

Avis sur le calendrier optimal de vaccination des enfants contre les infections à pneumocoque au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Avis sur le calendrier optimal de vaccination des enfants contre les infections à pneumocoque au Québec

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Septembre 2017

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEUR

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

COLLABORATEURS

Rachid Amini, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Deceuninck, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

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

Zhou Zhou, Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

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

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

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

Dépôt légal – 4^e trimestre 2017
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-80168-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2017)

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Membres actifs

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

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ-CHUL), Faculté de médecine, Université Laval

Nicholas Brousseau, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Membres de liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Marjolaine Brideau, Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Hôpital Sainte-Justine

Membres d'office

Marc Dionne, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

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

Eveline Toth, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Table des matières

Liste des tableaux et figures.....	V
Liste des sigles et acronymes	VII
Résumé	1
1 Mise en contexte	3
2 Historique.....	5
3 Situation épidémiologique	7
3.1 Infections invasives.....	7
3.2 Pneumonies	9
3.3 Otites.....	10
4 Immunogénicité des vaccins	13
5 Efficacité contre les infections invasives	15
6 Efficacité contre les pneumonies non invasives.....	21
7 Efficacité contre les otites	23
8 Effets indirects	25
8.1 Effet sur le portage	25
8.2 Effet sur les infections invasives.....	26
8.3 Effet sur les infections non invasives.....	26
9 Sécurité des vaccins.....	27
10 Considérations économiques	29
11 Autres considérations.....	33
11.1 Faisabilité	33
11.2 Conformité	33
11.3 Acceptabilité	33
12 Conclusions	35
Références	39
Annexe 1 Synthèse des déclarations d'intérêts	45
Annexe 2 Caractéristiques des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes 3 répertoriés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec et vaccinés avec ≥ 1 dose de PCV-13, 2011-2015	49
Annexe 3 Caractéristiques des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes 19A répertoriés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec et vaccinés avec ≥ 1 dose de VPC-13, 2011-2015.....	53

Liste des tableaux et figures

Tableau 1	Vaccins pneumococciques conjugués homologués au Canada.....	5
Tableau 2	Souches isolées lors d'infections invasives à pneumocoque chez des enfants de moins de 5 ans au Québec, 2005-2016	8
Tableau 3	Résultats d'études portant sur l'efficacité directe des vaccins pneumococciques conjugués contre les infections invasives chez des enfants	17
Tableau 4	Efficacité de différents calendriers (EV) contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec : analyse cas-témoin des cas survenus en 2000-2015 en fonction du calendrier vaccinal	19
Tableau 5	Bénéfices et coûts marginaux annuels de calendriers utilisant le VPC-10 par référence au calendrier utilisant exclusivement le VPC-13 chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, dans un scénario d'efficacité vaccinale défavorable au VPC-10	31
Tableau 6	Résumé des avantages et désavantages des différents calendriers de vaccination des enfants contre les infections pneumococciques au Québec	36
Figure 1	Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque selon l'âge au Québec, 2000-2016	7
Figure 2	Fréquence (pour 1 000 personnes-années) des hospitalisations avec un diagnostic principal de pneumonie chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, années 2000-2015.....	10
Figure 3	Fréquence des demandes de paiement d'actes médicaux avec un diagnostic d'otite chez les enfants âgés de moins de 2 ans au Québec (1 ^{re} visite et toutes les visites).....	11

Liste des sigles et acronymes

CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
EV	Efficacité vaccinale
IIP	Infections invasives à pneumocoque
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OMA	Otites moyennes aiguës
OPA	Activité opsonophagocytaire
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
TI	Taux d'incidence
VPC-7	Vaccin pneumococcique conjugué heptavalent
VPC-13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

Résumé

Le programme de vaccination des enfants a été mis en place au Québec pour réduire le fardeau des infections pneumococciques, avec comme objectif principal une diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP). Le programme a débuté en 2002 en ciblant les enfants à risque élevé d'IIP et est devenu un programme universel pour tous les enfants âgés de moins de 5 ans en 2004. Un calendrier comportant 4 doses (3 + 1) est recommandé pour les enfants à risque élevé et 3 doses (2 + 1) pour les autres.

Le vaccin pneumococcique 7-valent (VPC-7) a d'abord été utilisé, remplacé par le vaccin 10-valent en 2009 (VPC-10) puis par le vaccin 13-valent en 2011 (VPC-13). Depuis le début du programme, les taux de couverture vaccinale ont été élevés : plus de 90 % des enfants reçoivent le nombre de doses indiquées. À la demande du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, un avis a été préparé par le Comité sur l'immunisation du Québec quant au choix d'un calendrier optimal qui tient compte des dimensions mentionnées dans le cadre d'analyse proposé par Erickson et collaborateurs (2005).

Les données dont nous disposons indiquent que la protection directe contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) causées par les sérotypes figurant dans le VPC-13 n'est pas très différente entre un calendrier comportant uniquement du VPC-10 ou du VPC-13, malgré le fait que le VPC-13 contienne trois sérotypes qui ne figurent pas dans le VPC-10 (3, 6A et 19A). Le VPC-10 confère une protection croisée contre les IIP de sérotype 19A et 6A. L'efficacité du VPC-13 pour prévenir les IIP causées par le sérotype 3 est faible et de courte durée, voire nulle dans certaines études. Un calendrier mixte comportant 2 doses de VPC-10 pour l'immunisation primaire et une dose de VPC-13 pour le rappel induirait une protection très proche de celle obtenue avec un calendrier utilisant le seul VPC-13.

Malgré les preuves de l'immunogénicité du VPC-10 contre le sérotype 19A, conférant une protection croisée, l'avantage d'un calendrier utilisant seulement le VPC-13 est de fournir une réassurance quant à la réduction de la transmission de ce sérotype dans l'ensemble de la population, en induisant une protection de groupe. Sur la base de données d'immunogénicité, on peut supposer qu'un calendrier mixte renforcerait et prolongerait la protection contre les IIP de sérotype 19A, tout en maintenant l'immunité de groupe qui a été acquise avec le calendrier actuel.

Les différences entre les divers calendriers au niveau de la protection directe et indirecte contre les IIP causées par les 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 pourraient être contrebalancées par un phénomène de remplacement différentiel qui se traduirait, comme dans l'expérience suédoise, par une incidence plus élevée des sérotypes non vaccinaux lors de l'utilisation d'un calendrier utilisant le seul VPC-13, ce qui se solderait par un effet nul au niveau de l'incidence des IIP de tout sérotype.

Au niveau de la protection contre les pneumonies et les otites moyennes aiguës, nous ne disposons pas de données robustes qui permettent d'affirmer la supériorité d'un calendrier par rapport à un autre. Il n'est pas impossible qu'un calendrier utilisant le VPC-10 soit légèrement plus efficace pour réduire le fardeau des otites et qu'un calendrier utilisant le VPC-13 soit légèrement plus efficace pour réduire le fardeau des pneumonies de toutes causes.

Les deux vaccins sont sécuritaires, bien que le VPC-10 soit légèrement moins réactogène. Un désavantage potentiel d'un calendrier utilisant le VPC-13 serait une moins bonne réponse immunitaire contre le pneumocoque chez les nourrissons dont la mère aurait été vaccinée avec un vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche durant la grossesse.

Sur l'hypothèse que le coût d'acquisition du vaccin VPC-13 serait plus cher que le VPC-10, une évaluation économique montre que, dans la plupart des scénarios plausibles, un calendrier mixte ou utilisant le seul VPC-10 serait plus coût-efficace qu'un calendrier utilisant le seul VPC-13 advenant le maintien du prix de ce vaccin à son niveau actuel.

Un calendrier mixte utilisant deux vaccins est plus difficile à gérer au niveau local qu'un calendrier utilisant un seul vaccin. Le nombre d'erreurs pourrait, toutefois, être minimisé grâce aux moyens de formation habituellement à disposition. Advenant le choix d'un calendrier mixte, l'administration d'un vaccin à la place de l'autre ne comporterait, selon toute vraisemblance, aucun risque majeur.

Il existe chez certains professionnels de la santé une préférence pour un vaccin comportant un maximum de sérotypes. Ceci permettant de minimiser les risques théoriques d'un moins bon contrôle du sérotype 19A avec un programme utilisant uniquement le VPC-10. Un calendrier mixte utilisant le VPC-13 pour la dose de rappel permettrait de rassurer, en partie, ceux ayant une préférence pour ce vaccin.

En conclusion, les trois calendriers analysés dans le présent avis sont défendables et aucun ne peut être rejeté d'emblée. Des calendriers 2 + 1 VPC-10 et 2 + 1 VPC-13 sont utilisés dans de nombreux pays industrialisés et un calendrier mixte ne pourrait pas être inférieur au premier. Les deux plus grandes incertitudes pour une prise de décision concernent le nombre de cas d'IIP supplémentaires qui pourraient éventuellement survenir chez des enfants avec un calendrier 2 + 1 VPC-10 ou un calendrier mixte, par rapport au calendrier VPC-13 actuel, ainsi que la différence de prix entre les 2 vaccins. Les ratios coût-efficacité des différents scénarios sont modulés par la combinaison de ces deux paramètres. Si nous pensons que la différence dans le nombre de cas d'IIP sera nulle ou faible, le calendrier 2 + 1 VPC-10 est l'option la plus efficiente dans l'hypothèse d'un prix unitaire inférieur à celui du VPC-13. Le calendrier mixte est une option économiquement intéressante par rapport au calendrier 2 + 1 VPC-13 dans la plupart des scénarios. Le principal avantage du calendrier mixte serait de conserver les acquis procurés par le calendrier actuel en termes de réduction du fardeau de la maladie et de prévention du risque d'augmentation de l'incidence du 19A dans l'ensemble de la population. Advenant un écart de coût faible entre les 2 vaccins, le calendrier actuel devrait être conservé.

Dans un contexte d'incertitude sur le prix et les conditions d'achat des vaccins, il paraît sage de ne pas émettre de recommandation univoque et laisser au ministère de la Santé et des Services sociaux prendre une décision finale en fonction de ses priorités et des prix proposés. S'il s'avère impossible de négocier l'achat de vaccins pour un calendrier mixte et que les seules options consistent à conserver le calendrier actuel 2 + 1 VPC-13 ou choisir un calendrier 2 + 1 VPC-10, une nouvelle consultation devrait avoir lieu.

