42	4.2 (2.6-6.9)	11.9 (9.1-15.6)

Werner et collègues ont randomisé 70 rats mâles Sprague-Daley à recevoir le Pnu-Immune23™ à une dose proportionnelle au poids (humain vs rat) = 0.5 mcg. Trente rats ont été soumis à un choc et une splénectomie, 30 autres rats à un choc avec une fausse opération (pas de splénectomie). Les rats ont ensuite été vaccinés aux jours 1, 7 et 28 post-chirurgie. Les titres d'anticorps ont été mesurés 21 jours post-vaccination. Les tableaux suivants détaillent les réponses immunitaires (IgG et IgM) pour les groupes vaccinés aux jours 1, 7 et 28. Le tableau 6 donne les résultats spécifiques aux rats ayant subi une splénectomie alors que le tableau 7 donne les résultats spécifiques aux rats n'ayant subi qu'un choc hypovolémique sans splénectomie. La réponse immunitaire ne s'améliorait pas avec l'augmentation du délai entre la vaccination et la splénectomie. Par ailleurs, le choc hypovolémique semble avoir un impact marqué sur la réponse immunitaire, alors que la splénectomie ne semble pas ajouter à la mauvaise réponse

immunitaire au-delà du risque associé au choc. Ce même groupe d'auteurs avait, par ailleurs, démontré une meilleure réponse immunitaire lorsque des rats étaient vaccinés à 28 jours plutôt qu'à 7 jours post-splénectomie – en l'absence de choc hypovolémique ⁵.

Tableau 6 : Réponse IgG et IgM des rats splénectomisés par calendrier de vaccination

Timing of	Po	ostoperative Da	ys
Vaccination	(1)	(7)	(28)
IgG level	2.35	1.64	2.01
IgG level IgM level	1.50	1.08*	1.41

Tableau 7 : Réponse IgG et IgM des rats non---splénectomisés par calendrier de vaccination

Timing of	P	Postoperative Days			
Vaccination	1	7	28		
IgG level	2.98	2.52	1.73*		
IgM level	1.91	1.19*	1.69		

Finalement, Rosado et collaborateurs ont démontré que la concentration d'anticorps antipneumococciques n'était pas affectée par une splénectomie, mais que les cellules B mémoires capables de produire des anticorps de type IgG et IgM étaient grandement diminuées, même suite à la vaccination avec un vaccin polysaccharidique. Les auteurs ont recruté 144 individus : 104 adultes (57 aspléniques et 47 contrôles sains) et 40 enfants (21 aspléniques et 19 contrôles sains). Parmi le groupe adulte splénectomisé : 36 avaient reçu le vaccin polysaccharidique avant la splénectomie et 21 post-splénectomie. Parmi le groupe pédiatrique splénectomisé, 6 avaient reçu le vaccin polysaccharidique avant la splénectomie, 5 l'avaient reçu avant et après la splénectomie, 3 avaient reçu le vaccin conjugué avant la splénectomie et 7 après. Le délai entre la vaccination et la splénectomie n'était pas précisé dans l'article. Par ailleurs, les enfants vaccinés avec le vaccin polysaccharidique (avant/après la splénectomie) et ceux vaccinés avec le vaccin conjugué avant la splénectomie, n'avaient pas d'augmentation dans le nombre de cellules B mémoires. Toutefois, les enfants vaccinés avec le vaccin conjugué post-splénectomie avaient une concentration de cellules B mémoires productrices d'IgG anti-pneumococciques similaires aux enfants euspléniques. Les auteurs concluaient donc que l'utilisation du vaccin conjugué en postsplénectomie pouvait contribuer à améliorer la réponse immunitaire.

Conclusion:

Compte tenu des données disponibles (études chez l'humain et l'animal) et compte tenu de l'utilisation du vaccin anti-pneumococcique conjugué suivi du vaccin polysaccharidique en post-splénectomie, le CIQ est d'accord avec la proposition du GAV de vacciner les patients avant leur sortie de l'hôpital, et ce, dès qu'ils sont considérés assez stables pour être vaccinés.

Références

- Shatz DV, Schinsky MF, Pais LB, Romero---Steiner S, Kirton OC, Carlone GM. Immune responses of splenectomized trauma patients to the 23---valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 1 versus 7 versus 14 days after splenectomy. The Journal of trauma. May 1998;44(5):760---765; discussion 765---766.
- 2. Shatz DV, Romero---Steiner S, Elie CM, Holder PF, Carlone GM. Antibody responses in postsplenectomy trauma patients receiving the 23---valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 14 versus 28 days postoperatively. *The Journal of trauma*. Dec 2002;53(6):1037-1042.
- 3. Schreiber MA, Pusateri AE, Veit BC, Smiley RA, Morrison CA, Harris RA. Timing of vaccination does not affect antibody response or survival after pneumococcal challenge in splenectomized rats. *The Journal of trauma*. Oct 1998;45(4):692---697; discussion 697-699.
- 4. Werner AM, Katner HP, Vogel R, et al. Delayed vaccination does not improve antibody responses in splenectomized rats experiencing hypovolemic shock. *The American surgeon.* Sep 2001;67(9):834-838.
- 5. Werner AM, Solis MM, Vogel R, et al. Improved antibody responses to delayed pneumococcal vaccination in splenectomized rats. *The American surgeon.* Sep 1999;65(9):844-847; discussion 847-848.
- Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: tailoring better vaccination strategies. *European journal of immunology*. Oct 2013;43(10):2659-2670.

AVIS Nº: Pneumocoque / 2014 / 077



AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS Nº :	Pneumocoque / 2015 / 074
	६ (Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) ঐ
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	2013-02-28
DEMANDEUR :	Groupe sur l'acte vaccinal
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS :	2013-11-21
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	2015-06-08
RÉDACTEUR(S):	Caroline Quach, Constantina Boikos, Geneviève Deceuninck, Gaston De Serres, Nicole Boulianne, Philippe De Wals
TITRE :	Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur l'ajout de l'asthme comme condition associée à un risque plus élevé d'infections invasives à pneumocoque

Mise en contexte

En 2008, l'ACIP avait ajouté l'asthme comme condition associée à un risque plus élevé d'infections invasives à pneumocoque (IIP). À sa rencontre d'octobre 2013, le Comité consultatif national en immunisation (CCNI) a également conclu que les individus souffrant d'un asthme ayant nécessité un suivi médical au cours des 12 derniers mois étaient à risque élevé d'IIP. Ces derniers devraient donc être vaccinés contre le pneumocoque, avec le type de vaccin et le calendrier approprié pour l'âge[1]. La décision du CCNI reprenait les points importants de la littérature et les premiers items du cadre Erickson-DeWals, sans toutefois tenir compte des aspects de coût-efficacité.

Le MSSS a demandé au CIQ de se prononcer quant à l'ajout de l'asthme comme condition à risque élevé d'IIP pour laquelle une vaccination contre le pneumocoque devrait être recommandée.

Réponse du CIQ

Discussion au CIQ:

Une revue systématique de la littérature évaluant le risque d'IIP et asthme a été présentée aux membres du CIQ lors de la réunion de juin 2013. Cette revue systématique a, depuis, été publiée[2]. Bien qu'aucune évaluation coût-efficacité ne soit généralement faite pour l'ajout de groupes à haut risque, les membres du CIQ ont exprimé le besoin qu'une évaluation du risque absolu en plus du risque relatif soit faite dorénavant. Dans ce cas particulier, les membres du comité désiraient saisir la mesure du risque absolu associé à l'asthme comme facteur de risque d'IIP. Une réflexion s'est donc faite et les données ont été présentées lors de la rencontre de septembre 2013.

1. Fardeau de la maladie

Les conditions médicales suivantes sont présentement incluses comme conditions augmentant le risque d'IIP : anémie falciforme et autres hémoglobinopathies, maladie rénale chronique incluant le syndrome néphrotique, maladie hépatique chronique, maladie pulmonaire et cardiaque chronique, état d'immunosuppression, asplénie anatomique ou fonctionnelle, fuite chronique de LCR, implant cochléaire, condition neurologique chronique qui pourrait entraver l'élimination des sécrétions, le diabète et le VIH. Toutefois, l'asthme n'était pas considéré comme condition à haut risque à moins qu'il ne soit accompagné d'un traitement prolongé de corticostéroïdes systémiques ou d'une maladie pulmonaire obstructive chronique.

Selon Statistiques Canada, la proportion de Canadiens âgés de 12 ans et plus qui rapporte avoir reçu un diagnostic d'asthme d'un professionnel de la santé se situe autour de 10 %. Entre 2008 et 2012, 10,2 à 11,8 % des 12 à 19 ans, 9,1 à 9,7 % des 20 à 34 ans, 6,8 à 8 % des 35 à 44 ans et 6,3 à 8,1 % des 45 à 64 ans se considèrent asthmatiques. Toutefois, aucune donnée n'est disponible au Québec ou au Canada quant à l'incidence d'IIP chez les asthmatiques.

Le programme de surveillance IMPACT recueille des données sur les IIP avec des questions précises portant sur l'asthme et le wheezing et ce, depuis 2005. Les données rapportées dans l'énoncé du CCNI démontrent que, parmi les cas d'IIP âgés de 5 ans et plus, la prévalence d'asthme varie de 6,5 à 12 %; alors que la présence de wheezing dans la semaine précédant l'IIP était rapportée chez 5 à 9 % des enfants âgés de 0 à 16 ans[1]. Par ailleurs, 64,4 % des cas d'IIP qui avaient rapporté du wheezing dans la semaine précédente avaient une autre condition médicale déjà incluse dans la liste des conditions à haut risque d'IIP.

Le graphique 1 décrit les taux d'incidence d'IIP par année et groupe d'âge pour toute la population québécoise; ce qui inclut évidemment tous les cas survenus chez des individus avec des conditions sous-jacentes pouvant augmenter le risque d'IIP.

Le graphique 2 détaille les taux d'incidence d'IIP par année et par tranche de 5 ans d'âge, comparant les taux avant l'implantation du programme de vaccination contre le pneumocoque avec le vaccin conjugué (2000-2004) et à la suite de l'implantation du programme de vaccination contre le pneumocoque avec le vaccin conjugué (2005-2012). Ce graphique nous permet de voir qu'outre une diminution de l'incidence d'IIP chez les jeunes enfants (< 5 ans), les taux d'IIP sont demeurés inchangés.

AVIS N⁰: CIQ / Pneumocoque /2015 /074

80 0-<5 ans 5-<20 ans 20-<50 ans 70 50-<60 ans 60-<70 ans ■70-<80 ans *80 ans ou plu 60 50 e-d 000 001/IL 30 20 10 2004 2006 2012

Année

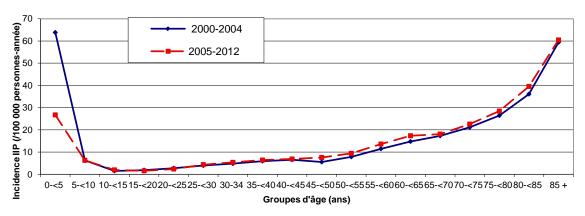
Graphique 1 Taux d'IIP (/100 000 personnes-année) au Québec de 2000 à 2012, par année et groupe d'âge

Source : MADO

Risque d'IIP chez les asthmatiques

Le tableau 1 résume les études incluses dans la revue systématique de la littérature[2] et détaillées dans l'énoncé du CCNI[1]. En résumé, l'asthme ne semble pas ajouter de risque supplémentaire important chez les enfants, au-delà du risque déjà associé aux autres conditions sous-jacentes. Par ailleurs, chez les adultes, les asthmatiques semblent voir leur risque d'IIP augmenter du double pour un asthme léger; ce risque est jusqu'à douze fois plus élevé chez les asthmatiques sévères.

Graphique 2 Taux d'IIP (/100 000 personnes-année) par tranche d'âge pour les périodes pré (2000-2004) et post-implantation (2005-2012) du programme de vaccination contre le pneumocoque (vaccin conjugué)



Source: MADO

Tableau 1 Sommaire des études révisées lors de la revue systématique de la littérature

Auteur	Nombre de patients	Asthme : estimation du risque (IC à 95 %)
Pilishvili[3]	Enfants (ÉU.) – cas d'IIP : 782; témoins : 2512	RC 1,5 (1,1-2,1)
Hsu[4]	Enfants (ÉU.) – 578 cas d'IIP; 3 % étaient asthmatiques et ne recevaient pas de corticostéroïdes systémiques	65 % des cas d'IIP qui étaient asthmatiques présentaient une pneumonie contre 31 % des cas d'IIP n'affichant aucun facteur de risque (p < 0,05)
Hjuler[5]	Enfants (Danemark) – 1 655 cas d'IIP; 15 373 témoins	Rapport de risque ajusté 1,1 (0,7-1,6)
Flory[6]	Adultes (ÉU.) – 609 atteints de pneumonie bactériémique à pneumocoque (PBP)	Incidence de 21,1 (16,7-26,6) chez les asthmatiques contre 8,8 (7,9-9,8) pour 100 000 habitants
Klemets[7]	Adultes (Finlande) – 1 282 cas d'IIP; 12 785 témoins	Asthme à faible risque : RC entre cas/témoins appariés 2,8 (2,1-3,6) Asthme à haut risque : RC entre cas/témoins appariés 12,3 (5,4-28,0)
Watt[8] [*]	Adultes (Navajo) – 118 cas d'IIP; 353 témoins	Analyse univariée avec appariement – RC 1,3 (0,6-2,9)
Juhn[9]	Enfants et adultes (ÉU.) atteints d'une IIP grave (PG) – 174 cas de PG (66 atteints d'IIP; les autres ayant une pneumonie à pneumocoque seulement); 348 témoins	Tous âges : RC 2,4 (0,9-6,6) Adultes : RC 6,7 (1,6-27,3)
Talbot [10]	Citoyens des ÉU. âgés de 2-49 ans – 635 cas d'IIP; 6350 témoins	Tout asthme : RC 2,4 (IC à 95 % :1,9-3,1) Asthme à haut risque : RC 2,6 (IC à 95 % : 2,0-3,5) Asthme à faible risque : RC 1,7 (1,0-3,0)

L'absence de risque d'IIP associé à l'asthme chez les adultes Navajo indique que l'asthme ne représente pas un risque additionnel, dans cette population, au-delà des autres conditions sous-jacentes présentes mettant déjà ces

individus à risque d'IIP.

ation, au deia des daties conditions sous juscentes procentes metant deja cos

2. Caractéristiques des vaccins

Les vaccins suivants sont homologués au Canada :

a) Vaccins conjugués contre le pneumocoque

- Prevnar^{MD}13: vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent adsorbé, protéine CRM₁₉₇, Pfizer Canada Inc. (titulaire de licence) (Pneu-C-13).
 - La protéine de conjugaison (anatoxine diphtérique) utilisée dans ce vaccin conjugé contre le pneumocoque ne confère aucune protection contre la diphtérie.
- SYNFLORIX^{MC}: Vaccin antipneumococcique conjugué 10-valent (polysaccharides conjugués à la protéine D dérivée d'une souche non typable d'*Haemophilus influenzae*, à l'anatoxine diphtérique ou à l'anatoxine tétanique) adsorbé, GlaxoSmithKline Inc. (Pneu-C-10).