Quelle que soit la décision prise, une surveillance active et continue de l'épidémiologie des IIP et des hospitalisations devra être poursuivie. Advenant des changements, l'avis du CIQ pourra être revu et le programme adapté en conséquence.

Un avis complémentaire concernant le calendrier à recommander pour les groupes à haut risque incluant les enfants qui vivent dans les régions nordiques du Québec sera rédigé ultérieurement.

1 Mise en contexte

À la demande du Directeur national de santé publique du Québec, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) qui relève de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a été invité à produire un avis sur la pertinence d'un changement dans le calendrier de vaccination des enfants contre les infections causées par le pneumocoque. Cette demande est motivée par la disponibilité de nouvelles données concernant l'efficacité de ces deux vaccins actuellement disponibles, ainsi que de l'efficacité d'un calendrier mixte associant les deux vaccins. Il est également possible que le prix d'achat de ces deux vaccins puisse être différent, ce qui pourrait avoir des conséquences budgétaires importantes. L'avis a été rédigé en s'inspirant du cadre d'analyse des programmes de vaccination proposé par Erickson et collaborateurs(1). Il est basé sur une revue exhaustive des écrits, incluant des volumes, rapports, articles publiés et présentations faites à des congrès. Une revue systématique des publications scientifiques durant les années 2010-2015 réalisée sous l'égide de l'Organisation mondiale de la Santé constitue la meilleure référence actuelle sur les effets des deux vaccins pneumococques conjugués de deuxième génération(2). Cette source est abondamment citée. L'avis a été discuté lors de deux réunions plénières du CIQ et la version finale a été approuvée le 15 septembre 2017.

2 Historique

La composition des trois vaccins pneumococciques conjugués homologués au Canada pour usage chez les enfants est détaillée au tableau 1. Seuls les 2 derniers sont actuellement commercialisés.

Tableau 1 Vaccins pneumococciques conjugués homologués au Canada

Vaccin	Manufacturier	Polysaccharides pneumococciques	Protéine de conjugaison
VPC-7 Pevnar®	Pfizer	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM ₁₉₇
VPC-10 Synflorix®	GSK	1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C*, 19F**, 23F	Protéine D TT ¹ DT ²
VPC-13 Pevnar13®	Pfizer	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	CRM ₁₉₇

¹ Tetanus toxoid.

² Diphteria toxoid.

Les infections pneumococciques incluant les infections invasives, les pneumonies et les otites représentent un fardeau sanitaire qui a justifié la mise en œuvre d'un programme d'immunisation pour les enfants au Québec(3). En 2002, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a décidé d'offrir gratuitement le premier vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) aux enfants de moins de 5 ans qui présentent un risque accru d'infections invasives à pneumocoque (IIP) en suivant un calendrier comportant 4 doses (3 + 1). Depuis lors, le vaccin a également été offert aux enfants âgés de moins de 5 ans qui vivent dans les deux régions sociosanitaires du Nord-du-Québec où sont concentrées les populations criées et inuite. En décembre 2004, le VPC-7 a été offert gratuitement à tous les nouveau-nés ne présentant pas un risque élevé d'infection invasive en suivant un calendrier comportant 3 (2 + 1) doses offertes respectivement à l'âge de 2, 4 et 12 mois. En même temps, un rattrapage a été proposé pour les enfants âgés de moins de 5 ans dans le cadre des visites de routine. L'objectif initial du programme était de réduire de 60 % l'incidence moyenne annuelle des IIP chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans(4). Cet objectif exprimé de manière quantitative n'a pas été repris dans la dernière mise à jour du Programme national de santé publique, mais constitue une référence(5).

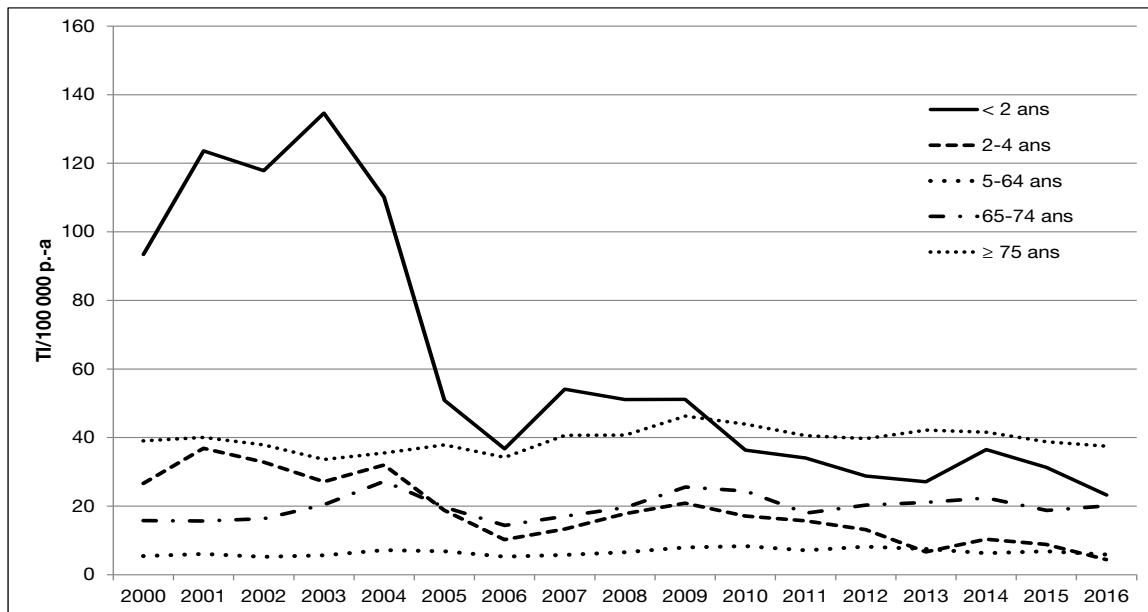
En 2009, un vaccin 10-valent (Synflorix® ou VPC-10), contenant 3 sérotypes supplémentaires, a remplacé le VPC-7 pour la vaccination de routine des jeunes enfants sans qu'un rattrapage ne soit effectué. En 2011, le vaccin 13-valent (Pevnar13® ou VPC-13) a remplacé le VPC-10, sans rattrapage. Depuis le début du programme universel en 2004, la couverture vaccinale de la population cible a été élevée et est restée stable(6). Dans l'enquête de 2014 sur la couverture vaccinale des enfants au Québec, environ 2 % des parents interrogés rapportaient que leur enfant n'avait pas été vacciné avec un vaccin pneumococcique, alors que 93 % des enfants avaient reçu le nombre recommandé de doses(7). Parmi les enfants vaccinés âgés de 2 ans, 93 % avaient reçu la dose de rappel à temps; seuls 7 % l'avaient reçue tardivement, soit entre 15 et 23 mois, ce qui témoigne d'une bonne adhérence au calendrier recommandé.

3 Situation épidémiologique

3.1 Infections invasives

L'évolution des taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque établis à partir du fichier des maladies à déclaration obligatoire est représentée à la figure 1. On remarque une diminution importante de l'incidence chez les enfants âgés de moins de 2 ans et chez ceux âgés de 2 à 4 ans, à la suite de l'introduction du VPC-7 en 2004. Dans ces groupes d'âge, une légère hausse est notable de 2007 à 2009, suivie d'une nouvelle diminution après l'introduction du VPC-10 en 2009 et du VPC-13 en 2011, avec un rebond transitoire en 2014. Dans les autres groupes d'âge, on note de légères diminutions de l'incidence à la suite de l'introduction du premier vaccin pour la vaccination de routine de tous les enfants en 2004 et des deux autres en 2009-2011. Toutefois, l'incidence globale des infections invasives n'a pratiquement pas changé durant l'ensemble de la période d'observation pour l'ensemble des personnes âgées de 5 ans et plus.

Figure 1 Taux d'incidence (pour 100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque selon l'âge au Québec, 2000-2016



Source : fichier des maladies à déclaration obligatoire.

La distribution des sérotypes identifiés chez les jeunes enfants par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) durant la période 2005-2015 et provenant de l'ensemble des laboratoires de microbiologie des hôpitaux de soins aigus est détaillée dans le tableau 2. On observe une diminution rapide des sérotypes inclus dans le VPC-7 à la suite de l'utilisation généralisée de ce vaccin, et cela s'est poursuivi avec l'introduction du VPC-10 en 2009 et du VPC-13 en 2011. Au cours des dernières années, le nombre de cas causés par l'ensemble des sérotypes couverts par le VPC-7, incluant le sérotype 6A, est de 1 par an en moyenne. Les premiers sérotypes qui ont émergé en remplacement étaient le 7F et le 19A. À la suite de l'introduction du VPC-10 en 2009, la fréquence des IIP causées par les sérotypes 7F et 19A a régressé et la diminution s'est poursuivie avec l'introduction du VPC-13 en 2011. Actuellement, le sérotype 7F a pratiquement disparu, mais il persiste des cas de sérotype 19A dans le groupe d'enfants âgés de 2 à 4 ans. Le sérotype 1 est peu fréquent chez les enfants et a disparu depuis l'introduction des vaccins de nouvelle génération qui couvrent ce sérotype.

Tableau 2 Souches isolées lors d'infections invasives à pneumocoque chez des enfants de moins de 5 ans au Québec, 2005-2016

Groupes d'âge	Sérotypes	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
0-5 mois	VPC-7	7	4	1	1	2	1	0	0	1	0	0	0	
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	1	0	1	1	0	1	0	2	1	0	0	0	
	7F	2	3	3	1	2	3	2	1	0	1	0	0	
	19A	0	2	1	3	5	6	4	1	1	1	0	1	
	Autres	2	3	6	4	3	1	5	3	3	9	2	1	
	Sous-total		12	12	12	10	12	12	11	7	6	11	2	2
6-11 mois	VPC-7	8	3	5	1	1	1	0	0	0	1	0	0	
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	1	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	7F	0	2	1	2	5	0	0	0	0	0	0	0	
	19A	3	3	7	13	11	6	3	7	2	2	1	1	
	Autres	2	5	14	10	7	6	5	3	8	11	10	6	
	Sous-total		14	15	27	26	24	14	9	10	10	14	11	7
12-23 mois	VPC-7	27	7	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	
	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	3	1	1	1	2	3	0	1	2	0	0	0	2	
	7F	0	1	4	2	9	1	2	0	0	0	0	0	
	19A	5	6	15	22	27	22	9	4	4	0	1	3	
	Autres	12	12	18	17	16	13	21	20	23	35	34	24	
	Sous-total		45	27	39	44	56	37	33	27	27	35	36	30
24-59 mois	VPC-7	25	6	5	1	3	1	0	0	0	0	0	0	
	1	0	1	3	1	0	3	1	1	0	0	0	0	
	3	2	1	3	3	5	2	2	2	1	3	4	1	
	7F	1	3	2	2	4	2	3	1	1	0	0	0	
	19A	4	8	5	20	18	22	16	6	2	4	3	1	
	Autres	11	3	13	14	15	8	13	12	10	14	13	6	
	Sous-total		43	22	31	41	45	38	35	22	14	21	20	8
0-59 mois	VPC-7	67	20	12	4	6	4	0	1	1	1	1	1	
	1	0	1	3	1	1	3	1	1	0	0	0	0	
	3	5	4	5	6	8	4	4	6	2	3	4	3	
	7F	3	9	10	7	20	6	7	2	1	1	0	0	
	19A	12	19	28	58	61	56	32	18	9	7	5	6	
	Autres	27	23	51	45	41	28	44	38	44	69	59	37	
	Total		114	76	109	121	137	101	88	66	57	81	69	47
	Taux /100 000		30,6	20,2	28,3	30,3	33,1	23,6	20,1	14,9	12,8	18,1	15,5	10,6

Source : LSPQ.

L'évolution du sérotype 3 est très particulière. Entre 2005 et 2010, période durant laquelle aucun des VPC ne contenait le polysaccharide de sérotype 3, on a observé 32 cas, soit 5,3 cas par an en moyenne. Depuis 2015, la grande majorité des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec ont été vaccinés avec le VPC-13. En 2015-2016, 7 cas de sérotype 3 ont été rapportés, soit 3,5 cas par an en moyenne, une réduction de moins de 2 cas par an par rapport à la période précédente.

Une analyse plus détaillée a porté sur les IIP causées par des sérotypes vaccinaux chez les enfants âgés de moins de 5 ans durant la période 2011-2015. Les renseignements ont été colligés à partir de plusieurs sources de données dans le cadre d'une enquête épidémiologique ordonnée par le MSSS. La période d'étude débute avec l'introduction du VPC-13 et des informations ont été obtenues pour tous les cas rapportés chez des enfants vaccinés avec le VPC-13. Par contre, la liste des échecs vaccinaux survenus avec les VPC-7 et VPC-10 qui ont été utilisés avant 2011 est incomplète et des conclusions ne peuvent être émises à leur égard. L'issue clinique et le statut vaccinal des enfants ont été recherchés. La majorité de ces cas survenus chez les enfants vaccinés avec le VPC-13 ont été causés par les sérotypes 19A et 3.

Sur les 7 cas d'IIP causées par le sérotype 3 survenus chez des enfants vaccinés avec le VPC-13 (annexe 1), 4 l'ont été chez des enfants immunocompétents ayant reçu 3 doses, tel que recommandé, avec un délai de plus d'un an entre la dose de rappel et le début de la maladie. Cette observation est compatible avec l'hypothèse d'une protection de courte durée conférée par le VPC-13 contre le sérotype 3.

Les échecs vaccinaux causés par le sérotype 19A sont de loin les plus nombreux et sont survenus très majoritairement chez des enfants vaccinés qui ne présentaient pas de déficit immunitaire (annexe 2). Sur les 27 cas survenus chez des enfants vaccinés avec le VPC-13, on dénombre 17 cas chez des enfants âgés entre 8 et 14 mois qui avaient reçu les 2 premières doses de vaccin, mais pas encore la dose de rappel, ce qui soulève l'hypothèse d'une fenêtre de susceptibilité dans un calendrier 2 + 1. En 2014 et 2015, des 8 cas survenus chez les enfants ayant reçu au moins une dose de VPC-13, 3 sont survenus chez des enfants âgés entre 8 et 14 mois (annexe 2).

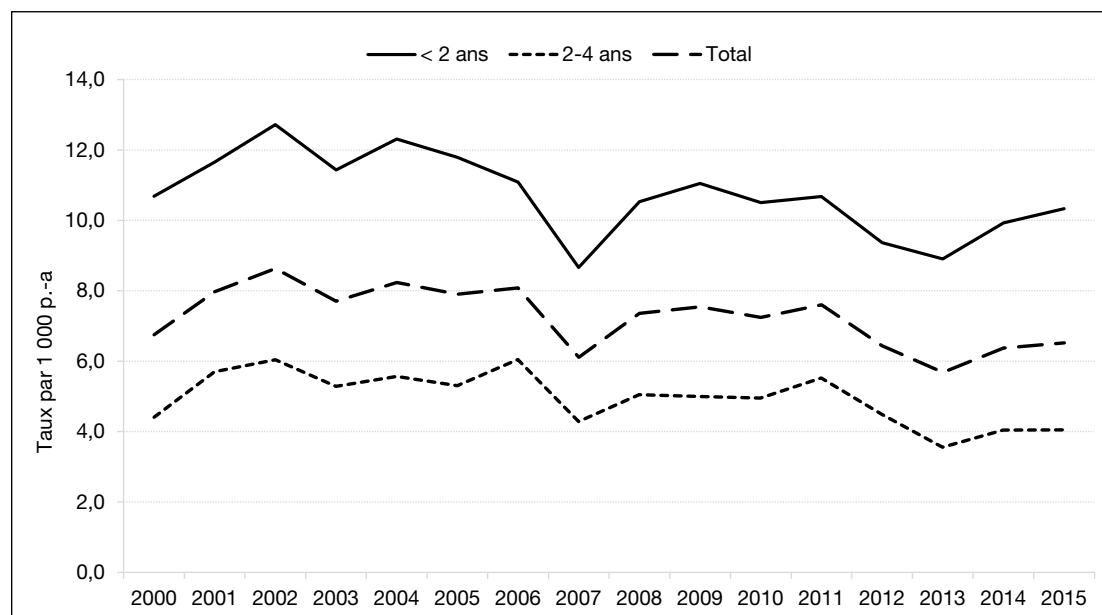
Chez les adultes, l'incidence globale des IIP n'a que peu varié à la suite de l'introduction du VPC-7 et par la suite, du VPC-10 et du VPC-13(8,9). Par contre, la distribution des sérotypes a beaucoup varié avec une diminution de la proportion de cas causés par les sérotypes présents dans le VPC-7 dès 2005 et un remplacement majoritairement causé par les sérotypes 7F et 19A. À la suite de l'introduction du VPC-10 en 2009 et du VPC-13 en 2011 pour la vaccination des enfants, ces deux sérotypes ont régressé et un nouveau remplacement est survenu, attribuable cette fois à un grand nombre de sérotypes non inclus dans le VPC-13 (figure 1). Durant toute cette période, l'incidence des IIP de sérotype 3 n'a que peu varié chez les adultes.

3.2 Pneumonies

Au Québec, les enregistrements dans le fichier Med-Écho comportant un diagnostic principal de pneumonie de toutes causes sont les seuls indicateurs disponibles pour surveiller les pneumonies acquises dans la communauté menant à une hospitalisation. Les taux de fréquences pour les années administratives 2000-2015 sont représentés à la figure 2. Tant chez les moins de 2 ans que dans le groupe des 2-4 ans, on observe une tendance à la baisse avec des fluctuations. La tendance à la baisse pourrait être en partie expliquée par des changements dans l'organisation des services hospitaliers en pédiatrie et des critères d'hospitalisation. Une analyse détaillée des taux d'hospitalisation de différentes catégories d'infection respiratoire basse chez les enfants de moins de 5 ans au Québec a mis en évidence une diminution des fréquences qui a débuté avant l'introduction

du VPC-7 en 2004 pour les hospitalisations ne requérant pas une admission aux soins intensifs. Toutefois, aucun changement dans la fréquence des hospitalisations toutes causes avec admission aux soins intensifs n'a été identifié(10). Durant la même période, on a également observé une diminution de la durée moyenne des hospitalisations. Des variations dans l'intensité de la circulation de virus respiratoires pourraient également expliquer les fluctuations qui sont observées. Il est possible que les vaccins pneumococciques aient contribué à réduire la fréquence des hospitalisations pour pneumonies acquises dans la communauté, comme cela a été suggéré dans une étude où les modifications de pratique et d'organisation des soins avaient été contrôlées(11).

Figure 2 Fréquence (pour 1 000 personnes-années) des hospitalisations avec un diagnostic principal de pneumonie chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, années 2000-2015

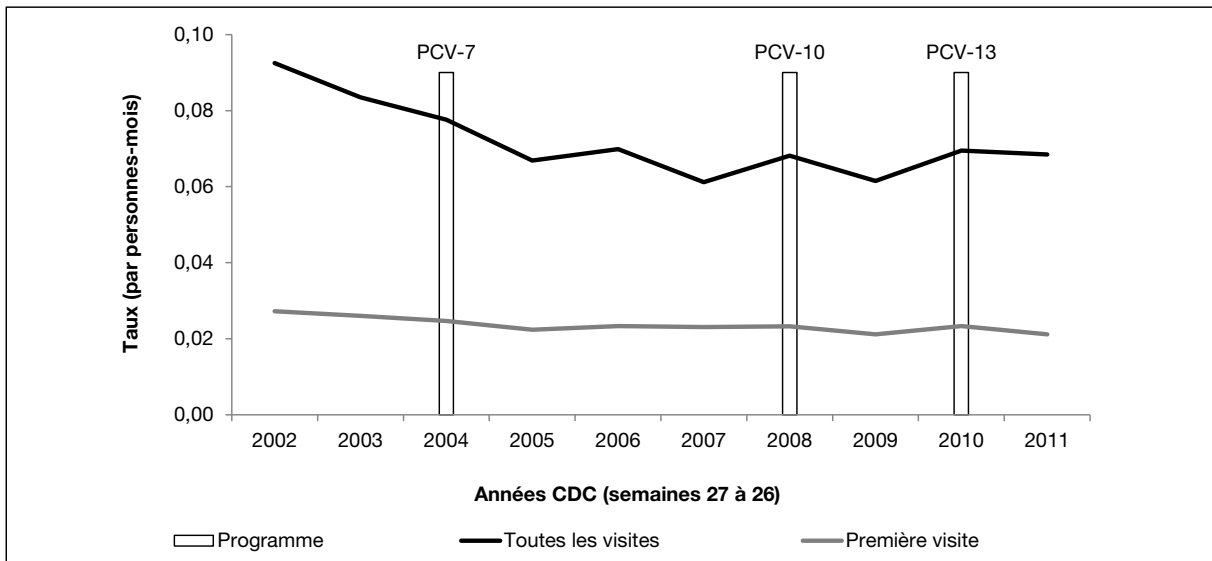


Source : fichier Med-Écho.