Les protéines de conjugaison (anatoxine tétanique, anatoxine diphtérique et protéine d'*Haemophilus influenzae* non typable) utilisées dans ce vaccin conjugué contre le pneumocoque ne confèrent aucune protection contre la diphtérie, le tétanos ou l'infection à *Haemophilus influenzae* de type b.

b) Vaccins polysaccharidiques 23-valents contre le pneumocoque

 PNEUMOVAX^{MD} 23: vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque, Merck Canada Inc. (Pneu-P-23).

Efficacité et immunogénicité

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de données d'efficacité des vaccins antipneumococciques chez les asthmatiques.

En termes d'immunogénicité, il n'existe aucune donnée de qualité spécifique aux personnes souffrant d'asthme. Une étude de faible qualité de Jung et al.[11] est détaillée dans l'énoncé du CCNI. En résumé, 7 des 16 asthmatiques (44 %) et 12 des 14 non-asthmatiques (86 %) affichaient au moins 12 sérotypes avec une réponse humorale adéquate. Les auteurs n'ont pas présenté de données sur les antécédents d'IIP. Les seules données dont ils disposaient sur le statut vaccinal étaient le fait que 4 asthmatiques (25 %) et 3 non-asthmatiques (21,4 %) avaient déjà reçu le vaccin conjugué heptavalent et que 4 (25 %) asthmatiques et 1 non-asthmatique (7,1 %) avaient reçu une dose de vaccin polysaccharidique, sans toutefois préciser le moment où ces doses avaient été administrées. Dans un article plus récent, le même groupe de chercheurs a rapporté des résultats semblables à partir de la même population et des mêmes échantillons sériques : les deux groupes (asthmatiques et non-asthmatiques) affichaient une réponse humorale semblable à la protéine de surface du pneumocoque et à l'antigène intracytoplasmique du pneumocoque[12].

3. Autres considérations

Puisque cet avis vise à évaluer la nécessité d'ajouter un nouveau groupe à risque aux conditions sous-jacentes qui devraient faire partie des recommandations pour la vaccination contre les IIP, une évaluation du profil coût-efficacité ne devrait pas être nécessaire et entraînerait des délais importants dans la décision. Une étude utilisant un modèle statique, afin d'évaluer le nombre d'individus à vacciner, afin de prévenir une IIP a été faite[13] : il faudrait vacciner entre 195 et 1 532 adultes avec asthme de différentes sévérités âgés de 18 à 50 ans, afin de prévenir un cas d'IIP. Ceci se compare avantageusement aux chiffres rapportés dans la littérature pour les adultes âgés de 65 ans et plus (NNV = 3 333 à 5 206 [14]).

Le nombre d'individus à vacciner, tout comme les mesures de risque relatif, ne permettent pas de saisir la pleine mesure du risque absolu associé à la condition « asthme ». Le CIQ a donc décidé de regarder l'incidence d'IIP pour chacune des tranches d'âge (tranches de 5 ans) au sein de la population québécoise, d'y appliquer le risque relatif retrouvé dans la littérature (RR entre 2 et 3) et de comparer cette incidence chez les asthmatiques à l'incidence d'IIP chez les adultes âgés de 65 ans et plus pour qui la vaccination de routine contre les IIP est recommandée. Le tableau 2 détaille les taux d'incidence d'IIP par groupe d'âge.

Si on considère que le risque relatif d'IIP associé à l'asthme est de 2, que le taux d'incidence chez les 65 et plus est de 17,84/100 000 p.-a, le taux d'incidence seuil recherché serait donc de 8,92/100 000 p.-a (17,84/2). Ce taux d'incidence est retrouvé chez les 50 ans et plus. Toutefois, si on prend un risque relatif de 3, le taux d'incidence seuil recherché serait de 5,98/100 000 p.-a (17,84/3); ce taux d'incidence se situe entre les tranches d'âge des 30-34 et 35-39 ans.

Tableau 2 Incidence d'IIP (2000-2012) par groupe d'âge

Âge (ans)	Incidence population générale (/100 000 pa)	RR attribuable à l'asthme	Incidence absolue calculée chez les asthmatiques
0-< 5	40,30		
5-< 10	6,27		
10-< 15	1,80		
15-< 20	1,69		
20-< 25	2,53		
25-< 30	4,20		
30-< 35	5,17	3,0	15,51
35-< 40	6,21	3,0	18,63
40-< 45	6,74		16,85
45-< 50	6,81	2,5	17,03
50-< 55	8,86	2,0	17,72
55-< 60	12,88		
60-< 65	16,51		
65-< 70	17,83		Incidence cible
70-< 75	22,06		
75-< 80	27,72		
80-< 85	38,40		
85 +	60,11		

4. Recommandations

Dans la population adulte, il existe une augmentation du risque d'IIP associé à la présence d'asthme comme condition sous-jacente. Ce risque additionnel, au-delà du risque associé aux autres conditions sous-jacentes déjà présentes, est négligeable chez les enfants. Le risque relatif d'IIP associé à l'asthme est de l'ordre de 2 à 3 et varie selon la sévérité de l'asthme sous-jacent.

Compte tenu de l'incidence d'IIP par catégorie d'âge, en utilisant un risque relatif conservateur de 2 et le taux d'incidence d'IIP cible comme étant celui des adultes âgés de 65 ans, le CIQ recommande de vacciner tout asthmatique âgé de 50 ans et plus qui aurait reçu un suivi médical régulier pour asthme ou qui aurait eu une visite aux urgences pour asthme au cours des 12 derniers mois. Le vaccin à privilégier, pour l'instant, demeure le vaccin polysaccharidique 23-valent (PS23), à moins que la personne asthmatique ne soit considérée comme immunocompromise. Dans ce dernier cas, le vaccin conjugué 13-valent suivi du PS23 serait recommandé (voir PIQ).

Étant donné le risque accru d'IIP chez les adultes âgés de 65 ans et plus et vu le déclin rapide des anticorps suivant l'administration du vaccin PS23, comme pour tout individu avec une condition augmentant son risque d'IIP qui aura reçu une ou deux doses de PS23 avant l'âge de 65 ans, cet avis fait ressortir le besoin d'évaluer :

- a) la nécessité d'administrer une nouvelle dose de PS23 à l'âge de 65 ans et
- b) la nécessité et la fréquence d'administration de doses de rappel de PS23.

AVIS Nº: CIQ / Pneumocoque /2015 /074

RÉFÉRENCES

- [1] National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI).
- Update on the Use of Pneumococcal Vaccines: Addition of Asthma as a High-Risk Condition. Canada Communicable Disease Report 2013;In Press.
- [2] Boikos C, Quach C. Risk of invasive pneumococcal disease in children and adults with asthma: a systematic review. Vaccine 2013 Oct 1;31(42):4820-6.
- [3] Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, Schaffner W, Lynfield R, Nyquist AC, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. Pediatrics 2010 Jul;126(1):e9-17.
- [4] Hsu KK, Shea KM, Stevenson AE, Pelton SI, Members of the Massachusetts Department of Public H. Underlying conditions in children with invasive pneumococcal disease in the conjugate vaccine era. Pediatr Infect Dis J 2011 Mar;30(3):251-3.
- [5] Hjuler T, Wohlfahrt J, Staum Kaltoft M, Koch A, Biggar RJ, Melbye M. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. Pediatrics 2008 Jul;122(1):e26-32.
- [6] Flory JH, Joffe M, Fishman NO, Edelstein PH, Metlay JP. Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults. Epidemiology and infection 2009 May;137(5):717-26.
- [7] Klemets P, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Kaijalainen T, Leinonen M, et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. Thorax 2010 Aug;65(8):698-702.
- [8] Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, McCoy SI, Donaldson CM, Reid R, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease among Navajo adults. American journal of epidemiology 2007 Nov 1;166(9):1080-7.
- [9] Juhn YJ, Kita H, Yawn BP, Boyce TG, Yoo KH, McGree ME, et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2008 Oct;122(4):719-23.
- [10] Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. The New England journal of medicine 2005 May 19;352(20):2082-90.
- [11] Jung JA, Kita H, Dhillon R, Jacobson RM, Nahm MH, Park M, et al. Influence of asthma status on serotype-specific pneumococcal antibody levels. Postgraduate medicine 2010 Sep;122(5):116-24.
- [12] Zhao H, Jung JA, Briles DE, Kita H, Tsigrelis C, Juhn YJ. Asthma and antibodies to pneumococcal virulence proteins. Infection 2013 Jun 8.
- [13] Okapuu J, Chetrit E, Lefebvre B, Quach C. How many Asthmatics need to be Vaccinated to Prevent one Case of Invasive Pneumococcal Disease? Canadian Journal of Infectious Disease and Medical Microbiology 2013(In Press).
- [14] National Advisory Committee on Immunization (NACI). Pneumococcal Vaccine. In: Public Health Agency of Canada (PHAC), editor. Canadian Immunization Guide 7th edition. Ottawa. 2012.



AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS Nº :	Pneumocoque / 2016 / 113
	रेæ (Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) ঐ
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	2015-11-10
DEMANDEUR :	GAV
Date de production de L'avis :	2016-02-26
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	2016-03-10
RÉDACTEUR(S):	Caroline Quach
TITRE :	Administration non conforme des vaccins contre le pneumocoque

Mise en contexte

Le GAV a demandé au CIQ de préciser la conduite à tenir en cas d'administration non conforme des vaccins conjugué et polysaccharide contre le pneumocoque, dans le but de limiter les pratiques aléatoires et divergentes sur le terrain. Précisément, les questions suivantes ont été posées :

1) Si coadministration du Pneu-C et Pneu-P

Le vaccinateur doit-il reprendre la vaccination avec l'un ou l'autre produit?

2) Si administration du Pneu-C dans un délai de moins de 1 an du Pneu-P

Est-ce que la dose du Pneu-C doit être reprise? Si oui, avec quel intervalle de la dernière dose?

Y a-t-il un intervalle minimal pour cette reprise (ex. 8 semaines)?

3) Si administration du Pneu-P dans un délai de moins de 8 semaines d'un Pneu-C

Est-ce que la dose de Pneu-P doit être reprise? Si oui, avec quel intervalle de la dernière dose?

Réponse du CIQ

Les recommandations actuelles du PIQ quant à l'administration des deux vaccins contre le pneumocoque sont d'administrer le Pneu-C d'abord, suivi du Pneu-P au moins 2 mois plus tard (recommandation CCNI). Cette recommandation chez l'adulte était une réplique de ce qui avait été recommandé en pédiatrie, dans un souci d'augmenter le spectre des sérotypes contre lesquels un individu était protégé, et ce, le plus rapidement possible. Si le Pneu-P a été administré en premier, le PIQ recommande d'attendre au moins 1 an pour administrer le Pneu-C, tant chez les enfants que chez les adultes.

La surveillance des souches de pneumocoques causant une infection invasive démontre qu'avec la mise en place du programme de vaccination pédiatrique (Pneu-C-13), on note une diminution progressive des sérotypes inclus dans le vaccin Pneu-C-13, avec une augmentation des autres sérotypes, soit ceux inclus dans le Pneu-P-23, mais pas dans le Pneu-C-13 et sérotypes non vaccinaux (Énoncé CCNI, 2016; surveillance LSPQ). De plus, une surveillance active des cas de pneumonies acquises en communauté chez les adultes au Canada de 2010 à 2014 (réseau SOS, 15 hôpitaux, 5 provinces) révèle que seuls 10 % des pneumocoques sont des sérotypes inclus dans le Pneu-C-13. Il est donc clair que, compte tenu de l'épidémiologie, le vaccin Pneu-P est nécessaire, afin de protéger contre les sérotypes les plus prévalents.