3.3 Otites

Pour les otites, nous ne disposons que de statistiques issues du fichier des actes médicaux payés par la RAMQ. Ces statistiques regroupent toutes les catégories d'otites (Codes CIM9 : 381 et 382), incluant les visites initiales et les visites de contrôle. La fréquence des visites médicales avec un diagnostic d'otite chez les enfants âgés de moins de 2 ans est illustrée à la figure 3. On peut observer une diminution de fréquence qui débute dès 2002 avec une certaine stabilisation à partir de 2007. La diminution a été beaucoup plus marquée pour l'ensemble des visites que pour les premières visites par enfant. Ces tendances peuvent être, en partie, expliquées par des modifications de pratique au niveau du diagnostic des otites moyennes aiguës et de la manière de rapporter les diagnostics dans les demandes de remboursement d'acte. Des lignes directrices ont été émises pour améliorer la spécificité du diagnostic d'otite et diminuer dans une certaine mesure les prescriptions d'antibiotiques(12-14). Les modifications de pratique qui en ont résulté peuvent avoir diminué la proportion des demandes de remboursement comportant un diagnostic d'otite durant la période 2002-2007. Dans un tel contexte, il est difficile de discerner l'impact de l'introduction des VPC et impossible d'affirmer la supériorité d'un calendrier de vaccination.

Figure 3 Fréquence des demandes de paiement d'actes médicaux avec un diagnostic d'otite chez les enfants âgés de moins de 2 ans au Québec (1^{re} visite et toutes les visites)



Source : fichier RAMQ.

4 Immunogénicité des vaccins

Il n'est pas simple de prédire la protection clinique conférée par les vaccins pneumococciques conjugués à partir des résultats d'études d'immunogénicité. Différents types d'anticorps sont produits et les mécanismes de protection sont complexes. La réponse sérologique induite par une vaccination peut être mesurée par différentes méthodes et à différents moments(15,16). La mesure de l'activité opsonophagocytaire *in vitro* est un test fonctionnel qui semble le plus apte à prédire la protection contre les infections invasives(16). Toutefois, la standardisation de ce test reste problématique. La notion qu'un seuil d'anticorps sériques commun pourrait être proposé pour définir la protection contre les différents sérotypes a été battue en brèche et il est maintenant reconnu qu'il existe des seuils qui sont spécifiques à chaque sérotype(17). Par ailleurs, les seuils de protection sont différents pour les infections invasives ou muqueuses, ces dernières requérant des concentrations sériques plus élevées(18). Finalement, la notion même de seuil doit être relativisée et il faut plutôt parler d'une probabilité de survenue de maladie pour différents niveaux d'anticorps sériques mesurés peu de temps après l'administration du vaccin(18).

Le VPC-10 et le VPC-13 induisent l'apparition d'anticorps dirigés contre les sérotypes entrant dans la composition de chaque vaccin, mais aussi contre des polysaccharides appartenant à des sérotypes apparentés, ce qui peut conférer une protection croisée. Une revue des études ayant comparé de manière directe l'immunogénicité des 2 vaccins montre généralement des concentrations géométriques moyennes en IgG supérieures avec le VPC-13 par rapport au VPC-10 pour les 10 antigènes communs(2). Toutefois, les différences sont beaucoup moindres pour les titres OPA et les mesures d'avidité des anticorps(19). Le VPC-13 induit des titres OPA plus élevés que le VPC-10 pour les sérotypes 6A et 19A, et bien sûr le 3(19).

Dans une étude non randomisée, les titres OPA ont été mesurés chez des enfants ayant reçu 2 + 1 doses de VPC-13 ou 2 doses de VPC-10 suivies d'une dose de VPC-13 pour le rappel(20). Les seules différences statistiquement significatives en faveur du 2 + 1 VPC-13 concernaient les sérotypes 7F, 14 et 23F. Pour le sérotype 19A, les titres obtenus après la dose de rappel étaient peu différents. Pour le sérotype 3, il semble qu'une seule dose donnée après l'âge de 12 mois soit tout aussi immunogène que 2 + 1 doses. Cette dernière observation est corroborée par les résultats d'une autre étude comparant 3 + 1 dose de VPC-13 avec un calendrier 2 VPC-7 + 1 VPC-13(21). Dans une étude comparant différents calendriers de vaccination avec le VPC-13, les concentrations en anticorps sériques dirigés contre le sérotype 3 après une dose de rappel avaient été particulièrement faibles(22).

La vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche est un autre élément qui doit être pris en compte quand on s'intéresse à l'immunogénicité des vaccins pneumococciques conjugués des nourrissons. Dans les dernières années, l'efficacité d'une vaccination des femmes enceintes pour prévenir la coqueluche et ses complications chez les nourrissons a été démontrée dans des études réalisées au Royaume-Uni(23,24). Une recommandation de vaccination systématique des femmes enceintes, idéalement au début du 3^e trimestre de la grossesse, existe maintenant dans certains pays, incluant l'Australie, les États-Unis et le Royaume-Uni(23). Tous les vaccins utilisés contiennent, en plus de la composante coqueluche, des anatoxines tétaniques et diphtériques. L'anatoxine diphtérique est chimiquement proche de la CRM₁₉₇, la protéine de conjugaison utilisée dans le VPC-13. De ce fait, il existe un potentiel d'interférence entre les anticorps maternels présents chez le nouveau-né de mère vaccinée contre la coqueluche lors de la vaccination en bas âge avec un vaccin contenant de l'anatoxine diphtérique ou de la CRM₁₉₇(25,26). Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, il a été démontré que les enfants de mères vaccinées avec un vaccin DTaP/IPV avaient une réponse sérologique contre les pneumocoques moindre lors de la vaccination avec le VPC-13 à l'âge

de 2 et 4 mois(27). Ceci a été retrouvé dans une autre étude en Belgique(28). La signification clinique d'une telle interférence n'est pas connue. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude similaire chez des enfants vaccinés avec le VPC-10. Toutefois, la plupart des antigènes polysaccharidiques de ce vaccin sont conjugués à la protéine D de l'*Haemophilus influenzae* et seul le 19F est conjugué à de l'anatoxine diphtérique. Le potentiel d'interférence négative est donc théoriquement plus faible. Avec un calendrier mixte, une première dose de VPC-13 après l'âge d'un an devrait normalement se faire sans interférence significative, car les anticorps maternels dirigés contre l'anatoxine diphtérique devraient avoir disparu à cet âge.

En conclusion, il semble que les différences entre le VPC-10 et le VPC-13 quant à la réponse immunologique pour les antigènes communs soient ténues. L'avantage du VPC-13 se situe au niveau de la réponse contre les sérotypes 19A et 3. La différence constatée pour le sérotype 6A est de moindre importance sachant qu'il existe un haut niveau de protection croisée contre les infections invasives causées par ce sérotype, conférée par l'antigène 6B présent dans le VPC-10. Ceci avait été démontré avec l'utilisation du VPC-7(29). Un calendrier mixte 2 VPC-10 + 1 VPC-13 aurait l'avantage d'augmenter la protection contre le sérotype 19A après la dose de rappel et de prolonger ainsi la durée de la protection directe. Une augmentation des niveaux d'anticorps dirigés contre le sérotype 19A après la dose de rappel pourrait induire un effet sur le portage et ainsi potentiellement maintenir une immunité de groupe. En ce qui concerne le sérotype 3 qui n'est pas couvert par le VPC-10, un calendrier mixte pourrait être d'égale efficacité qu'un calendrier utilisant seulement le VPC-13, mais ce après la dose de rappel.

5 Efficacité contre les infections invasives

Les résultats des études publiées ou présentées à des congrès portant sur l'efficacité directe du VPC-10 et du VPC-13 à prévenir les infections invasives chez les enfants sont repris au tableau 3. Pour le VPC-10, on dispose de 2 essais randomisés tandis que des études observationnelles de type cas-témoin ou utilisant la méthode de la cohorte indirecte (une variante d'une étude cas-témoin) sont seulement disponibles pour le VPC-13. Faire une synthèse quantitative de ces résultats est impossible vu les différences dans les calendriers, la définition du statut vaccinal, l'âge et la durée de suivi. De manière générale, les deux vaccins sont très efficaces pour prévenir les infections invasives causées par les sérotypes contenus dans les vaccins respectifs.

Une étude écologique réalisée en Finlande, à la suite de l'introduction du VPC-10 suggère fortement l'existence d'une protection croisée contre les IIP de sérotype 6A avec le VPC-10(30). Il est à noter que le VPC-7, qui comme le VPC-10 contient le polysaccharide 6B, confère un haut niveau de protection croisée contre les infections invasives causées par le 6A(29).

Il existe des preuves de l'efficacité du VPC-10 à prévenir les IIP causées par le sérotype 19A; les estimés à court terme ne sont pas très différents de ceux obtenus avec le VPC-13 (tableau 3). Comme les niveaux d'anticorps induits par le VPC-10 sont moindres que ceux générés par le VPC-13 contre le 19A(2), il est possible que la protection croisée soit d'une durée plus brève que la protection directe et ce problème a été évoqué en Finlande (Palmu, communication personnelle). Ce problème pourrait être résolu par un calendrier mixte, car les titres d'anticorps obtenus après la dose de rappel sont proches de ceux mesurés après la dose de rappel dans un calendrier 2 + 1 VPC-13 (Prymula et collaborateurs, communication écrite).

Le VPC-10 ne couvre pas le sérotype 3 et on ne peut s'attendre à une quelconque protection avec un calendrier 2 + 1 VPC-10. Pour le VPC-13, les estimés de protection pour le sérotype 3 sont systématiquement plus faibles que pour les autres sérotypes vaccinaux (tableau 3). Cette moindre efficacité semble particulièrement présente avec un calendrier 2 + 1 comme constaté au Royaume-Uni(17). Il n'existe pas de donnée concernant la protection conférée contre les IIP de sérotype 3 avec une seule dose de VPC-13 donnée à l'âge de 12 mois.

L'étude de l'épidémiologie des IIP en Suède est particulièrement intéressante, car une partie des comtés est passée du VPC-7 (introduit en 2008-2009) au VPC-10 à partir de 2010 et une autre du VPC-7 au VPC-13(31). Globalement, on a observé une réduction des IIP causées par les sérotypes vaccinaux dans tous les groupes d'âge et une augmentation variable des sérotypes non vaccinaux. L'incidence globale des IIP a diminué chez les enfants à la suite de l'introduction du VPC-7 et des vaccins de nouvelle génération. Les diminutions ont été similaires dans les comtés utilisant le VPC-10 et les comtés utilisant le VPC-13. Chez les adultes, l'incidence globale des IIP n'a pas changé significativement dans les 2 groupes. Dans les comtés VPC-10, on a observé une augmentation du 19A et une diminution du 19A dans les comtés VPC-13. Par contre, les sérotypes non vaccinaux ont augmenté de manière plus forte dans les comtés VPC-13 par rapport aux comtés VPC-10, ce qui explique l'absence de différence dans l'incidence des IIP de tout sérotype.

L'étude cas-témoin initiée au Québec en 2005(32) a été poursuivie et des résultats préliminaires incluant les cas rapportés jusqu'au 31 décembre 2016 sont maintenant disponibles (tableau 4). De manière générale, les estimés d'efficacité sont légèrement moindres que ceux mesurés dans l'étude s'arrêtant en 2013 : VPC-10 \geq 1 dose contre les 13 sérotypes = 78 % contre 84 % précédemment et VPC-13 \geq 1 dose contre les 13 sérotypes = 82 % contre 86 % précédemment(33). Cela pourrait être la conséquence de l'augmentation de la durée de suivi et d'une possible diminution de la protection avec le temps écoulé depuis la dernière dose. L'autre constatation est l'absence de différence majeure d'efficacité entre les différents vaccins et calendriers. L'efficacité croisée générée par le VPC-10 contre le sérotype 19A n'est pas très différente de la protection directe conférée par le VPC-13, bien qu'un léger avantage puisse exister pour ce dernier vaccin après 3 doses. Pour le sérotype 3, le nombre de cas est faible et les intervalles de confiance des estimés très larges. Aucune protection significative n'est conférée par le VPC-13 contre le sérotype 3.

En conclusion, les données suédoises et québécoises sont rassurantes quant à la performance relative des différents calendriers pour prévenir les infections invasives chez les enfants.

Tableau 3 Résultats d'études portant sur l'efficacité directe des vaccins pneumococciques conjugués contre les infections invasives chez des enfants

Références	VPC	Type d'étude et contexte	Historique	Analyse	Sérotypes IIP				
					VPC-10	6A	19A	3	VPC-13
Trenaghi <i>et al.</i> , 2014(34)	10	RCT dans 3 pays d'Amérique latine	Pas d'utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses par protocole	Par protocole ≥ 1 dose	100 % (74 à 100)	-99 % (-2090 à 82)		ND	ND
Palmu <i>et al.</i> , 2013(35)	10	Essai randomisé sur des collectivités en Finlande	Pas d'utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 ou 2 + 1 doses par protocole	Par protocole ≥ 1 dose	100 % (91 à 100)	ND	ND	ND	ND
Domingues <i>et al.</i> , 2014(36)	10	Étude cas-témoin appariée au Brésil	Pas d'utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	Vaccination adéquate pour l'âge ≥ 1 dose	84 % (66 à 92)	15 % (-312 à 82)	82 % (11 à 96)	6 % (-278 à 76)	ND
Verani <i>et al.</i> , 2015(37)	10	Cohorte indirecte au Brésil	Pas d'utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	Tous âges ≥ 1 dose	73 % (44 à 87)	51 % (-52 à 84)	71 % (17 à 90)	ND	ND
Deceuninck <i>et al.</i> , 2015(33)	10	Étude cas-témoin non appariée au Québec	Utilisation préalable du VPC-7; 2 + 1 doses recommandées	Tous âges ≥ 1 dose	97 % (84 à 99)		71 % (24 à 89)	ND	84 % (65 à 93)
Moore <i>et al.</i> , 2015(38)	13	Étude cas-témoin appariée aux États-Unis	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	Tous âges ≥ 1 dose	ND	ND	86 % (76 à 94)	80 % (20 à 94)	86 % (76 à 92)
Andrews <i>et al.</i> , 2014(17)	13	Cohorte indirecte au Royaume-Uni	Utilisation préalable du VPC-7; 2 + 1 doses recommandées	≥ 1 dose < âge 1 an ou 1 dose âge ≥ 1 an	ND	98 % (64 à 100)	67 % (33 à 84)	26 % (-69 à 68)	75 % (58 à 84)

ND : non déterminé

Tableau 3 Résultats d'études portant sur l'efficacité directe des vaccins pneumococciques conjugués contre les infections invasives chez des enfants (suite)

Références	VPC	Type d'étude et contexte	Historique	Analyse	Sérotypes IIP				
					VPC-10	6A	19A	3	VPC-13
Deceuninck <i>et al.</i> , 2015(33)	13	Étude cas-témoin non appariée au Québec	Utilisation préalable du VPC-7; 2 + 1 doses recommandées	Tous âges ≥ 1 dose	ND	ND	74 % (11 à 92)	ND	86 % (62 à 95)
Guevara <i>et al.</i> , 2016(39)	13	Étude cas-témoin appariée en Espagne	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	Tous âges ≥ 1 dose	ND	ND	ND	ND	96 % (43 à 100)
Van der Linden <i>et al.</i> , 2016(40)	13	Cohorte indirecte en Allemagne	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	≥ 1 dose < 2 ans	ND	90 % (56 à 100)	77 % (47 à 90)	74 % (2 à 93)	86 % (74 à 93)
Weinberger <i>et al.</i> , 2016(41)	13	Cohorte indirecte en Allemagne	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	≥ 2 doses < 12 mois ou ≥ 1 dose ≥ 12 mois	ND	ND	83 % (41 à 95)	0 % (-791 à 89)	85 % (64 à 94)
Su <i>et al.</i> , 2016(42)	13	Étude cas-témoin appariée à Taiwan	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées	Tous âges ≥ 1 dose	ND	ND	82 % (63 à 91)	ND	ND
Cohen <i>et al.</i> , 2017(2)	13	Étude cas-témoin appariée en Afrique du Sud	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 doses recommandées (6 et 14 semaines, 9 mois)	Tous âges ≥ 2 doses	ND	ND	ND	ND	85 % (37 à 91)
Savulescu <i>et al.</i> , 2014(43)	13	Cohorte indirecte dans 10 sites en Europe	Utilisation préalable du VPC-7; 3 + 1 ou 2 + 1 doses recommandées	2 mois-4 ans ≥ 1 dose	ND	ND	86 % (74 à 92)	70 % (44 à 84)	87 % (80 à 91)
				1-4 ans 3 ou 4 doses	ND	ND	94 % (82 à 98)	57 % (5 à 81)	86 % (76 à 92)

ND : non déterminé.

Tableau 4 Efficacité¹ de différents calendriers (EV) contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec : analyse cas-témoin des cas survenus en 2000-2015 en fonction du calendrier vaccinal

Nombre de doses		Vaccin		
		VPC-10	VPC-13	VPC-10 + 13
Infections invasives causées par les sérotypes inclus dans le VPC-13				
≥ 1 dose	No. cas vaccinés	21	34	NP
	Efficacité	78 %	82 %	
	IC95 %	55 % à 89 %	62 % à 91 %	
= 2 doses	No. cas vaccinés	11	18	0
	Efficacité	74 %	76 %	100 %
	IC95 %	36 % à 89 %	46 % à 89 %	ND
= 3 doses	No. cas vaccinés	6	12	5**
	Efficacité	81 %	87 %	78 %
	IC95 %	48 % à 93 %	67 % à 94 %	34 % à 92 %
≥ 3 doses	No. cas vaccinés	6	13	5***
	Efficacité	82 %	87 %	83 %
	IC95 %	51 % à 94 %	68 % à 94 %	51 % à 94 %
Infections invasives causées par le sérotype 3				
≥ 1 dose	No. cas vaccinés	2	9	NP
	Efficacité	-36 %	-32 %	
	IC95 %	-1225 % à 86 %	-1220 % à 87 %	
= 2 doses	No. cas vaccinés	1	1	0
	Efficacité	-41 %	71 %	100 %
	IC95 %	-2242 % à 91 %	-485 % à 99 %	ND
= 3 doses	No. cas vaccinés	0	6	1**
	Efficacité	100 %	-54 %	-33 %
	IC95 %	ND	-1651 % à 86 %	-2110 % à 92 %
≥ 3 doses	No. cas vaccinés	0	7	1***
	Efficacité	ND	-56 %	10 %
	IC95 %		-1626 % à 86 %	-1367 % à 95 %
Infections invasives causées par le sérotype 19A				
≥ 1 dose	No. cas vaccinés	16	24	NP
	Efficacité	52 %	61 %	
	IC95 %	-21 % à 81 %	-10 % à 86 %	
= 2 doses	No. cas vaccinés	9	16	0
	Efficacité	42 %	33 %	100 %
	IC95 %	-74 % à 81 %	-101 % à 77 %	ND

¹ Taux d'efficacité ajusté pour l'année, l'âge, la saison et l'existence d'un facteur de risque d'infections invasives à pneumocoque.

Tableau 4 Efficacité de différents calendriers (EV) contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec : analyse cas-témoin des cas survenus en 2000-2015 en fonction du calendrier vaccinal (suite)

Nombre de doses		Vaccin		
		VPC-10	VPC-13	VPC-10 + 13
= 3 doses	No. cas vaccinés	5	6	4**
	Efficacité	60 %	83 %	58 %
	IC95 %	-36 % à 88 %	37 % à 95 %	-57 % à 89 %
≥ 3 doses	No. cas vaccinés	5	6	4***
	Efficacité	63 %	85 %	69 %
	IC95 %	-26 % à 89 %	45 % à 96 %	-16 % à 92 %

Source : données non publiées.

NP = Non pertinent; ND = Non déterminé ; ** Calendrier VPC-10 + VPC-10 + VPC-13 ; *** Toutes combinaisons ≥ 3 doses VPC-10 – VPC-13.