Il n'existe aucune étude où les deux vaccins pneumococciques ont été administrés en même temps. Une étude animale (données non publiées) aurait toutefois démontré que l'administration concomitante des deux vaccins entraînait une baisse de l'immunogénicité; le concept n'avait donc pas été poussé plus loin et aucune étude chez l'humain n'a été faite et n'est prévue (Melvin Kohn, directeur médical, vaccins adultes – Merck US).

Dans ce contexte, dans un souci d'optimiser la protection et compte tenu de la disparition graduelle des sérotypes contenus dans le Pneu-C-13, le CIQ recommande que lors d'une <u>administration concomitante des deux vaccins pneumococciques</u>, une nouvelle dose de Pneu-P-23 soit administrée au moins un an plus tard. Cet intervalle est choisi, afin de respecter les autres intervalles recommandés pour la vaccination pneumococcique; le risque d'hyporéponse ou d'immunotolérance après le vaccin Pneu-P étant relativement faible.

Toutefois, une <u>administration trop précoce du Pneu-C</u>, soit moins d'un an après la dose précédente de Pneu-P, ne devrait pas entraîner de nouvelle dose.

De la même façon, il est peu probable qu'une <u>administration de Pneu-P moins de 8 semaines après le Pneu-C</u>, entraîne une baisse importante de la réponse au Pneu-P. On doit continuer de recommander cet intervalle pour administrer la vaccination contre le pneumocoque selon cette séquence, On pourra considérer à 4 semaines l'intervalle minimal à respecter entre le Pneu-C suivi du Pneu-P. Si cet intervalle n'est pas respecté, une nouvelle dose de Pneu-P-23 sera administrée au moins 1 an plus tard.

En résumé, les recommandations du CIQ en cas d'administration non conforme des vaccins conjugué et polysaccharidique contre le pneumocoque sont les suivantes :

- Si coadministration : redonner un Pneu-P au moins 1 an plus tard;
- Si le Pneu-P est suivi d'un Pneu-C dans un intervalle < 1 an : ne pas redonner le Pneu-C;
- Si le Pneu-C est suivi d'un Pneu-P dans un intervalle < 4 semaines : redonner Pneu-P au moins 1 an plus tard.

La seule exception à toutes ces règles sera lors de la vaccination de l'enfant âgé de moins de 2 ans. Dans ce cas précis :

- Une administration concomitante de Pneu-P et Pneu-C devrait entraîner une dose supplémentaire de Pneu-C au calendrier régulier. Par exemple, un enfant qui a reçu deux doses de Pneu-P et Pneu-C en même temps à l'âge de 2 mois devra recevoir 1 dose de Pneu-C à l'âge de 4 mois, et une dose supplémentaire de Pneu-C à l'âge de 6 mois.
- Une administration de Pneu-P, dans le calendrier pédiatrique, au lieu du Pneu-C, ne devrait pas compter dans le nombre total de vaccins pneumococciques prévus. Par exemple, un enfant qui a reçu un Pneu-P à l'âge de 2 mois devra recevoir 1 dose de Pneu-C à 4 mois, à 6 mois et à 12 mois.

AVIS Nº: Pneumocoque / 2016 / 113



AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS Nº : Pneumo / 2019 / 159		
	दि(Abréviation du sujet/Année de production/Numéro séquentiel) र्झ	
DATE DE RÉCEPTION DE LA DEMANDE D'AVIS :	2019-05-22	
DEMANDEUR:	Geoffroy Denis, CMPSATQ	
DATE DE PRODUCTION DE L'AVIS :	2019-10-15	
AVIS DISCUTÉ ET APPROUVÉ PAR LE CIQ LE :	2019-11-01	
RÉDACTEUR(S):	Philippe De Wals, Nicholas Brousseau, Maryse Guay	
TITRE :	Réponse à la demande d'évaluation de la pertinence d'une vaccination contre les infections pneumococciques des travailleurs exposés à des poussières et fumées au Québec	

Mise en contexte

En mai 2019, la Communauté médicale de pratique en santé au travail du Québec (CMPSATQ) a fait une demande au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) pour évaluer la pertinence d'un ajout des indications de vaccination préventive contre le pneumocoque (Indication : R) pour les travailleurs exposés « souvent ou tout le temps » aux fumées de soudage. Advenant une telle recommandation, les questions posées concernent le ou les vaccins à utiliser, le moment de la vaccination dans la carrière d'un travailleur et la pertinence d'une revaccination. La CMPSATQ rapporte qu'environ 94 000 personnes au Québec sont exposées « souvent » ou « tout le temps » aux fumées de soudage dans le cadre de leur travail. Toujours selon la CMPSATQ, cette demande est justifiée, entre autres, par le fait que le 'Joint Committee on Vaccination at the English Department of Health' a recommandé en 2011 que les employeurs offrent aux soudeurs le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23).

Pour soutenir cette demande, la CMPSATQ apporte deux documents, le premier étant une revue des écrits réalisée en 2013 et le second, une première évaluation de la pertinence d'une vaccination de certaines catégories de travailleurs en faisant référence aux critères décisionnels proposés par Erickson et collaborateurs (2005)(1). En septembre 2019, un autre document consistant en une mise à jour de la recension des écrits est transmis au CIQ.

Lors de la réunion plénière du CIQ de juin 2019, deux membres du CMPSATQ font une présentation des principaux éléments qui justifient leur demande et cela est suivi d'une discussion. Lors de la réunion plénière du CIQ de septembre 2019, les principaux enjeux associés à la demande sont discutés et il est convenu de préparer une réponse écrite destinée à définir la démarche à suivre dans ce dossier complexe. La recommandation du CIQ est d'abord présentée suivie des enjeux concernant le fardeau de la maladie et la stratégie vaccinale.

Recommandation du CIQ

Il apparaît qu'il existe un grand nombre d'incertitudes sur le fardeau des infections respiratoires et pneumococciques qui pourraient être associées à l'exposition chronique de certains travailleurs aux fumées et poussières, ainsi que sur la stratégie vaccinale optimale pour réduire ce fardeau. Dans l'état actuel des connaissances, le CIQ n'est pas en mesure de recommander l'ajout d'une indication de vaccination contre le pneumocoque chez les travailleurs exposés aux fumées et poussières.

Pour avancer dans ce dossier, il serait nécessaire de procéder à une évaluation systématique des études disponibles concernant le risque de maladie incluant leur qualité et produire, si possible, des estimés robustes de risque puis procéder à une modélisation de l'impact probable de différentes stratégies vaccinales. De tels travaux nécessiteraient des ressources dédiées et une priorisation devrait être discutée avec les différentes organisations impliquées dans ce dossier.

Vu la durée des expositions professionnelles qui peut s'étendre sur plusieurs dizaines d'années, un autre élément incontournable est de procéder à une revue systématique des écrits portant sur la durée de la protection conférée par le VPP-23, la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité d'une revaccination. Une étude a été publiée à ce sujet(2), mais la revue systématique devrait être actualisée et inclure des informations sur la durée de la protection clinique.

Une autre piste qui pourrait être proposée serait de planifier une étude prospective portant sur un échantillon de travailleurs exposés aux fumées et poussières en vue de déterminer le risque de pneumonie et leur étiologie en utilisant des tests urinaires permettant d'identifier le *Sp* et les sérotypes incriminés(3).

En lien avec les incertitudes soulevées, la question des nombreuses conditions à risque qui pourraient justifier une vaccination, voire une revaccination contre le pneumocoque avec le VPP-23 reste d'actualité. Dans un souci d'équité, toutes les personnes qui présentent un risque considéré comme inacceptable d'infection pneumococcique invasive et non invasive devraient faire l'objet d'une recommandation pour autant que des critères de coût-efficacité soient atteints. Il faut à ce propos souligner que le coût du VPP-23 est en augmentation au Canada, ce qui rend caduques les évaluations économiques réalisées à ce jour. Des vaccins conjugués 15-valent et 20-valent sont en cours de développement et cela pourrait également modifier les recommandations.

Complément d'information

Incertitudes concernant le risque de maladie

Les résultats des études reprises dans les deux revues des écrits réalisées par le CMPSATQ suggèrent fortement l'existence d'un risque accru de pneumonie infectieuse et d'infection invasive à pneumocoque (IIP) chez les travailleurs exposés de manière chronique à des fumées métalliques associées à la soudure, ainsi qu'aux poussières inorganiques incluant l'amiante, le ciment, le granite, la chaux et le plâtre. Les études sont très hétérogènes au niveau des devis, de la taille des effectifs qui déterminent la précision statistique des estimés, des indicateurs d'expositions et des issues, de même que du contrôle des facteurs de confusion potentiels, le plus important étant le tabagisme. En conséquence, il serait impossible de réaliser une méta-analyse quantitative destinée à produire un estimé robuste des risques relatifs et absolus de pneumonie infectieuse ou d'IPP chez ces travailleurs.

Les estimés de risques relatifs cités dans les différentes études se situent généralement dans une fourchette comprise entre 2 et 6. Pour mémoire, une étude cas-témoins de très bonne qualité réalisée aux États-Unis a mis en évidence un risque relatif d'IIP de 4,1 pour le tabagisme actif (IC95 % : 2,4 à 7,3) et de 2,5 pour le tabagisme passif (IC95 % : 1,2 à 5,1)(4).

La plausibilité biologique d'un risque associé aux fumées et poussières est évidente, bien que les mécanismes pathogènes ne soient pas encore bien établis. Par ailleurs, les données disponibles ne permettent pas de déterminer s'il existe ou non un seuil d'exposition en dessous duquel n'existe aucun risque accru, une relation dose-effet, un effet cumulatif à la suite des expositions répétées et un passage à des lésions tissulaires irréversibles qui entraînent, elles-mêmes, un risque accru indépendamment de toute nouvelle exposition.

Un autre problème est l'étiologie des infections qui pourraient être associées au risque lié à l'exposition aux fumées et poussières. L'existence d'un risque accru pour les IIP suggère fortement que le pneumocoque pourrait être en cause dans les pneumonies non bactériémiques chez les travailleurs exposés, mais la fraction des pneumonies de toutes causes qui pourrait être attribuable à ce pathogène chez les travailleurs exposés est inconnue. Il existe également une incertitude sur la distribution des sérotypes pneumococciques qui pourraient être impliqués dans les infections invasives et les pneumonies pneumococciques non bactériémiques chez les travailleurs exposés. Il est possible que la distribution des sérotypes qui se retrouvent dans des pneumonies associées à une exposition aux poussières et fumées soit différente de celle que l'on retrouve dans la population générale et cela a des implications pour le choix d'un vaccin, celui offrant la plus large couverture apportant plus de sécurité.

<u>Incertitudes quant à la capacité de prévenir les infections à pneumocoque chez</u> les travailleurs exposés

Tout d'abord, la réduction des émanations à la source et les moyens de protection individuelle ou collective des travailleurs devraient être priorisés avant de songer à une vaccination qui ne peut corriger qu'une partie du problème.

Une première question concerne le vaccin à utiliser. La distribution des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* qui causent les infections invasives chez les adultes de 20 à 64 ans au Québec figure dans le Tableau 1. Le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC-13) couvre les sérotypes d'entre 31 % et 36 % des cas, alors que le VPP-23 couvre de 69 % à 77 % des sérotypes de souches invasives. Il est probable que les proportions soient relativement similaires pour les pneumonies non invasives. A priori, le VPP-23 serait donc à privilégier dans l'hypothèse d'un recours à une vaccination.

Tableau 1 Distribution des cas d'infection invasive à pneumocoque chez les personnes âgées entre 20 et 64 ans au Québec, 2016-2018 (sources : fichiers MADO et LSPQ)

Sérotype des cas	Nombre de cas (MADO)	% (MADO)	Taux/100 000 pa (MADO)	Nombre de cas (LSPQ sentinelles)	% (LSPQ sentinelles)	Taux/ 100 000 pa estimé**
3	117	10 %	0,77	41	11 %	0,82
Autres sérotypes figurant dans le VPC-13	239	21 %	1,58	91	25 %	1,83
Sérotypes figurant dans le VPP-23 et non dans le VPC-13	423	38 %	2,80	149	41 %	2,99
Sérotyoes ne figurant dans aucun vaccin	223	20 %	1,47	86	23 %	1,72
Souches non typables*	3	0 %	0,02	0	0 %	0
Inconnu	111	10 %	0,73	0	0 %	0
Total	1 116		7,38	367		7,38

^{*} Non sérogroupable/non sérotypable, non capsulé.

^{**} Estimé à partir des taux MADO et des proportions dans le réseau sentinelle.

Bien qu'un vaccin conjugué induise une réponse immunitaire plus intense et de meilleure qualité qu'un vaccin polysaccharidique(5), une différence quant à l'efficacité à court terme pour la prévention des infections invasives chez les adultes n'est pas démontrée comme l'attestent les données figurant dans le Tableau 2. Le VPC-13 a démontré une efficacité de l'ordre de 40 % pour la prévention des pneumonies non bactériémiques causées par les sérotypes vaccinaux dans un essai randomisé, alors que l'efficacité du VPP-23 pour cette issue fait l'objet d'une controverse. Toutefois, des études récentes présentées au Tableau 2 suggèrent que le VPP-23 pourrait avoir une certaine efficacité pour les pneumonies non invasives. Il est à noter que les résultats des études utilisant la méthode de la cohorte indirecte ou 'test-negative' doivent être interprétés avec prudence, car il n'est pas exclu que les estimés d'efficacité contre les infections pneumococciques causées par des sérotypes vaccinaux soient biaisés si le risque de colonisation précédant la maladie est lié au statut vaccinal. Par ailleurs, nous ne disposons pas de données sur l'efficacité d'un schéma de vaccination des adultes comportant une dose de VPC-13 suivie d'une dose de VPP-23 comme cela est recommandé dans certains pays.