6 Efficacité contre les pneumonies non invasives

Mesurer de façon précise l'efficacité du VPC-10 et du VPC-13 à prévenir les pneumonies non invasives n'est pas simple. Chez l'enfant, il n'existe pas de test ou combinaison de tests qui permettent de diagnostiquer de manière sensible et spécifique une pneumonie pneumococcique non invasive (ou non bactériémique), encore moins le sérotype incriminé. Pour cette raison, des critères cliniques et radiologiques sont habituellement utilisés, éventuellement en association avec des tests biochimiques(34). Les résultats obtenus dans un essai randomisé renseignent sur la protection directe conférée par un vaccin, mais non sur les effets indirects associés à l'immunité de groupe ('herd effect') et au phénomène de remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux. L'utilisation de bases de données administratives dans le cadre de devis écologiques avant-après ou de séries chronologiques est problématique compte tenu de la validité incertaine des codes qui sont utilisés pour enregistrer les hospitalisations et les actes médicaux, ainsi que les variations temporelles qui peuvent se produire dans l'accessibilité et l'organisation des services de santé, dans l'utilisation des tests diagnostiques, les critères d'hospitalisation et les pratiques de codage. Chez l'adulte, il existe des différences entre la distribution des sérotypes identifiés dans les infections pneumococciques invasives et dans les pneumonies non invasives, avec une plus grande diversité des sérotypes dans cette dernière catégorie, comme constaté en Ontario(44). On peut faire l'hypothèse raisonnable qu'une même différence pourrait se retrouver chez les enfants.

Dans un essai randomisé réalisé en Amérique du Sud, le VPC-10 a montré une efficacité de 22,4 % (IC95 % : 5,7 % à 36,1 %) à prévenir les pneumonies avec image de consolidation et de 7,3 % (IC95 % : 1,6 % à 12,6 %) pour toutes les pneumonies suspectées sur base de critères cliniques(34). Dans un essai randomisé sur groupes réalisé en Finlande, l'efficacité du VPC-10 a été de 28,3 % (IC95 % : 4,0 % à 46,0 %) pour les cas de pneumonie confirmée par radiographie, incluant ceux avec ou sans image de consolidation(45). Dans cette dernière étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe d'enfants ayant reçu 3 (2 + 1) ou 4 (3 + 1) doses de vaccins. Le VPC-13 a été homologué sur bases de critères immunologiques par référence au VPC-7 et nous ne disposons pas de résultats d'essais randomisés sur les issues cliniques. Dans un essai randomisé en Californie, le VPC-7 avait montré une efficacité de 4,3 % (IC95 % : -3,5 % à 11,5 %) à prévenir les premiers épisodes de pneumonie diagnostiquée sur base clinique et de 20,5 % (IC95 % : 4,4 % à 34,0 %) pour les épisodes avec confirmation radiologique(46). Dans un essai randomisé chez des adultes aux Pays-Bas, l'efficacité du VPC-13 a été de 75,0 % (IC95 % : 41,4 % à 90,8 %) pour les infections invasives causées par des sérotypes vaccinaux et de 45,0 % (IC95 % : 14,2 % à 65,3 %) pour les pneumonies non invasives causées par des sérotypes vaccinaux(47). On peut supposer que ce même type de ratio de taux d'efficacité ($45\%/75\% = 0,6$) pourrait se retrouver chez les enfants.

Dans une revue systématique récente, 32 études portant sur le VPC-10 ou le VPC-13 et utilisant des devis cas-témoin et écologiques ont été analysées(2). Les résultats d'efficacité vaccinale étaient fort hétérogènes avec des effets variant de -13 % à -68 % pour la fréquence des pneumonies définies sur base clinique et entre -34 % et -66 % pour les pneumonies avec confirmation radiologique. La conclusion des auteurs était qu'il n'y avait pas de preuve qu'un vaccin soit supérieur à l'autre pour la prévention des pneumonies. Aucune étude dans cette revue ne comportait une comparaison directe entre les 2 vaccins.

Une analyse des taux d'hospitalisation pour pneumonies de toutes causes a été faite en Suède où le VPC-7 a été introduit en 2008-2009, puis remplacé par le VPC-10 ou le VPC-13 à partir de 2010; le choix étant fait par chaque comté(48). Les résultats de cette étude de série chronologique sont difficiles à interpréter, car les 2 groupes de comtés ne sont pas comparables d'un point de vue socioéconomique et démographique, l'introduction des nouveaux vaccins a été progressive, s'est faite à des dates variables et l'histoire de chaque comté n'est pas présentée. De plus, les analyses statistiques qui sont présentées ne sont pas appropriées et ne tiennent pas compte, entre autres, d'une hétérogénéité d'effet entre comtés.

Au Québec, des cohortes d'enfants ont été exposées à différents calendriers de vaccination, incluant le VPC-10 seul, le VPC-13 seul et une combinaison des 2 vaccins, le plus souvent 2 doses de VPC-10 durant la première année de vie avec une dose de VPC-13 pour le rappel après l'âge de 12 mois. Une analyse du fichier Med-Écho est en cours pour les hospitalisations avec un diagnostic principal de pneumonie de toutes causes. Des résultats préliminaires indiquaient que le risque de pneumonie était le moins élevé dans les cohortes d'enfants exposés au VPC-13(49). Toutefois, l'interprétation des résultats est difficile vu les changements qui sont survenus au fil des ans dans l'organisation des services avec la création d'unités d'observation en pédiatrie, l'introduction de nouveaux antibiotiques favorisant le traitement ambulatoire et la tendance générale à réduire les hospitalisations. À ce stade, il est impossible d'affirmer qu'un calendrier de vaccination soit supérieur à un autre pour la prévention des hospitalisations pour pneumonie de toutes causes chez les enfants.

7 Efficacité contre les otites

L'efficacité du VPC-10 pour prévenir les otites moyennes aiguës (OMA) a été démontrée dans un essai randomisé(34). Après un suivi de 30 mois, la protection était de 16,1 % (IC95 % : - 1,1 % à 30,4 %) pour les OMA diagnostiquées sur base clinique et de 67,1 % (IC95 % : 17,0 % à 86,9 %) pour celles vérifiées par culture et causées par un pneumocoque appartenant aux sérotypes vaccinaux. Dans un sous-échantillon d'enfants ayant participé à l'essai randomisé sur groupes en Finlande, l'estimé de protection contre tous les épisodes d'otite fut de 6,1 % (IC95 % : -2,7 % à 14,1 %) dans le groupe 3 + 1 VPC-10 et de 7,4 % (IC95 % : -2,8 % à 16,6 %) dans le groupe 2 + 1 VPC-10(50). Un effet du VPC-10 a été également observé sur les prescriptions d'antibiotiques indiqués pour le traitement des OMA : moins 8 % (IC95 % : -1 % à -14 %) dans les groupes VPC-10 combinés par rapport au groupe de contrôle(35). Toutefois, ces données ne nous permettent pas de bien apprécier l'impact que pourrait avoir un programme tenant compte de l'immunité de groupe et du remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes.

Pour le VPC-13, nous ne disposons que des résultats d'études écologiques dans des populations peu représentatives et incluant principalement des otites compliquées ou résistantes au traitement. Dans une étude réalisée en Israël, une diminution de 77 % des otites avec culture positive pour du pneumocoque a été observée entre 2004 et 2013, période pendant laquelle le VPC-7 et ensuite le VPC-13 a été utilisé dans le programme national d'immunisation(51).

Une analyse de séries chronologiques réalisée en Suède à partir de fichiers médico-administratifs indique que l'introduction des VPC a été suivie par une diminution de fréquence des visites médicales pour otites, des myringotomies et des insertions de tube de ventilation; la diminution étant plus marquée dans les comtés ayant opté pour le VPC-10 que dans ceux ayant choisi le VPC-13(52). Il faut toutefois être prudent dans l'interprétation de ces résultats, car des variations géographiques existaient dans les taux observés avant l'utilisation du VPC-7 et il pourrait y avoir eu des changements temporels dans le comportement des parents et des médecins lors d'une suspicion d'OMA.

L'analyse faite au Québec à partir des demandes de paiement de visites médicales avec un diagnostic d'otite ne nous permet pas de tirer des conclusions robustes quant à des différences entre différents calendriers incluant le VPC-10 ou le VPC-13.

8 Effets indirects

8.1 Effet sur le portage

Pour induire une immunité de groupe, un vaccin pneumococcique conjugué doit avoir un effet sur le portage rhinopharyngé du pneumocoque. Sachant que la prévalence du portage du pneumocoque est maximale chez les enfants âgés de 2-3 ans, ce sont les anticorps générés par une dose de rappel après l'âge de 12 mois qui joueront le plus grand rôle dans l'induction d'une immunité de groupe(53). L'effet indirect d'un programme d'immunisation avec un vaccin pneumococcique conjugué se manifeste rapidement. Par contre, il faut attendre plusieurs années pour atteindre un équilibre entre le ralentissement de la transmission des souches couvertes par le vaccin dans l'ensemble de la population et le remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux(54).

Une revue systématique de l'effet sur le portage asymptomatique du VPC-10 (14 études) et du VPC-13 (15 études) montre une réduction de la prévalence des sérotypes vaccinaux qui se manifeste rapidement et qui évolue par la suite(2). La rapidité et l'ampleur de l'effet semblent influencées par la distribution des sérotypes au départ, la couverture vaccinale, l'existence ou non d'un rattrapage et du calendrier (dose de rappel ou non). Un tel effet a également été observé à la suite d'une transition du VPC-7 au VPC-13, alors qu'il n'y a aucune étude portant sur une transition du VPC-7 au VPC-10. Cette revue ne comportait pas d'étude avec une puissance satisfaisante dans laquelle l'effet du VPC-10 était comparé de manière directe au VPC-13, ni d'étude sur un calendrier mixte VPC-10 + VPC-13.

Lorsque l'effet est examiné par sérotype, on observe un effet du VPC-10 sur le sérotype 6A qui est modeste (réduction du portage comprise entre 10 % et 20 %), ainsi que l'absence d'effet sur le sérotype 3(2). L'effet du VPC-10 sur le portage des souches de sérotype 19A a été nul dans un essai randomisé et des résultats variables (aucun effet, augmentation ou réduction) ont été rapportés dans des études observationnelles(55). En ce qui concerne l'effet du VPC-10 sur le portage des souches d'*Haemophilus influenzae* non typables, les résultats des études sont peu convaincants(56). Pour le VPC-13, on n'observe pas d'effet sur le sérotype 3, bien que les données soient imprécises(2). Par contre, ce vaccin a un effet significatif sur le portage des sérotypes 6A et 19A(2,55).

De manière générale, l'effet d'un VPC qui se traduit par une diminution de la prévalence des sérotypes vaccinaux semble entièrement compensé par une augmentation de la prévalence de sérotypes non vaccinaux, sans modification de la prévalence globale du portage du pneumocoque(57).

À partir de ces observations, on peut prédire que le VPC-10 pourrait avoir un effet indirect sur les infections invasives causées par les sérotypes vaccinaux, mais pas nécessairement pour le sérotype 19A. Pour le VPC-13, on peut prédire un effet indirect sur l'ensemble des sérotypes vaccinaux à l'exception du sérotype 3. Toutefois, l'effet global de ces 2 vaccins sur l'ensemble des infections invasives est difficile à prédire vu le caractère très variable du remplacement(54).

8.2 Effet sur les infections invasives

L'introduction de novo du VPC-10 ou du VPC-13 dans un programme d'immunisation ou une transition du VPC-7 vers le VPC-10 ou le VPC-13 se sont traduits par une diminution de l'incidence des sérotypes vaccinaux chez les adultes ainsi qu'une augmentation de l'incidence des sérotypes non vaccinaux(2). L'ampleur des phénomènes d'immunité de groupe et de remplacement est variable et en conséquence, l'incidence globale des IIP chez les adultes peut soit diminuer fortement comme cela a été constaté aux États-Unis(38), diminuer plus légèrement comme constaté au Royaume-Uni, en Norvège et aux Pays-Bas(58–60) ou ne pas se modifier de manière substantielle comme au Québec et en Ontario(61). L'usage du VPC-10 entraîne généralement une augmentation de l'incidence du 19A chez les adultes, mais aussi une augmentation moindre des sérotypes non couverts par le VPC-13 par rapport à ce qui se passe lors de l'usage du VPC-13(2). Nous ne disposons pas d'étude écologique ayant évalué spécifiquement les effets indirects d'un calendrier mixte VPC-10 + VPC-13, mais on peut supposer, en fonction des données d'immunogénicité, que l'impact global se situera entre ce qui a été observé avec l'utilisation du VPC-10 seul et du VPC-13 seul. Comme au Québec, l'incidence globale des IIP chez les adultes n'a pas été modifiée de manière substantielle depuis l'introduction du VPC-7, du VPC-10 et du VPC-13, on peut raisonnablement prédire qu'un retour à un calendrier 2 + 1 VPC-10 ou mixte (2 VPC-10 + 1 VPC-13) n'aura pas d'impact perceptible(9) sur l'épidémiologie des IIP chez l'adulte.

8.3 Effet sur les infections non invasives

L'incidence des pneumonies de toutes causes chez les adultes est le meilleur indicateur pour juger de l'effet indirect de l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués chez les enfants et de son intérêt pour la santé publique. Cela se fait généralement dans le cadre d'un devis écologique du type avant-après ou dans une analyse de série chronologique. La plupart des études de ce genre ont été réalisées à partir de statistiques hospitalières(2). L'interprétation de telles études est difficile, car l'effet attendu est modeste dans un contexte de remplacement et il existe dans la population âgée une augmentation de la proportion de personnes avec des comorbidités, ainsi que de grandes variations dans l'incidence des infections virales, incluant l'influenza. Il faut aussi tenir compte de variation temporelle dans l'accessibilité des services de santé, leur organisation, dans les critères qui déterminent l'admission dans un service de soins aigus et les pratiques de codages. Dans une étude réalisée à partir des statistiques hospitalières dans plusieurs pays incluant les États-Unis, aucun impact indirect de l'introduction des VPC n'a pu être détecté chez les adultes lorsque les statistiques étaient ajustées pour l'ensemble des facteurs de confusion cités(11).

9 Sécurité des vaccins

Depuis l'homologation du premier vaccin pneumococcique conjugué en 2000, des centaines de millions de doses de VPC-7, VPC-10 et VPC-13 ont été administrées sans que des problèmes de sécurité majeurs ne soient détectés(62). Les résultats des nombreux essais cliniques avec le VPC-10 ou le VPC-13 n'ont mis en évidence que des épisodes de fièvres et de douleur au site d'injection généralement mineurs(63–69). Dans un essai clinique au Royaume-Uni, des enfants déjà immunisés avec le VPC-13 ont reçu une dose de rappel de VPC-10 ou de VPC-13 à l'âge de 12 mois(70). Le score de douleur au site d'injection était légèrement plus élevé avec le VPC-13 qu'avec le VPC-10 (7,7 vs 7,2; $p = 0,04$) avec une tendance vers une augmentation de la durée des pleurs. Au Québec, l'analyse des signalements des effets indésirables en fonction des périodes d'utilisation des différents vaccins a mis en évidence une fréquence plus élevée des signalements avec les VPC-7 et VPC-13 qu'avec le VPC-10 sans qu'une entité clinique particulière n'émerge (MSSS, communication écrite). Utiliser un vaccin moins réactogène est avantageux, surtout pour de très jeunes enfants, mais cela ne constitue pas un critère décisionnel majeur.

10 Considérations économiques

Il se donne annuellement au Québec environ 240 000 doses de VPC-13 (86 000 naissances x 93 % de couverture x 3 doses en moyenne), à un coût substantiel. Advenant un appel d'offre ouvert à deux sociétés pharmaceutiques, il est probable qu'un vaccin conjugué pneumococcique puisse être obtenu à un prix moindre. Un tel scénario s'est déroulé en Finlande, aux Pays-Bas et en Belgique en faveur du VPC-10 (Arto Palmu, Lieke Sanders et Germaine Hanquet, communications personnelles). Il est à noter qu'une négociation avec deux compagnies serait plus complexe dans le cadre d'un calendrier mixte.

Pour chaque dollar épargné sur le coût unitaire du vaccin, l'économie serait de 240 000 \$ par an au Québec. On peut faire l'hypothèse d'une réduction du coût de 10 \$ par dose en faveur du VPC-10, ce qui correspondrait à 2,4 M\$ d'économie, voire 4,8 M\$ d'économie advenant une réduction du prix de 20 \$ par dose. Dans le cas d'un programme mixte, les économies seraient de 1,6 M\$ ou de 3,2 M\$ pour un différentiel de prix de 10 \$ ou 20 \$, respectivement, si le prix du VPC-13 demeure stable.

D'un point de vue sanitaire, estimer les différences qui pourraient résulter de l'adoption d'un calendrier 2 + 1 VPC-10 ou 2 VPC-10 + 1 VPC-13 par rapport au calendrier actuel 2 + 1 VPC-13 n'est pas simple. Il existe au Québec des enfants immunisés avec toutes sortes de calendriers incluant les 3 vaccins. De ce fait, il est impossible de distinguer l'effet d'un calendrier particulier dans la dynamique de transmission du pneumocoque dans la population. Depuis l'introduction du VPC-13 en 2011, un nouvel équilibre entre l'immunité de groupe et le remplacement ne semble pas encore avoir été atteint(9).

L'expérience nous a montré que l'incidence globale des IIP chez les adultes n'avait pas été modifiée par l'introduction successive des trois vaccins conjugués dans le programme pédiatrique (figure 1). Il est donc probable qu'un nouveau changement n'aura que peu d'effet sur l'incidence globale des IIP, même si la distribution des sérotypes causant les infections puisse être différente en fonction du calendrier utilisé. Ainsi, on pourrait observer une plus grande proportion de cas attribuable au sérotype 19A dans un scénario 2 + 1 VPC-10, mais avec une moins grande proportion de sérotypes non vaccinaux comme cela a été le cas en Suède(31). Cela pourrait influencer le choix des vaccins à utiliser et le calendrier vaccinal des adultes. L'augmentation de la proportion d'IIP attribuable au sérotype 19A chez les adultes pourrait favoriser l'introduction du VPC-13 en plus du PPS23 dans le programme d'immunisation des aînés.

Comme il n'y a pas de preuve solide qu'un calendrier soit supérieur à un autre pour la prévention des pneumonies et des otites de toutes causes chez les enfants(2), la décision devra se faire en fonction des prédictions relatives aux infections invasives chez les enfants. La différence entre divers calendriers porterait essentiellement sur l'incidence des infections causées par des souches de sérotypes 3 et 19A. Les données dont nous disposons au Québec indiquent que pour le sérotype 3, on s'attendrait à une différence de 2 cas par an entre un calendrier 2 + 1 VPC-10 et un calendrier 2 + 1 VPC-13. Pour un calendrier mixte, on pourrait faire l'hypothèse d'une différence de 1 cas par an en moyenne, sachant que des anticorps protecteurs sont générés par une seule dose de VPC-13 après la dose de rappel à l'âge d'un an (Prymula, communication écrite). Pour le sérotype 19A, les hypothèses concernant les différences entre les différents calendriers sont plus fragiles. Le VPC-10 semble procurer une protection croisée directe contre ce sérotype. Il est toutefois moins clair qu'il puisse assurer une immunité de groupe. Cette absence possible d'immunité de groupe ne permettrait pas de diminuer le risque d'infection chez les très jeunes enfants encore non vaccinés et chez la petite proportion d'enfants plus âgés qui ne sont pas ou sont incomplètement vaccinés. Le

calendrier mixte pourrait, quant à lui, offrir des protections directe et indirecte très proches de celles procurées par un calendrier 2 + 1 VPC-13 et supérieures à celles d'un calendrier 2 + 1 VPC-10.

Un scénario possible pour un calendrier 2 + 1 VPC-10 consisterait en une augmentation de 2 cas de sérotype 3 par an par rapport à ce qui est observé actuellement chez les moins de 5 ans et possiblement, un doublement du nombre de cas de sérotype 19A, pour rejoindre le niveau qui avait été observé en 2005, au tout début du programme de vaccination universel. Ainsi, le nombre total de cas supplémentaires serait de 8 par an par rapport à ce qu'il est aujourd'hui et sans changement dans l'incidence des sérotypes autres que les 3 et 19A. Pour un calendrier mixte, nous avons supposé que la différence serait moitié moindre. Il est toutefois possible que toutes ces différences soient minimales ou nulles comme observé en Suède(31). Nous avons également réalisé des analyses de sensibilité pour déterminer quel serait le nombre minimal de cas supplémentaire par rapport à ce qui est observé actuellement pour générer un ratio coût-efficacité incrémental de 45 000 \$/QALY², ce qui est la valeur du produit intérieur brut (PIB) par habitant au Canada et un seuil évoqué pour définir une intervention désirable(71). Un autre seuil évoqué correspond à trois fois le PIB, soit 135 000 \$/QALY, ce qui pourrait être considéré comme un indice coût-efficacité acceptable(71).