Le talon d'Achille des vaccins pneumococciques est leur efficacité contre les infections de sérotype 3, non démontrée pour le VPP-23 et probablement modeste pour le VPC-13(6–8). Le sérotype 3 est en augmentation chez les adultes au Québec et cela a des conséquences sur l'efficacité de tout programme de vaccination.

Toutes ces données soutiennent le choix du VPP-23 advenant une recommandation vaccinale chez des travailleurs. C'est le choix qui a été fait au Royaume-Uni pour la vaccination des travailleurs exposés aux poussières, mais non dans d'autres pays à notre connaissance. Il est à noter que l'utilisation du VPC-13 chez les adultes au Québec est uniquement recommandée pour les personnes à risque très élevé d'infection invasive (personnes aspléniques ou immunodéprimées) en raison de la meilleure réponse immunitaire générée par ce vaccin par rapport au vaccin polysachharidique dans ces groupes.

AVIS Nº : CIQ / Pneumo / 2019 / 159

Tableau 2 Efficacité du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23) et du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC-13) chez des adultes pour la prévention des infections invasives à pneumocoque (IIP) et des pneumonies pneumococciques non invasives (PPNI)

Vaccin	Type d'étude	Issue	Population	Efficacité	Référence	
VPP	Méta-analyse d'essais randomisés	IIP de sérotypes vaccinaux	Adultes immunocompétents	82 %	Moberley et collab., 2013(9)	
	Méta-analyse d'études observationnelles	IIP de sérotypes vaccinaux	Adultes immunocompétents	60 %		
VPP-23	Étude de cohorte indirecte	IIP de sérotypes vaccinaux	65-74 ans immunocompétents	63 % (< 2 ans après vaccination) 21 % (2-4 ans après vaccination)	Djennad et collab., 2019(6)	
VPP-23	Étude de cohorte prospective	IIP et PPNI de sérotypes vaccinaux	65-74 ans	40 %	Suzuki et collab., 2017(10)	
VPP-23	<u> </u>	IIP de sérotypes vaccinaux	65-74 ans	70 % (82 % en excluant le sérotype 3)	Kim et collab., 2019(11)	
	Étude cas-témoin	PPNI de sérotypes vaccinaux	65-74 ans	21 % (31 % en excluant le sérotype 3)		
VPC-13	Essai randomisé	IIP de sérotypes vaccinaux	65 ans et plus	76 %	Bonten et collab., 2015(12)	
		PPNI de sérotypes vaccinaux	65 ans et plus	41 %		
VPC-13	Étude chez des patients hospitalisés par la méthode 'test-negative'	PPNI de sérotypes vaccinaux	65 ans et plus	73 %	McLaughlin et collab., 2018(13)	

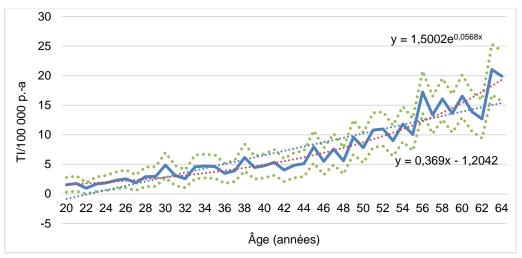
Une deuxième question est la durée de protection conférée par les vaccins. Nous savons que pour tous les vaccins polysaccharidiques ou conjugués, les niveaux d'anticorps sériques et la protection diminuent avec le temps. Pour le VPC-13, nous ne disposons que de données à court terme sur l'efficacité clinique. Pour le VPP-23, les résultats d'une étude récente au Royaume-Uni décrits dans le Tableau 2(6) suggèrent un niveau élevé de protection contre les infections invasives durant les deux premières années après l'administration d'une première dose et un niveau faible durant les 3 années suivantes. Sachant que l'exposition des travailleurs peut perdurer durant plusieurs décennies, des scénarios de revaccination doivent être envisagés. Il existe des données qui montrent qu'une revaccination avec le VPP-23 est sécuritaire et que les niveaux d'anticorps sont similaires à ceux produits par une primovaccination(2). Il n'existe toutefois pas de données concernant l'efficacité clinique d'une revaccination et les données concernant des vaccinations répétées sont très fragmentaires.

Advenant une recommandation vaccinale des travailleurs, une autre question délicate est celle du moment de la vaccination dans une carrière professionnelle qui peut débuter dès l'âge de 18 ans pour finir à 65 ans. Le risque d'IIP et d'hospitalisation pour pneumonie au Québec est illustré dans les Figures 1 et 2. Chez les adultes en âge de travailler, le taux des IIP augmente de 2,0/100 000 personnes-années (p.-a) chez les 20-29 ans à 16,7/100 000 chez les 60-64 ans, avec une moyenne de 7,5/100 000 (IC95 % : 7,2 à 7,9) chez les 20-64 ans.

Le risque d'hospitalisation pour pneumonies de toutes causes à l'âge de 20 ans est de 2,2 pour 10 000 personnes-années et augmente à 28,6/10 000 à l'âge de 64 ans, pour une moyenne de 8,3/10 000 dans le groupe des 20 à 64 ans. Il est difficile d'estimer la proportion de pneumonies de toutes causes qui sont attribuables au pneumocoque vu les problèmes de sensibilité et spécificité des tests diagnostiques incluant les tests de détection d'antigènes dans les urines. Dans une étude de modélisation au Royaume-Uni basée sur des données de surveillance des pathogènes respiratoires et des hospitalisations pour infection respiratoire aiguë en 2000-2007, l'estimation de la fraction des admissions attribuables au pneumocoque chez les personnes âgées de 15 à 64 ans était de 44 %(14). Il n'est toutefois pas impossible que cette proportion soit surestimée du fait de la méthodologie utilisée pour produire cette estimation.

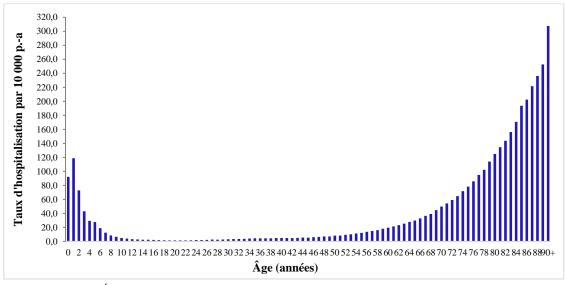
Pour ces deux issues, le risque supplémentaire associé à une exposition professionnelle pourrait être additif par rapport au risque de base ou multiplicatif avec un risque relatif augmenté de manière constante par rapport au risque de base. En tout état de cause, une vaccination serait plus rentable en fin de carrière professionnelle qu'en début, et cela augmente le degré d'incertitude d'une recommandation sachant que la fin de l'exposition professionnelle en cours de carrière ou la date de fin de carrière sont assez imprévisibles.

Figure 1 Taux d'incidence (par 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque parmi les 20-64 ans par année d'âge dans la population active au Québec, 2015-2018



Source : Fichier MADO. Les intervalles de confiance ainsi que les courbes de régression linéaire et exponentielle des taux en fonction de l'âge sont également représentés.

Figure 2 Taux d'hospitalisation pour pneumonies de toutes causes (diagnostic principal) par année d'âge au Québec, années administratives avril-mars 1997-1998 à 2015-2016



Source: fichier Med-Écho.

Synthèse

En somme, de nombreuses incertitudes demeurent concernant le fardeau de la maladie chez les travailleurs exposés aux fumées et poussières ainsi que sur la stratégie de vaccination optimale pour réduire ce fardeau. Dans l'état actuel des connaissances, le CIQ n'est pas en mesure de recommander l'ajout d'une indication de vaccination contre le pneumocoque chez les travailleurs exposés aux fumées et poussières.

Références

- 1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. Vaccine. 31 March 2005;23(19):2470-6.
- Caya CA, Boikos C, Desai S, Quach C. Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: a systematic review. Vaccine. 10 March 2015;33(11):1302-12.
- 3. Eletu SD, Sheppard CL, Thomas E, Smith K, Daniel P, Litt DJ, et al. Development of an Extended-Specificity Multiplex Immunoassay for Detection of Streptococcus pneumoniae Serotype-Specific Antigen in Urine by Use of Human Monoclonal Antibodies. Clin Vaccine Immunol CVI. Dec 2017;24(12):00262-17.
- 4. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. N Engl J Med. 9 March 2000;342(10):681-9.

- de Roux A, Schmole-Thoma B, Siber GR, Hackell JG, Kuhnke A, Ahlers N, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. Clin Infect Dis. 1 Apr 2008;46(7):1015-23.
- Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, et al. Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. EClinicalMedicine. Dec 2018;6:42-50.
- 7. De Wals P. Commentary on paradoxical observations pertaining to the impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype 3 Streptococcus pneumoniae infections in children. Vaccine. 2018;36(37):5495-6.
- 8. 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. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 30 May 2019;68(12):2135-43.
- Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. Cochrane Database Syst Rev. 31 Jan 2013;(1):CD000422.
- 10. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. Lancet Infect Dis. 2017;17(3):313-21.
- 11. Kim JH, Chun BC, Song JY, Kim HY, Bae I-G, Kim D-M, et al. Direct effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease and non-bacteremic pneumococcal pneumonia in elderly population in the era of pneumococcal conjugate vaccine: A case-control study. Vaccine. 9 May 2019;37(21):2797-804.
- 12. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, CAPITA Coauthors. Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. N Engl J Med. 2015;373(1):93.
- 13. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2018;67(10):1498-506.
- 14. Cromer D, van Hoek AJ, Jit M, Edmunds WJ, Fleming D, Miller E. The burden of influenza in England by age and clinical risk group: a statistical analysis to inform vaccine policy. J Infect. Apr 2014;68(4):363-71.

AVIS Nº : CIQ / Pneumo / 2019 / 159

Administration du Pneu-C-20 aux personnes immunodéprimées ou aspléniques déjà vaccinées avec un autre vaccin Pneu-C



FÉVRIER 2023

CONTEXTE

Dans un <u>avis</u> publié le 11 octobre 2022, le CIQ recommandait l'utilisation du vaccin Pneu-C-20 au lieu du vaccin Pneu-C-13 pour les personnes de tout âge présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou encore une immunodépression.

La question se pose concernant les personnes (enfants et adultes) qui auraient déjà complété leur vaccination avec d'autres vaccins Pneu-C.

Voici ce que nous retrouvons actuellement dans le PIQ, section Administration :

- « Pour les nourrissons avec asplénie anatomique ou hémoglobinopathie, on doit utiliser le vaccin Pneu-C-13 à 2, 4, 6 mois et 1 an. Si la vaccination a été débutée avec le vaccin Pneu-C-10, poursuivre avec le vaccin Pneu-C-13 »
- « Une seule dose du vaccin Pneu-C-13 doit être administrée aux personnes suivantes si elles n'ont pas reçu avant l'âge de 5 ans le nombre requis de doses du vaccin Pneu-C-10 ou du vaccin Pneu-C-13 selon le calendrier qui était en vigueur :
- jeunes âgés de 5 à 17 ans présentant une condition mentionnée dans le <u>Tableau synthèse des vaccins contre le</u> <u>pneumocoque</u> et la <u>Liste des autres conditions</u>;
- adultes présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou un état d'immunodépression. »

QUESTION AU CIQ

Le CIQ recommande-t-il l'administration d'une dose de vaccin Pneu-C-20 aux personnes de tout âge présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou encore une immunodépression, si elles n'ont jamais reçu de dose de ce vaccin?



Une question similaire va se poser concernant la vaccination de ces personnes vivant dans les communautés autochtones des régions 17 et 18 :

- les nourrissons (vaccin Pneu-C-15),
- les personnes âgées de 50 ans et plus, ainsi que les personnes âgées de 18 à 49 ans présentant une condition mentionnée dans le <u>Tableau synthèse des vaccins contre le pneumocoque</u> et la <u>Liste des autres conditions</u> (vaccin Pneu-C-20).

RÉPONSE DU CIQ

La question du Groupe sur l'acte vaccinal (GAV) découle d'un avis récent du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) concernant la vaccination contre le pneumocoque chez les personnes immunodéprimées ou avec asplénie(1). Dans cet avis, une dose de vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (VPC-20) est recommandée à tous les adultes immunodéprimés ou aspléniques, qu'ils aient été vaccinés ou non dans le passé, en respectant un délai d'un an depuis leur dernière vaccination antipneumococcique.

Le CIQ a également recommandé que le VPC-20 soit utilisé chez les enfants et les adolescents immunodéprimés ou avec asplénie, selon le calendrier approprié pour l'âge. Le CIQ n'a pas précisé si une dose de VPC-20 devrait être administrée aux enfants ayant déjà terminé leur série primaire avec le VPC-10 ou le VPC-13 et n'ayant pas pu revoir au moins une dose de VPC-20 (rattrapage).

Par rapport au vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPP-23), l'utilisation d'un vaccin conjugué comme le PCV-20 induit une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T), la production de cellules mémoire et une protection potentiellement plus robuste. Le VPC-20 permet également une protection contre sept sérotypes supplémentaires comparativement au vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC-13). Ces sérotypes représentaient en 2020 plus de 30 % des souches de pneumocoque en circulation chez les adultes et plus de 40 % chez les enfants(2). L'utilisation du VPC-20 pourrait apporter un bénéfice significatif chez les enfants immunodéprimés ou aspléniques chez qui le taux d'infection invasive est élevé.

Le CIQ recommande que les enfants immunodéprimés ou avec asplénie qui ont terminé leur série primaire mais n'ont pas reçu le VPC-20 reçoivent une dose de ce vaccin. Cela signifie que les personnes immunodéprimées ou aspléniques de tout âge devraient se voir recommander une dose de VPC-20. Si un enfant ou un adolescent a reçu au moins une dose de vaccin VPC-20 dans le cadre de sa série primaire, il n'a pas besoin de recevoir une dose additionnelle de ce vaccin. Chez les enfants, un intervalle minimal de 8 semaines ou plus pourrait s'appliquer entre la dernière dose de la série primaire et la dose additionnelle de vaccin VPC-20, lorsque requise. Cet intervalle était déjà utilisé pour la vaccination d'enfants aspléniques qui avaient terminé leur série primaire avec le VPC-10, mais n'avaient pas reçu de VPC-13(3). Un rattrapage avec le VPC-20 n'est pas nécessaire pour les personnes qui ne sont pas considérées immunodéprimées ou aspléniques. Les recommandations précédemment mentionnées pourraient s'appliquer aux personnes vivant dans une communauté autochtone.

Le tableau ci-dessous vise à résumer les intervalles qui pourraient être utilisés entre les différents vaccins pneumococciques, en se basant sur les avis préalablement émis par le CIQ.

Tableau 1 Intervalles proposés entre les différents vaccins pneumococciques

Séquence vaccinale	Écrits existants	Intervalles	Précisions
Vaccin polysaccharidique (VPS) après un vaccin pneumococcique conjugué (VPC)	Avis concernant l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque(4)	 Intervalle recommandé de 1 an ou plus Intervalle minimal de 6 mois 	 Ne pas redonner la dose si l'intervalle est de 4 semaines ou plus
Vaccin pneumococcique conjugué (VPC) après un vaccin polysaccharidique (VPS)	 Protocole d'immunisation du Québec(5) Vaccin contre les infections à pneumocoque. Information à l'intention des vaccinateurs(3). 	Intervalle recommandé de 1 an ou plus	 Ne pas redonner la dose si l'intervalle est de 4 semaines ou plus
Vaccin pneumococcique conjugué (VPC) après un vaccin pneumococcique conjugué (VPC)	 Utilisation des vaccins conjugués contre les pneumocoques pour les patients immunodéprimés(1). Vaccin contre les infections à pneumocoque. Information à l'intention des vaccinateurs(3). 	 Intervalle recommandé de 1 an ou plus Pour les jeunes enfants immunosupprimés ou aspléniques qui viennent de terminer leur série vaccinale avec un vaccin conjugué et n'ont pas reçu le VPS-23, utiliser un intervalle de 8 semaines ou plus pour le rattrapage avec le VPC-20. 	 Ne pas redonner la dose si l'intervalle est de 4 semaines ou plus

RÉFÉRENCES

- 1. 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/publications/3241
- 2. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Programme de surveillance du pneumocoque: rapport 2020 [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2869-programme-surveillance-pneumocoque-2020.pdf
- 3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme de vaccination des enfants et des adultes contre les infections invasives à pneumocoque [Internet]. Disponible sur: https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2022/22-213-03W.pdf
- 4. Comité sur l'immunisation du Québec. Avis concernant l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.inspq.qc.ca/publications/3283
- 5. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Pneu-C: vaccin conjugué contre le pneumocoque [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/pneu-c-vaccin-conjugue-contre-le-pneumocoque/

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

Gaston De Serres

Philippe De Wals

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michael 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

Administration du vaccin Pneu-C-20 aux personnes immunodéprimées ou aspléniques déjà vaccinées avec un autre vaccin Pneu-C

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec

Nicholas Brousseau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach-Thanh
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Michaël Desjardins Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Philippe De Wals Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Ngoc Yen Giang Bui Direction de santé publique de la Montérégie CISSS Montérégie-Centre 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.

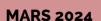
Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.



Avis sur l'intervalle entre les vaccins conjugués contre le méningocoque et le pneumocoque pour les personnes aspléniques ou celles vivant avec le VIH

AVIS SCIENTIFIQUE - COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS ET RECOMMANDATIONS — DIFFUSION RESTREINTE



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 les recommandations en ce qui concerne l'intervalle entre les vaccins conjugués contre le méningocoque et le pneumocoque pour les personnes aspléniques ou celles vivant avec le VIH.

Il a été élaboré à la suite d'une question du groupe sur l'acte vaccinal du ministère de la Santé et des Services sociaux formulée au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ).

Ce document s'adresse au groupe sur l'acte vaccinal et ne peut être retransmis à quiconque ne faisant pas partie de ce groupe.



DEMANDE REÇUE DU GROUPE SUR L'ACTE VACCINAL

CONTEXTE

Dans le document *General Best Practice Guidelines for Immunization* publié par l'ACIP en août 2023, on retrouve ces informations à la section *Timing and Spacing of Immunobiologics*:

"There are 2 exceptions to the recommendation that vaccines should be administered simultaneously. In persons with anatomic or functional asplenia and/or HIV infection, quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4)-D (MenACWY-D, Menactra) and pneumococcal conjugate vaccine (PCV)13 (PCV13, Prevnar 13) should not be administered simultaneously (27). This is based on immunogenicity studies that showed reduced antibody concentrations for 3 serotypes of pneumococcus (subtypes 4, 6B, and 18C) when PCV7 was administered simultaneously with MenACWY-D. For persons with anatomic or functional asplenia and/or HIV, PCV13 should be administered first and MenACWY-D 4 weeks later."

La référence citée provient de cet <u>énoncé</u> qui date de 2011 :

"Immune responses to childhood vaccines recommended by ACIP at age 12 months, administered concomitantly with MenACWY-D, were evaluated in a separate randomized, multicenter, U.S. trial. After coadministration of MenACWY-D and PCV7, lower geometric mean concentrations (GMCs) of antipneumococcal immunoglobulin G (IgG) were observed compared with corresponding IgG GMCs when PCV7 was administered without MenACWY-D. The noninferiority criteria (twofold differences in IgG GMCs) for the prespecified pneumococcal endpoints were not met for serotypes 4, 6B, and 18C (3). However, the IgG antibody responses to the seven pneumococcal vaccine serotypes were still robust. For an individual, the clinical relevance of decreased pneumococcal antibody responses to three of seven vaccine serotypes is not known. No data are available on the immune responses to coadministered MenACWY-D and a CRM197-based 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)."

Selon notre compréhension, pour les personnes aspléniques ou celles vivant avec le VIH, l'ACIP recommande d'administrer un vaccin conjugué contre le pneumocoque en premier et de respecter un intervalle de 4 semaines avant d'administrer un vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque, en se basant sur des données d'immunogénicité.

Actuellement dans le PIQ, il n'y a pas d'intervalle à respecter entre les vaccins conjugués contre le méningocoque et contre le pneumocoque. Un changement dans la conduite complexifierait le travail des vaccinateurs et retarderait la protection de ces clientèles contre les infections invasives à méningocoque.

QUESTION

Le CIQ est-il d'accord pour ne pas recommander d'intervalle entre les vaccins conjugués contre le méningocoque et le pneumocoque?

RÉPONSE

L'énoncé de l'ACIP dans *General Best Practice Guidelines for Immunization* (1) fait référence à la « partie B » de l'étude d'immunogénicité et de sécurité de Pina *et coll*. (2) sur le vaccin méningococcique conjugué avec l'anatoxine diphtérique (Men-ACWY-D). Elle a été réalisée chez 1 956 enfants de moins de 2 ans en bonne santé et n'évaluait pas spécifiquement la réponse immunitaire chez les enfants aspléniques ou vivant avec le VIH. L'étude a notamment évalué la réponse immunitaire induite par le vaccin RRO-Var, les vaccins RRO-Var+Hib et le vaccin VPC-7 lorsqu'ils étaient administrés de façon concomitante avec le vaccin Men-ACWY-D. Les groupes étaient randomisés en fonction des vaccins reçus. À la première visite, les groupes 1 à 3 recevaient le vaccin Men-ACYW-D à 9 mois. À la deuxième visite, à 12 mois, le groupe 1 recevait le vaccin Men-ACYW-D seul, le groupe 2 recevait les vaccins Men-ACWY-D+RRO-Var, le groupe 2A les vaccins Men-ACWY-D + RRO-Var+Hib et le groupe 3 les vaccins MenACWY-D+VPC-7. Le groupe 4 recevait seulement à 12 mois les vaccins RRO-Var+ VPC-7 et le groupe 4A recevait à 12 mois seulement les vaccins RRO-Var+VPC7+Hib.

Les concentrations moyennes géométriques (CMG) d'anticorps pour chacun des sérotypes inclus dans le VPC-7 ont été mesurées selon l'administration concomitante avec le vaccin RRO-Var ou le Men-ACWY-D. Des ratios de CMG ont été calculés pour comparer les CMG lorsque le VPC-7 était administré avec le RRO-Var versus avec le Men-ACWY-D. Les ratios obtenus variaient entre 1,25 et 1,99, signifiant que les CMG pour les différents sérotypes du VPC-7 étaient un peu plus élevés lorsque le VPC-7 était coadministré avec le RRO-Var plutôt qu'avec le Men-ACWY-D. Les ratios pour les sérotypes 4, 6B et 18 C croisaient l'intervalle de confiance à 95 % du seuil de non-infériorité établi de 2.

Le non-respect du seuil préétabli de non-infériorité pour 3 sérotypes du VPC-7 doit être mis en perspective. Il s'appliquait seulement à des enfants en bonne santé de moins de deux ans et avec des combinaisons de vaccin spécifiques. Il concernait aussi seulement le vaccin méningococcique conjugué à l'anatoxine diphtérique (et non à la CRM197 ou à l'anatoxine tétanique) et le vaccin VPC-7 qui n'est plus utilisé depuis 2011. Finalement, il est attendu que ces résultats aient une signification clinique limitée puisque plus de 98 % des enfants avaient des titres d'anticorps protecteurs (concentrations d'anticorps $IgG \ge 0.35 \ \mu g/mL$ ou titres d'anticorps fonctionnels obtenus par test multiplex d'opsonophagocytose $\ge 1:8$) pour tous les sérotypes inclus dans le VPC-7. Peu importe la combinaison de vaccins, la réponse immunitaire était jugée robuste.

Par ailleurs, dans d'autres juridictions comme l'Australie (3-4), le Royaume-Uni (5-6) et le Canada (7-8-9), il n'y a pas de recommandation particulière dans les guides d'immunisation concernant un délai entre un vaccin conjugué quadrivalent contre le méningocoque et un vaccin antipneumococcique conjugué.

Dans le contexte où les personnes ayant une asplénie ou vivant avec le VIH sont plus à risque d'infection invasive à pneumocoque et à méningocoque, l'immunisation de ces personnes à risque élevé ne devrait pas être retardée, surtout si cela résulte en une occasion manquée de vaccination.

À la lumière de ces considérations, le CIQ recommande de ne pas mettre d'exception concernant l'administration simultanée du vaccin Men-ACWY-D et un vaccin antipneumococcique conjugué. Ces deux vaccins pourraient être coadministrés ou administrés avec un intervalle inférieur à quatre semaines, comme pour les autres vaccins inactivés.

RÉFÉRENCES

- ACIP Timing and Spacing Guidelines for Immunization | CDC. (2023, 19 septembre). https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html
- Pina, L. M., Bassily, E., Machmer, A., Hou, V. et Reinhardt, A. (2012). Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers: Three Multicenter Phase III Studies. The Pediatric Infectious Disease Journal, 31(11). https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2012/1100 O/safety and immunogenicity of a quadrivalent. 20.aspx
- Department of Health and Aged Care, Australian Government. (2023). Meningococcal disease. (2023). https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-disease/meningococcal-disease
- 4. Department of Health and Aged Care, Australian Government. (2023). Australian Immunisation Handbook: Pneumococcal disease.

 https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-disease/pneumococcal-disease
- 5. UK Health Security Agency. (2022).

 Meningococcal: the green book, chapter 22.

 https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-the-green-book-chapter-22
- 6. UK Health Security Agency. (2023).

 Pneumococcal: the green book, chapter 2.

 https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25

- 7. Comité consultatif national de l'immunisation. (2015). Mise à jour sur l'utilisation des vaccins quadrivalents contre le méningocoque au Canada. Agence de la santé publique du Canada. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/update-quadrivalent-meningococcal-vaccines-available-canada-fra.pdf
- 8. Gouvernement du Canada. (2020). Vaccins contre le méningocoque : Guide canadien d'immunisation. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-13-vaccin-contre-meningocoque.html
- 9. Gouvernement du Canada. (2023). Immunisation des sujets immunodéprimés: Guide canadien d'immunisation. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-3-vaccination-populations-particulieres/page-8-immunisation-sujets-immunodeprimes.html

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

Philippe De Wals

Rodica Gilca

Marilou Kiely

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michael 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

Alain Jutras

Représentant des directeurs de vaccination

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

Annie Payette

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage

Ministère de la Santé et des Services sociaux

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

Brigitte Paquette

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Judith Fafard

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

Institut national de santé publique du Québec

Avis sur l'intervalle entre les vaccins conjugués contre le méningocoque et le pneumocoque pour les personnes aspléniques ou celles vivant avec le VIH

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec Nicholas Brousseau, médecin-conseil Laurence Pothier, conseillère en soins infirmiers Direction des risques biologiques

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.

SOUS LA COORDINATION DE

Brigitte Paquette, cheffe d'unité scientifique Direction des risques biologiques

MISE EN PAGE

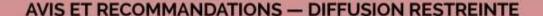
Marie-France Richard, agente administrative Direction des risques biologiques

Ce document est pour une diffusion restreinte et ne peut être retransmis à quiconque en dehors des personnes pour qui il a été produit.



Vaccination contre le pneumocoque chez les **personnes en situation d'itinérance ou qui** consomment de manière régulière des drogues dures par inhalation ou par injection

AVIS SCIENTIFIQUE - COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC



JUJII L FT 2024

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 dans sa mission de santé publique.
L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie-James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

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.

Cet avis scientifique présente les recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) relatives à la vaccination contre le pneumocoque chez les personnes en situation d'itinérance ou qui consomment de manière régulière des drogues dures par inhalation ou par injection.

Il a été élaboré à la suite d'une question de la Direction de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses (DPCMI) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et ne peut être retransmis à quiconque.



Contexte

Actuellement, le *Protocole d'immunisation du Québec* (PIQ) mentionne deux conditions de vie associées à un risque accru d'infection pneumococcique qui justifient une vaccination avec le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque :

- Itinérance (sans-abri);
- 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.

Ces deux conditions de vie ne sont pas mutuellement exclusives et elles sont souvent associées à la présence d'autres facteurs de risque d'infection respiratoire, virale ou bactérienne, tels que tabagisme, consommation d'alcool, mauvaise nutrition, promiscuité dans des refuges et infection par le VIH.

Par ailleurs, les personnes qui ont un risque très élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) (ex. asplénie et immunosuppression) peuvent recevoir gratuitement le vaccin conjugué contre le pneumocoque 20-valent (VPC-20).

Question reçue

Serait-il indiqué d'offrir gratuitement le VPC-20 aux personnes en situation d'itinérance et à celles qui consomment de manière régulière des drogues dures par inhalation ou par injection avec une détérioration de leur état de santé ou avec des conditions de vie précaires?

RÉPONSE

L'itinérance est associée à un risque très élevé d'IIP tel qu'illustré dans 3 études. Dans une première étude réalisée à Calgary, l'incidence des pneumonies pneumococciques était de 266,7 chez les personnes en situation d'itinérance et de 9,7/100 000 dans la population générale, un risque relatif de 27 (Shariatzadeh et coll., 2005). Dans une autre étude en Ontario, 69 cas d'IIP ont été dénombrés chez des personnes en situation d'itinérance, pour un taux estimé à 273/100 000 personnes-années, alors que l'incidence dans la population générale était de 9/100 000 personnes-années, ce qui correspond à un risque relatif de 30 (Plevneski et coll., 2009). À Anchorage, Alaska, une analyse de 541 cas d'IIP rapportés chez des adultes entre 2002 et 2005 a révélé que 84 d'entre eux (16 %) étaient survenus chez des personnes sans domicile fixe, et le risque relatif associé à cette condition de vie avait été estimé à 36 (Mosites et coll., 2020).

Par comparaison, le risque relatif d'IIP associé à une asplénie varie entre 14 et 37 selon les études (Kang et coll., 2020). Les risques relatifs d'infection invasive à pneumocoque associés au diabète et aux maladies cardiaques et respiratoires chroniques chez les adultes sont plus faibles et se situent entre 2 et 8 selon les études (Torres et coll., 2015). L'itinérance se classe donc comme une condition associée à un risque très élevé d'infection invasive à pneumocoque, au même niveau que l'asplénie.

Dans une revue systématique, les sérotypes qui se retrouvent les plus fréquemment parmi les cas d'IIP chez des personnes en situation d'itinérance ou pour les éclosions dans ce type de population étaient les suivants : 1, 3, 4, 5, 7F, 8, 9N, 12F, 16F, 20, 22F et 31. Trois de ces sérotypes sont couverts par le VPC20 et non le V116 (1, 4, 5) (Tyrell et coll., 2021). Cinq se retrouvent dans les 2 vaccins (3, 7F, 22F, 8, 12F). Cinq sont couverts par le V116 mais non par le VPC20 (9N, 16F, 20, 31).

Au Québec, une augmentation de l'incidence de certains sérotypes qui se retrouvent chez les personnes en situation d'itinérance a été constatée. En 2020, 11 cas d'IIP causés par le sérotype 4 ont été rapportés dans le système de surveillance renforcé incluant tous les laboratoires de microbiologie de la province et 9 de ces 11 cas sont survenus chez des personnes âgées de 5 à 49 ans (Deceuninck et coll., 2022). En 2022, le nombre total de cas attribuables au sérotype 4 s'est élevé à 51, incluant 40 cas dans le groupe âgé de 5 à 64 ans (Deceuninck et coll., 2024). Pour le sérotype 9V, le nombre total de cas identifiés en 2020 était de 10, incluant 6 cas dans le groupe âgé de 5 à 64 ans (Deceuninck et coll., 2022). En 2022, le nombre total de cas causés par ce sérogroupe s'est élevé à 28, incluant 25 cas dans le groupe âgé de 5 à 64 ans (Deceuninck et coll., 2024). Ces augmentations chez de jeunes adultes pourraient bien se concentrer chez des personnes en itinérance et une investigation épidémiologique plus poussée serait certainement utile.

En conclusion, il serait pertinent de considérer les personnes en situation d'itinérance ou qui consomment de manière régulière des drogues dures avec une détérioration de leur état de santé, comme à risque très élevé d'IIP. Ce changement impliquerait d'offrir gratuitement le VPC-20 à ces personnes, comme pour les autres groupes à risque très élevé (ex. personnes immunodéprimées ou aspléniques). Appliquer une telle recommandation sur le terrain pose de nombreux défis et une discussion avec les autorités de santé publique des principales régions et municipalités concernées devrait avoir lieu pour évaluer l'acceptabilité d'une telle recommandation, mais aussi les meilleures stratégies pour rejoindre ce groupe de personnes particulièrement vulnérable.

RÉFÉRENCES

- Deceuninck et coll. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2020. Institut national de Santé publique du Québec, 2022. Disponible : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2869-programme-surveillance-pneumocoque-2020.pdf
- Deceuninck et coll. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2021-2022. Institut national de Santé publique du Québec, 2024. Disponible :
 - https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/2024-03/3461-surveillance-pneumocoque-2021-2022.pdf
- Kang JM, Kim EH, Ihn K, Jung I, Han M, Ahn JG. Risk of invasive pneumococcal disease in patients with asplenia/hyposplenism: A nationwide population-based study in Korea, 2009-2018. Int J Infect Dis. 2020 Sep.;98:486-493. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.013. Erratum in: Int J Infect Dis. 2020 Oct.;99:514.
- Mosites E, Zulz T, Bruden D, Nolen L, Frick A, Castrodale L, McLaughlin J, Van Beneden C, Hennessy TW, Bruce MG. Risk for Invasive Streptococcal Infections among Adults Experiencing Homelessness, Anchorage, Alaska, USA, 2002-2015. Emerg Infect Dis. 2019 Oct;25(10):1911–8. doi: 10.3201/eid2510.181408.

- Plevneski A, Svoboda T, Armstrong I, Tyrrell GJ, Miranda A, Green K, Low D, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Populationbased surveillance for invasive pneumococcal disease in homeless adults in Toronto. PLoS One. 2009 Sep. 29;4(9):e7255. doi: 10.1371/journal.pone.0007255.
- Shariatzadeh MR, Huang JQ, Tyrrell GJ, Johnson MM, Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia: a prospective study in Edmonton and neighboring municipalities. Medicine (Baltimore). 2005 May;84(3):147-161. doi: 10.1097/01.md.0000164302.03972.d7.
- Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. Thorax. 2015 Oct.;70(10):984-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206780.
- Tyrrell G, Lee C, Eurich D. Is there a need for pneumococcal vaccination programs for the homeless to prevent invasive pneumococcal disease? Expert Rev Vaccines. 2021 Sep.;20(9):1113-1121. doi: 10.1080/14760584.2021.1966301.

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

Philippe De Wals

Rodica Gilca

Marilou Kiely

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michael 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

Alain Jutras

Représentant des directeurs de vaccination

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

Annie Payette

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage

Ministère de la Santé et des Services sociaux

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

Brigitte Paquette

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Judith Fafard

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

Institut national de santé publique du Québec

Vaccination contre le pneumocoque chez les personnes en situation d'itinérance ou qui consomment de manière régulière des drogues dures par inhalation ou par injection

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec

Philippe De Wals, médecin spécialiste, Direction des risques biologiques

SOUS LA COORDINATION DE

Brigitte Paquette, cheffe d'unité scientifique Direction des risques biologiques

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique et les réviseurs 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-Cloé Lépine, agente administrative Direction du développement des individus et des communautés Ce document est pour une diffusion restreinte et ne peut être retransmis à quiconque en dehors des personnes pour qui il a été produit.



Innocuité de l'administration concomitante de nombreux vaccins chez les personnes âgées

AVIS SCIENTIFIQUE — COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS ET RECOMMANDATIONS — DIFFUSION RESTREINTE



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 dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie-James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

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.

FAITS SAILLANTS

- Les données dont nous disposons sur la co-administration de deux vaccins destinés aux adultes sont rassurantes tant d'un point de vue d'innocuité que d'immunogénicité. Toutefois, nous ne disposons pas de résultats d'essai portant sur la co-administration de deux vaccins contenant un même adjuvant de nouvelle génération ou la co-administration de trois vaccins ou plus.
- De façon générale, il est important de favoriser la coadministration des différents vaccins recommandés. Cette pratique est jugée efficace et sécuritaire et comprend plusieurs avantages par rapport à l'administration séparée des vaccins.
- Il y a tout intérêt à co-administrer les trois vaccins saisonniers (influenza, COVID-19 et virus respiratoire syncytial [VRS]) au moment opportun et cette pratique devrait être encouragée.
- Comme les vaccins non saisonniers (p. ex. pneumocoque, zona) n'ont pas à être administrés à un moment précis, il est proposé, dans la mesure du possible, de ne pas les co-administrer avec des vaccins saisonniers (influenza, COVID-19 et VRS). Les vaccins non saisonniers peuvent toutefois être co-administrés (p. ex. co-administration des vaccins contre le pneumocoque et le zona).



- Il est à noter que la co-administration de plusieurs vaccins saisonniers et non saisonniers ne doit pas être considérée comme une erreur d'administration ou une déviation, et toutes les doses administrées seront considérées valides.
- De nouvelles études sont attendues et les recommandations vaccinales concernant la coadministration pourront au besoin être ajustées.

QUESTIONS DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SERVICES SOCIAUX

À l'automne 2024, lors de la visite des cliniques mobiles de vaccination dans les CHSLD et les RPA, quatre vaccins, COVID-19, influenza, pneumocoque et zona pourraient être indiqués pour certains résidents. De plus, l'ajout du vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) est possible.

Dans l'avis du CIQ <u>Administration de doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 :</u> <u>recommandations pour l'automne 2023</u>, à la section Co-administration des vaccins contre la COVID-19 et contre la grippe, il est écrit qu'il n'y a pas d'évidence d'interférence entre la vaccination contre la COVID-19 et celle contre le pneumocoque ou le zona.

Dans l'avis du CIQ à venir, Utilisation du vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les personnes âgées de 60 ans et plus dans le Programme québécois d'immunisation, des données permettent la co-administration des vaccins contre le VRS et contre l'influenza et il est fait mention de l'administration saisonnière de trois vaccins en même temps (influenza, COVID-19 et VRS).

Par ailleurs, dans la section <u>Intervalles entre des vaccins différents (incluant le test cutané à la tuberculine</u> du *Protocole d'immunisation du Québec*, il est écrit : « Un vaccin inactivé peut être administré en même temps qu'un autre vaccin inactivé ou qu'un vaccin vivant atténué ou n'importe quand avant ou après. »

La direction des opérations de vaccination et de dépistage (DOVD) a demandé à la DPCMI s'il y avait un enjeu clinique à co-administrer le vaccin contre le VRS avec ces quatre autres vaccins, notamment celui contre le pneumocoque (Pneu-P-23).

QUESTIONS

- Question 1 : Est-ce que la co-administration des vaccins contre la COVID-19, l'influenza, le pneumocoque, le zona et le VRS pose un enjeu d'innocuité? Si oui, quels vaccins seraient à donner en priorité (VRS ou pneumocoque)?
- Question 2 : Si les vaccins contre le VRS et contre le pneumocoque ne sont pas donnés simultanément, quel serait l'intervalle à respecter entre ces deux vaccins? Est-ce que l'intervalle serait le même si un ou l'autre est donné en premier?

RÉPONSE DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Les vaccins pouvant être utilisés en co-administration

Le tableau 1 indique les vaccins qui pourraient faire l'objet de co-administrations chez les adultes. Le vaccin influenza à virus vivant atténué n'est pas indiqué pour les personnes âgées de 60 ans et plus et celles âgées de 18 à 59 ans ayant une comorbidité augmentant le risque de complications (1).

Tableau 1 Vaccins pouvant faire l'objet de co-administrations chez des adultes

Maladie	Nombre de doses	Type de vaccin
Grippe* (saisonnier)	1 dose chaque automne	 Vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à base d'œufs, à dose standard (VII4-DS) Afluria^{MD} Tetra, Seqirus Flulaval^{MD} Tetra, GSK Fluzone^{MD} Quadrivalent, Sanofi Pasteur Influvac^{MD} Tetra, BGP Pharma ULC Vaccin inactivé contre l'influenza quadrivalent à dose standard à base de cultures cellulaires mammaliennes (VII-cc) Flucelvax^{MD} Quad, Seqirus Vaccin inactivé trivalent contre l'influenza avec adjuvant MF59 (VII-Adj) Fluad^{MD}, Seqirus Vaccin inactivé contre l'influenza à haute dose (VII-HD) Fluzone^{MD}, Haute dose Quadrivalent (60 μg HA par souche), Sanofi Pasteur Vaccin antigrippal quadrivalent recombinant (VAR) Supemtek^{MD}, Sanofi Pasteur
Infection à pneumocoque (non saisonnier)	1 seule dose dans la plupart des situations	Vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (Pneu-P-23) • PNEUMOVAX® 23 ^{MD} , Merck Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent avec la protéine diphtérique CRM ₁₉₇ (Pneu-C-13) • PREVNAR 13 ^{MD} , Pfizer Vaccin pneumococcique conjugué 15-valent avec la protéine CRM ₁₉₇ adsorbé (Pneu-C-15) • VAXNEUVANCE ^{MD} , Merck Vaccin pneumococcique conjugué 20-valent avec la protéine diphtérique CRM ₁₉₇ (Pneu-C-20) • PREVNAR 20 ^{MD} , Pfizer Vaccin pneumococcique conjugué 21-valent avec la protéine CRM ₁₉₇ (Pneu-C-21) • V116, Merck (pourrait être autorisé prochainement)
Zona (non saisonnier)	2 doses	SHINGRIX ^{MD} (vaccin recombinant contre le zona, avec AS01B comme adjuvant), GSK (VRZ)
Infection à VRS (saisonnier)	1 seule dose pour le moment	 AREXVY^{MD} (recombinant, vaccin avec adjuvant AS01E), GSK ABRYSVO^{MD} (vaccin à sous-unité de protéine F en conformation préfusion), Pfizer

Maladie	Nombre de doses	Type de vaccin
COVID-19 (saisonnier)	1 dose à l'automne (et au printemps pour certains groupes) La composition de ces vaccins pourrait changer en cours d'année	 Comirnaty^{MD} Omicron XBB 1.5 (30 mcg d'ARNm codant pour la protéine de spicule du sous-variant d'Omicron XBB.1.5), Pfizer-BioNTech Spikevax^{MD} XBB.1.5 (50 mcg d'ARNm codant pour la protéine de spicule du variant SRAS-CoV-2 XBB.1.5), Moderna Nuvaxovid^{MD} XBB.1.5 (5 mcg de protéine de spicule XBB.1.5 recombinante et prémélangée avec l'adjuvant Matrix-M), Novavax

^{*} Les vaccins influenza trivalents à dose standard ne sont pas inclus dans le tableau.

Réactogénicité

Quatre des vaccins destinés aux adultes qui pourraient faire l'objet de co-administrations contiennent un adjuvant.

Le Fluad MD (Seqirus) est un vaccin antigrippal inactivé qui, dans sa formulation pour adultes, est autorisé pour l'immunisation des personnes âgées de 65 ans et plus (2). Chaque dose de 0,5 ml contient 15 mcg d'antigènes de surface (hémagglutinine) du virus de l'influenza de chacune des trois souches virales A/H1N1, A/H3N2 et B, ainsi que l'adjuvant MF59C.1 contenant 9,75 mg de squalène.

Le Nuvaxovid^{MD} (Novavax) est un vaccin contre la COVID-19 qui contient 5 mcg de protéine de spicule recombinante du SRAS-CoV-2 avec un adjuvant Matrix-M (fraction A et fraction C de saponines de *Quillaja saponaria*) dosé à 50 mcg (3). Il est actuellement autorisé pour l'immunisation des personnes âgées de 12 ans et plus. Comme tous les vaccins COVID-19, la composition de ce vaccin peut être adaptée aux virus circulants.

L'Arexvy^{MD} (GSK) est un vaccin recombinant contre le VRS autorisé pour usage chez les personnes âgées de 60 ans et plus (4). Chaque dose de 0,5 ml contient 120 microgrammes de la glycoprotéine F du virus respiratoire syncytial PreF3 (RSVPreF3) avec pour adjuvant l'ASO1 de GlaxoSmithKline qui est composé de la fraction 21 d'un extrait de *Quillaja saponaria Molina* (QS-21) (25 microgrammes) et de 3-O-désacyl-4'— monophosphoryl lipide A (MPL) dérivé de *Salmonella minnesota* (25 mcg).

Le Shingrix^{MD} (GSK) est un vaccin recombinant contre le zona avec l'adjuvant AS01B (5). Ce vaccin est autorisé pour l'immunisation (2 doses) des personnes âgées de 50 ans et plus et celles de 18 ans et plus ayant une immunodépression. Chaque dose contient 50 mcg de la glycoprotéine E (gE) du virus varicelle-zona, ainsi que l'AS01B composé de la fraction 21 d'extrait de *Quillaja saponaria Molina* (QS-21) (50 mcg) et de 3-O-désacyl-4'— monophosphoryl lipide A (MPL) dérivé de *Salmonella minnesota* (50 mcg) combinés avec de la dioléoyl phosphatidylcholine (DOPC) (1 mg) et du cholestérol (0,25 mg).

Les vaccins qui contiennent des adjuvants, notamment des émulsions huileuses comme le MF59 ou des liposomes comme le AS01, ont tendance à générer plus d'effets indésirables locaux et systémiques que les vaccins ne contenant pas de tels adjuvants (6, 7). Les résultats des études portant sur l'innocuité de la co-administration d'un vaccin contenant un adjuvant de nouvelle génération avec un autre vaccin ne contenant pas un tel adjuvant sont rassurants. Ainsi, le Shingrix a fait l'objet d'essais cliniques impliquant une co-administration avec un vaccin influenza inactivé ne comportant pas

d'adjuvant, le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent, le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, un vaccin COVID-19 à ARN messager et le dcaT sans que des enjeux d'innocuité ne soient rapportés (8).

La seule étude à ce jour portant sur la co-administration de deux vaccins adjuvantés est l'essai associant le vaccin VRS AREXVY adjuvanté avec du AS01 et le vaccin influenza inactivé quadrivalent Fluad adjuvanté avec du MF59 (9). Il s'est avéré que les réactions locales et systémiques lors de la co-administration ont été légèrement plus fréquentes que lors de l'administration séparée des deux vaccins. Il faut noter que la co-administration limite le nombre de visites requises. De plus, une administration en deux visites distinctes pourrait provoquer des réactions locales et systémiques lors de chacune des visites. Ainsi, la co-administration peut globalement limiter la fréquence de ces réactions.

Une étude est en cours pour comparer les réactions indésirables lors d'une co-administration du Shingrix avec le Fluad ou d'une co-administration du Shingrix avec le vaccin influenza inactivé Fluzone à haute dose (10).

Réactions anaphylactiques et maladies auto-immunes

Les réactions allergiques graves comme l'anaphylaxie peuvent survenir avec n'importe quel vaccin mais elles sont rares, avec une fréquence de l'ordre de 1 cas par million de doses (11). Par ailleurs, certains vaccins ont été associés à un risque de maladie auto-immune incluant le syndrome de Guillain-Barré. Ainsi, le risque de survenue d'un syndrome de Guillain-Barré à la suite de l'administration d'un vaccin contre l'influenza ou contre le zona serait de l'ordre de 1 à 3 cas par million de doses (12, 13). Puisqu'une infection par l'influenza ou un épisode de zona sont eux-mêmes associés à un risque de Guillain-Barré, de l'ordre de 17 cas par million d'infections pour l'influenza, par exemple, il est généralement admis que la vaccination peut globalement aider à diminuer l'incidence du Guillain-Barré.

Un antécédent de réaction allergique grave ou de maladie auto-immune post-vaccinale peut être une contre-indication à une revaccination avec le même produit. En cas de co-administration, l'évaluation de la causalité peut être plus difficile.

Immunogénicité

La co-administration de différents vaccins peut diminuer les réponses observées au niveau sérologique, n'avoir aucun impact ou les augmenter et cela varie selon les différentes combinaisons (14). Lorsqu'une diminution de la concentration en anticorps ou de la fréquence des séroconversions est observée dans les essais cliniques, ces diminutions sont généralement modestes et les critères de non-infériorité sont respectés dans la plupart des comparaisons. Il faut toutefois souligner qu'en pratique les essais cliniques réalisés portent sur la co-administration de 2 vaccins et non de 3, 4 ou 5 vaccins. Par ailleurs, les critères de non-infériorité qui sont utilisés pour comparer les résultats d'une administration séparée ou d'une co-administration sont assez permissifs (des diminutions des titres en anticorps allant jusque 40 % pouvant être tolérées dans certains cas) et les études incluent rarement des personnes très âgées ayant une immunosénescence ou des personnes

souffrant d'un déficit immunitaire ou ayant une immunosuppression. Dans beaucoup d'essais comparant une co-administration avec une administration séparée, l'intervalle utilisé pour l'administration séparée était de 1 mois.

La co-administration de différents vaccins influenza et différents vaccins COVID-19 a fait l'objet de nombreuses études et a été pratiquée à grande échelle dans le passé (15). De manière générale, les réponses immunitaires sont légèrement inférieures lors de co-administrations, avec une hausse modérée de la fréquence des réactions secondaires locales et générales, sans gravité toutefois.

L'expérience avec les vaccins VRS est plus limitée. Les résultats d'un essai randomisé associant le vaccin Abrysvo (non adjuvanté) et le vaccin influenza Fluad quadrivalent (adjuvanté MF59) ont montré que les ratios des titres co-administration/administration séparée variaient entre 0,77 et 0,90 pour les différentes composantes des deux vaccins, les critères de non-infériorité étant toutefois respectés (16). Dans une série de 3 essais, le vaccin VRS adjuvanté (AS01) AREXVY a été co-administré avec un vaccin influenza inactivé quadrivalent non adjuvanté à dose standard, un vaccin influenza inactivé quadrivalent adjuvanté (MF59) (9, 17). De façon analogue au vaccin Abrysvo, les ratios des titres co-administration/administration variaient entre 0,76 et 1,09 pour les différentes composantes des vaccins étudiés. Les critères de non-infériorité ont été respectés pour toutes les comparaisons (17).

Concernant les vaccins contre le pneumocoque, nous savons que l'augmentation progressive du nombre de sérotypes inclus dans les vaccins conjugués s'est traduite par une diminution des réponses en anticorps sériques protecteurs (18). Les vaccins antipneumococciques qui comportent un nombre élevé de composantes sont aussi susceptibles de subir une diminution de la réponse immunitaire pour certaines des composantes lors de co-administration. Dans un essai portant sur la co-administration du vaccin pneumococcique 20-valent avec le vaccin COVID-19 à ARNm Comirnaty, une diminution de l'activité opsonophagocytaire (OPA) contre une majorité des sérotypes pneumococciques a été observée, tout en respectant le critère de non-infériorité (ratios des titres allant de 0,77 à 1,11) (19). La co-administration du vaccin pneumococcique 21-valent V116 avec un vaccin influenza inactivé quadrivalent à dose standard s'est traduite par une diminution de tous les titres OPA moyens et le critère de non-infériorité n'a pas été respecté pour le sérotype 23B (ratios des titres allant de 0,56 à 0,84) (20). Dans un autre essai, le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent a été co-administré avec le vaccin zona adjuvanté (ASO1) Shingrix sans diminution des réponses pour les 23 sérotypes du pneumocoque et ni pour celle de la composante zona (21).

En utilisant les données des essais cliniques comparant les titres OPA géométriques moyens obtenus avec le VPC13 ou le VPC15 chez des adultes et la comparaison des titres obtenus avec le VPC15 isolé ou le VPC15 co-administré avec un vaccin influenza inactivé à dose standard chez des adultes, on peut voir une diminution de la moyenne des titres de 18 % pour les 13 sérotypes communs en passant du VPC13 isolé au VPC15 co-administré (22, 23). Les mêmes comparaisons faites pour le VPC20 aboutissent à une diminution des titres de 28 % pour les 13 sérotypes communs en passant du VPC13 isolé au VPC20 co-administré (24, 25). Il est possible que l'interférence négative observée lors de la co-administration d'un vaccin pneumococcique conjugué avec un vaccin influenza augmente si un troisième ou un quatrième vaccin est co-administré, mais aucune donnée n'est disponible pour la quantifier.

La signification clinique d'une diminution des titres en anticorps des vaccins pneumococciques conjugués que l'on peut observer lors de l'adoption d'un vaccin moins immunogène, lors d'une diminution du nombre de doses (c.-à-d. 3 + 1 à 2 + 1) ou lors d'une co-administration est une question importante. Dans un essai randomisé de phase 3, les titres moyens géométriques OPA étaient globalement 14 % moins élevés avec 3 + 1 doses de VPC13 par rapport à 3 + 1 doses de VPC7 pour les sérotypes communs (26). Dans une étude réalisée en Allemagne où un calendrier comportant 3 +1 doses est recommandé, la protection observée après la dose de rappel du VPC7 contre les IIP causées par les sérotypes vaccinaux incluant le 6 A était de 95 % (IC95 % : 57 à 100), alors que la protection observée après la dose de rappel du VPC13 contre les IIP causées par les sérotypes partagés avec le VPC7 était de 83 % (IC95 % : -240 à 100). Dans une autre étude utilisant le devis de cohorte indirecte en Angleterre, la protection conférée par 2 +1 doses de VPC7 contre les IIP attribuables aux sérotypes vaccinaux fut de 90,0 % (IC95 % : 75,3 à 90,0) alors que la protection contre les IIP causées par les sérotypes partagés avec le VPC7 fut de 81,2 % (IC95 % : -6,0 à 96,7) (27). Il est à noter que dans ces deux études, le VPC13 a été utilisé après le VPC7 dans un contexte épidémiologique différent et les intervalles de confiance de certains estimés sont très larges. Ces résultats suggèrent toutefois qu'une diminution modérée des titres en anticorps sériques pourrait se traduire par une perte de protection.

Faisabilité et acceptabilité

La co-administration de différents vaccins lors d'une même séance présente des avantages importants en termes de faisabilité, d'économie de temps et d'amélioration de la couverture vaccinale. Par contre, l'acceptabilité chez les récipiendaires pourrait diminuer avec le nombre de doses co-administrées, trois à quatre injections étant souvent une limite mentionnée.

Recommandations et réponses aux questions

De façon générale, il est important de favoriser la co-administration des différents vaccins requis. Cette pratique est jugée efficace, sécuritaire et comprend plusieurs avantages par rapport à l'administration séparée des vaccins (réduction globale des manifestations cliniques inhabituelles, augmentation des couvertures vaccinales, simplicité, etc.). Certaines nuances sont toutefois proposées ci-bas, dans le contexte d'un nombre élevé de vaccins potentiellement requis à l'automne prochain, d'un nombre limité d'études de co-administration pour certains produits nouvellement autorisés et de l'absence d'étude sur la co-administration de trois vaccins ou plus.

Il y a tout intérêt à co-administrer les trois vaccins saisonniers (influenza, COVID-19 et VRS) au moment opportun et cela devrait être encouragé. L'utilisation préférentielle du vaccin influenza inactivé adjuvanté ou de celui à haute dose pour les personnes vulnérables pourrait atténuer l'effet d'une diminution de la réponse immunitaire pouvant résulter d'une co-administration.

Comme les vaccins non-saisonniers (zona et pneumocoque) n'ont pas à être administrés à un moment précis, il serait préférable, dans la mesure du possible, de ne pas les co-administrer avec les vaccins

saisonniers (influenza, COVID-19 et VRS) afin d'optimiser les réponses immunitaires à toutes les composantes, celles des vaccins pneumococciques en particulier. Un vaccin pneumococcique peut être co-administré avec d'autres vaccins non saisonniers, incluant le Shingrix^{MD}.

Il est à noter que la co-administration de plusieurs vaccins saisonniers et non saisonniers ne doit pas être considérée comme une erreur d'administration ou une déviation, et toutes les doses administrées seront considérées valides.

Par ailleurs, il ne faut jamais retarder l'administration d'un vaccin non saisonnier qui requiert une administration urgente (p. ex. prophylaxie antitétanique dans le traitement d'une plaie).

Ces recommandations sont émises dans un contexte où un nombre limité d'études se sont penchées sur la co-administration de plusieurs vaccins destinés aux adultes. Les résultats de nouvelles études sont attendus sous peu et d'autres sont à prévoir. De ce fait, les recommandations vaccinales concernant la co-administration pourront au besoin être ajustées par la suite.

RÉFÉRENCES

- Agence de santé publique du Canada. Gouvernement du Canada. 2023. Vaccins antigrippaux: Guide canadien d'immunisation — Partie 4. Agents immunisants. Disponible: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-10-vaccin-antigrippal.html
- Seqirus UK Limited. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament pour le patient FLUAD® Pédiatrique et FLUAD® (Vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, contenant l'adjuvant MF59C.1) Suspension stérile pour intramusculaire injection Agent immunisant actif pour la prévention de l'influenza [Internet]. Maidenhead, UK: Seqirus Canada Inc; p. 35. Report No.: 254096. Disponible: https://www.cslseqirus.ca/-/media/seqirus-canada/docs-fr/2021-fluad-monographie-de-produit.pdf
- Novavax Inc. Monographie de produit incluant les renseignements sur le médicament pour le patient NUVAXOVIDMC - Vaccin contre la COVID-19 (protéine recombinante, avec adjuvant) Suspension pour injection intramusculaire Flacon multidose, 5 mcg/0,5 mL (par dose) (contient 5 ou 10 doses de 0,5 mL) Agent d'immunisation active [Internet]. Gaithersburg, Maryland: Innomar Strategies Inc.; p. 40. Report No.: 275840. Disponible: https://covidvaccine.canada.ca/info/pdf/nuvaxovid-pm-fr.pdf
- 4. GlaxoSmithKline. Monographie avec renseignements destinés aux patients AREXVY Vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) [recombinant, avec AS01E comme adjuvant] 120 microgrammes de glycoprotéine F du virus respiratoire syncytial (RSVPreF3) Poudre lyophilisée et suspension pour reconstitution Suspension reconstituée pour injection intramusculaire Agent d'immunisation active [Internet]. Missisauga, Ontario; p. 24. Report No.: 269021. Disponible: https://ca.gsk.com/media/6989/arexvy.pdf

- GlaxoSmithKline. Monographie de produit avec renseignements destinés aux patients SHINGRIX Vaccin contre le zona (non vivant, recombinant, avec AS01B comme adjuvant) Suspension pour injection Agent d'immunisation active [Internet]. Missisauga, Ontario; p. 32. Report No.: 229162. Disponible: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00057191.PDF
- Verma SK, Mahajan P, Singh NK, Gupta A, Aggarwal R, Rappuoli R, et al. New-age vaccine adjuvants, their development, and future perspective. Front Immunol. 2023;14:1043109. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC998920/
- 7. Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. NPJ Vaccines. 2019;4:39. https://www.nature.com/articles/s41541-019-0132-6
- Ali SO, Dessart C, Parikh R. Co-administration of the adjuvanted recombinant zoster vaccine with other adult vaccines: An overview. Vaccine.
 mars 2024;42(8):2026-35. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38423814/#:~:text=Conclusions%3A%20Co%2Dadministration%20of%20RZV,vaccines%20to%20improve%20vaccination%20coverage
- Friedland L. GSK's RSVPreF3 OA Vaccine (AREXVY) [Internet]. Power point présenté à : ACIP; 2023 juin 21. Disponible : https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/03-RSV-Adults-Friedland-508.pdf
- 10. Duke University. ClinicalTrials.gov. Simultaneous RZV and allV4 Vaccination. Disponible: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05007041
- 11. Agence de santé publique du Canada.
 Gouvernement du Canada. 2023. Vaccins
 antigrippaux: Guide canadien d'immunisation —
 Partie 2. La sécurité des vaccins Anaphylaxie et
 autres réactions aiguës après la vacciation.
 Disponible: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-2-innocuite-vaccins-effets-secondaires-suivant-immunisation.html

- Goud R, Lufkin B, Duffy J, Whitaker B, Wong HL, Liao J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. JAMA Intern Med. 1er déc 2021;181 (12):1623-30. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34724025/
- Olivieri B, Betterle C, Zanoni G. Vaccinations and Autoimmune Diseases. Vaccines. 22 juill. 2021;9 (8):815. https://www.mdpi.com/2076-393X/9/8/815
- 14. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine recommendations and Guidelines of the ACIP. Timing and spacing of immunobiologics general best practice guidelines for immunization. Disponible: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html
- 15. Agence de la santé publique du Canada. Directives sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 à l'automne 2024. [Cat. N°: HP5-159/1-2024F-PDF]. Ottawa (Ontario) : Agence de la santé publique du Canada = Public Health Agency of Canada; 2024. 26 p. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-guidance-covid-19-vaccines-fall-2024/ccni-declaration-2024-05-03.pdf
- Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered With Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 mai 2024;78 (5):1360-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37992000/
- Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO et al. Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Coadministered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 8 janv. 2024;ciad786. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38189778/

- De Wals P. PCV13, PCV15 or PCV20: Which vaccine is best for children in terms of immunogenicity? Can Commun Dis Rep Releve Mal Transm Au Can. 1 janv 2024;50(1-2):35-9. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2024-50/issue-1-2-january-february-2024/ccdrv50i12a04-eng.pdf
- Fitz-Patrick D, Young M, Yacisin K, McElwee K, Belanger T, Belanger K et al. Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years old. Vaccine. 23 juin 2023;41 (28):4190-8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1 0165018/
- 20. Omole T et al. A phase 3 randomized study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of V116, an investigational adult-specific pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in adults ≥50 years (STRIDE-5). Poster presented at ISPPD-13; Cape Town, South Africa; March 17-20, 2024. Disponible: https://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2024/05/21-Michelle-Adjaye-Levy.pdf
- 21. Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC *et al.* Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥50 years of age: A randomized trial. Vaccine. 5 juill. 2018;36(29):4278-86.
- 22. 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.
 3 janv. 2022;40(1):162-72.

 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21010975?via%3Dihub

- 23. 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). Hum Vaccines Immunother. 31 déc. 2022;18(1):1-14. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8 920144/
- 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. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 31 août 2022;75 (3):390-8. https://academic.oup.com/cid/article/75/3/390/6481672
- 25. Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY *et al.* Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. Vaccine. 24 mars 2023;41(13):2137-46. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22014591

- 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. Sept. 2010;126 (3):e493-505. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20732948/
- Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. Vaccine. 26 juill. 2019;37 (32):4491-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272872/

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

Philippe De Wals

Rodica Gilca

Marilou Kiely

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michael Desjardins

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg

Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, Présidente

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Louis Marois, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec, Université Laval

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

Alain Jutras

Représentant des directeurs de vaccination,

Monique Landry

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

Benoît Morin

Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Annie Payette

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage

Ministère de la Santé et des Services sociaux

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

Stéphanie Dion

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage,

Ministère de la Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Brigitte Paquette

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Judith Fafard

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

Institut national de santé publique du Québec

Innocuité de **l'administration** concomitante de nombreux vaccins chez les personnes âgées

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec

Philippe De Wals, médecin-conseil Direction des risques biologiques

SOUS LA COORDINATION DE

Brigitte Paquette, cheffe d'unité scientifique Direction des risques biologiques

Les auteurs ainsi que les membres du comité scientifique et réviseurs ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts. Les situations à risque de conflits d'intérêts ainsi que les mesures qui ont été prises sont présentées à l'annexe XX.

MISE EN PAGE

Marie-Cloé Lépine, agente administrative Direction du développement des individus et des communautés



Utilisation du VPC-20 pour les régions 17 et 18 pour le programme pédiatrique

AVIS SCIENTIFIQUE

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS ET RECOMMANDATIONS — DIFFUSION RESTREINTE

OCTOBRE 2024



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 dans sa mission de santé publique.
L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie-James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

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.

Ce document présente les recommandations d'utilisation des vaccins pneumococciques dans le cadre du programme pédiatrique pour les régions 17 et 18. Il a été élaboré à la suite d'une question de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage (DOVD) de Santé Québec.

Le présent document s'adresse à la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage (DOVD) de Santé Québec et à la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique du ministère de la Santé et des Services sociaux et ne peut être retransmis à quiconque en dehors des personnes pour qui il a été produit.



QUESTION

Nous aimerions obtenir un avis sur l'utilisation du VPC-20 pour les régions 17 et 18 pour le programme pédiatrique. À la demande de la région 17, serait-il possible que ces deux régions maintiennent l'utilisation du VPC-20, lors du changement de programme qui débutera le 1^{er} octobre 2024?

RÉPONSE

En date du 1^{er} octobre 2024, le VPC-15 sera utilisé pour le programme de vaccination pédiatrique au Québec. Les enfants à très haut risque d'infection invasive à pneumocoque seront éligibles à recevoir du VPC-20. Avant cette date, le VPC-13 n'étant plus disponible, le VPC-20 était utilisé provisoirement dans le programme pédiatrique.

Pour simplifier la gestion des produits immunisants et afin de diminuer le risque d'erreur, compte tenu du petit nombre d'enfants par région (cohorte de naissances de 349 enfants dans la région 17), le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) considère que les régions 17 et 18 pourraient continuer à utiliser le VPC-20 dans leur programme pédiatrique. Le protocole d'immunisation du Québec (PIQ) permet déjà une interchangeabilité; le VPC-20 pouvant être utilisé si le VPC-13 ou 15 ne sont pas disponibles.

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

Philippe De Wals

Rodica Gilca

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques

Marilou Kiely

Université Laval

Michael Desjardins

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Louis Marois

Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec

Jesse Papenburg

Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, présidente

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

Stéphanie Dion

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Hélène Gagné

Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses

Alain Jutras

Représentant des directeurs de vaccination

Monique Landry

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

Benoît Morin

Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Annie Payette

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage

Ministère de la Santé et des Services sociaux

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

Brigitte Paquette

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques

Judith Fafard

Laboratoire de santé publique du Québec

Institut national de santé publique du Québec

Institut national de santé publique du Québec

Utilisation du VPC-20 pour les régions 17 et 18 pour le programme pédiatrique

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec Nicholas Brousseau, médecin-conseil Direction des risques biologiques Caroline Quach-Thanh, pédiatre microbiologisteinfectiologue Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

SOUS LA COORDINATION DE

Brigitte Paquette, cheffe d'unité scientifique Direction des risques biologiques

MISE EN PAGE

Marie-Cloé Lépine, agente administrative Direction du développement des individus et des communautés

Marie-France Richard, agente administrative Direction des risques biologiques

Ce document est pour une diffusion restreinte et ne peut être retransmis à quiconque en dehors des personnes pour qui il a été produit.