Nous avons supposé que la proportion d'infections graves, incluant les méningites et les empyèmes, était de 47 % pour le sérotype 3 et de 14 % pour le sérotype 19A, avec des proportions respectivement de 5 % et de 2 % pour les méningites, ce qui a été observé au Québec (annexes 1 et 2). Pour les décès lors d'IIP, nous avons retenu les taux observés au Royaume-Uni chez les enfants âgés de moins de 5 ans, soit 4,8 %(72). En cas de méningite, nous avons supposé que des séquelles neurologiques surviendraient dans un tiers des cas chez les survivants(73). Une autre hypothèse concerne la fréquence des séquelles neurologiques sévères après une méningite établie à 19 % et celle d'une surdité isolée à 26 % des patients(6). La valeur utilitaire d'une séquelle neurologique a été fixée à 0,6 et à 0,8 pour une surdité(74). L'espérance de vie après une IIP en bas âge est de 80 années, ce qui correspond à 30 années en utilisant un taux d'actualisation annuel de 3 %. À partir de ces hypothèses, on peut estimer le nombre d'années de vie perdues ajustées pour la qualité dans les scénarios d'utilisation du VPC-10 ou d'un calendrier mixte au lieu du VPC-13 (tableau 5).

Les indices coût-efficacité générés par un calendrier 2 + 1 VPC-10 qui résulterait en une augmentation du nombre annuel de 8 cas par an sont présentés au tableau 5. L'interprétation des résultats est la suivante : avec un prix du VPC-10 inférieur de 10 \$ par dose par rapport au VPC-13, conserver le calendrier actuel serait économiquement peu favorable avec un coût par année de vie gagnée de 190 000 \$ pour le calendrier le plus efficace. Cet indice grimperait à 351 000 \$/QALY pour une différence de prix de 20 \$ par dose. Les seuils d'acceptabilité économique sont également dépassés avec un calendrier 2 + 1 VPC-13 comparé au calendrier mixte, les coûts incrémentaux étant respectivement de 254 000 \$/QALY et de 507 000 \$/QALY. Si l'on compare le calendrier mixte au calendrier 2 + 1 VPC-10 (colonne de droite du tableau 5), on peut voir que le calendrier 2 + 1 VPC-10 génère des indices coût-efficacité incrémentaux (ICEI) plus favorables que le calendrier mixte, mais que cette dernière option serait acceptable avec un coût différentiel de 10 \$ par dose entre les 2 vaccins dans le scénario retenu (ICEI = 127 000 \$/QALY).

Pour atteindre un seuil de 45 000 \$/QALY et avec une différence de prix de 10 \$ par dose entre les deux vaccins, il faudrait que le calendrier 2 + 1 VPC-10 se solde par 34 cas d'IIP supplémentaires par an par rapport à ce qui est rapporté actuellement chez les moins de 5 ans (47 cas), soit une augmentation de 72 % (81 cas vs 47 cas). Pour une différence de prix de 20 \$ par dose, le nombre

² QALY : de l'anglais, *quality-adjusted life year*.

de cas supplémentaires devrait être de 68 pour atteindre le seuil, soit une augmentation de l'incidence de 144 %. En ce qui concerne le calendrier mixte et une différence de prix de 10 \$ par dose entre les vaccins, l'augmentation du nombre de cas par rapport à la situation actuelle devrait être de 45 par an pour atteindre le seuil rendant le calendrier 2 + 1 VPC-13 plus favorable d'un point de vue économique.

Les analyses économiques montrent donc que dans des scénarios plausibles d'une faible augmentation du nombre de cas par rapport à ce qui est constaté actuellement, les calendriers 2 + 1 VPC-10 et mixte sont plus favorables. Il faudrait que l'augmentation du nombre de cas soit très grande pour modifier cette conclusion, ce qui est peu probable. Si, comme observé en Suède(31), on fait l'hypothèse que les calendriers 2 + 1 VPC-10 et 2 + 1 VPC-13 seront équivalents pour les IIP, il faut alors choisir le calendrier utilisant uniquement le vaccin le moins cher. Nous n'avons pas fait d'analyses de sensibilité concernant une efficacité différentielle des différents calendriers pour les pneumonies et les otites. Étant donné le fardeau financier important des otites par rapport aux infections invasives et aux pneumonies(74), un vaccin qui réduirait leur incidence serait très fortement avantagé d'un point de vue économique.

Tableau 5 Bénéfices et coûts marginaux annuels de calendriers utilisant le VPC-10 par référence au calendrier utilisant exclusivement le VPC-13 chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, dans un scénario d'efficacité vaccinale défavorable au VPC-10

Calendrier	2 + 1 VPC-10	2 VPC-10 + 1 VPC-13	
	(a)	(b)	(a) vs (b)
Cas supplémentaires	8	4	4
Cas graves (21 %)	1,68	0,84	0,84
Décès (4,8 %)	0,4	0,2	0,2
Méningites (2 %)	0,16	0,08	0,08
Séquelles (31,7 % des cas de méningite)	0,05	0,03	0,03
Années de vie perdues ajustées pour la qualité	12,61	6,31	6,31
Coût marginal (10 \$/dose)			
	2 400 000 \$	1 600 000 \$	800 000 \$
Coût/cas évité			
	300 000 \$	400 000 \$	200 000 \$
Coût/QALY			
	190 259 \$	253 678 \$	126 839 \$
Coût marginal (20 \$/dose)			
	4 800 000 \$	3 200 000 \$	1 600 000 \$
Coût/cas évité			
	600 000 \$	800 000 \$	400 000 \$
Coût/QALY			
	380 518 \$	507 357 \$	253 678 \$

* En supposant que 26 % des patients avec méningite ont une séquelle neurologique avec une valeur utilitaire de 0,6 et que 19 % des survivants ont une surdité avec une valeur utilitaire de 0,8, que l'espérance de vie des survivants est de 80 années, correspondant à 30 années avec un taux d'escompte annuel de 3 %. Les coûts par cas évité et par année de vie en santé gagnée (QALY) signifient l'investissement qu'il faudrait consacrer pour conserver les bénéfices sanitaires procurés par le calendrier le plus efficace et le plus dispendieux par rapport à un calendrier moins efficace mais également moins dispendieux.

11 Autres considérations

11.1 Faisabilité

Advenant le choix d'un calendrier mixte, ce ne serait pas la première fois que des vaccins différents sont administrés à des âges différents au Québec. Utiliser deux vaccins dans le cadre d'un calendrier mixte pourrait toutefois poser certains problèmes sur le terrain en compliquant quelque peu la gestion des stocks. Des erreurs dans l'administration pourraient également survenir. Administrer un VPC-13 au lieu d'un VPC-10 serait sans conséquence. L'administration d'un VPC-10 plutôt qu'un VPC-13 pour le rappel à 12 mois n'aurait pratiquement aucune conséquence dans un contexte d'une faible circulation des sérotypes 3 et 19A et d'une efficacité peu différente entre les deux vaccins. Une information adéquate des vaccinateurs permettrait de minimiser de telles erreurs.

11.2 Conformité

À travers le monde, le VPC-10 et le VPC-13 sont largement utilisés. Dans les pays européens, le VPC-13 a été choisi en France, au Royaume-Uni et en Italie par exemple. Il existe toutefois des pays qui ont choisi le VPC-10 dans le cadre d'un appel d'offre : les Pays-Bas, la Belgique, la Finlande et l'Islande. Dans d'autres pays, les deux vaccins sont utilisés, comme en Suède, en Allemagne, en Slovaquie et en République Tchèque. Une transition du VPC-7 au VPC-10 a été faite aux Pays-Bas et du VPC-13 au VPC-10 en Belgique. À ce jour, ces choix n'ont pas été remis en question. À l'heure actuelle, aucun pays n'utilise un calendrier mixte.

11.3 Acceptabilité

Il existe chez certains cliniciens et experts, un a priori favorable au VPC-13 par rapport au VPC-10(12). Cela est probablement dû à l'idée qu'un plus grand nombre d'antigènes est toujours préférable et que la protection croisée est fragile. Un calendrier mixte incluant une dose de rappel avec le VPC-13 pourrait être vu comme rassurant pour les personnes convaincues de la supériorité du VPC-13 sur le VPC-10. Dans la revue récente réalisée à la demande de l'Organisation mondiale de la Santé, les auteurs n'affirment pas qu'un des deux vaccins est supérieur ou inférieur à l'autre et recommandent que le choix soit basé sur un ensemble de considérations, incluant la disponibilité des produits, le contexte épidémiologique, l'efficacité potentielle des 2 vaccins et des considérations économiques(2). Quel que soit le choix qui sera fait, il appartiendra au MSSS de bien expliquer les raisons à la population et surtout aux professionnels de la santé.

12 Conclusions

Les principaux éléments pour une prise de décision sont repris dans le tableau 6.

Première constatation : les trois calendriers analysés sont défendables et aucun ne peut être rejeté d'emblée. Des calendriers 2 + 1 VPC-10 et 2 + 1 VPC-13 sont utilisés dans de nombreux pays industrialisés et un calendrier mixte ne devrait pas être inférieur au calendrier 2 + 1 VPC-10.

Deuxième constatation : les deux plus grandes incertitudes pour une prise de décision concernent le nombre de cas d'IIP supplémentaires qui pourraient survenir chez des enfants avec un calendrier 2 + 1 VPC-10 ou un calendrier mixte par rapport au calendrier VPC-13 actuel, ainsi que la différence de prix entre les 2 vaccins. Les ratios coût-efficacité des différents scénarios sont modulés par la combinaison de ces deux paramètres.

Si l'objectif est de conserver les acquis sans égard au coût et coût-efficacité du programme, l'option la plus sécuritaire serait de conserver le calendrier 2 + 1 VPC-13 actuellement en place. Conserver le calendrier actuel serait également préférable si la différence entre le coût du VPC-10 et du VPC-13 est faible. Si nous pensons que la différence dans le nombre de cas d'IIP sera nulle ou très faible, le calendrier 2 + 1 VPC-10 est l'option la plus efficace dans l'hypothèse d'un prix unitaire inférieur à celui du VPC-13.

Au terme d'un vote, les membres actifs du CIQ ont exprimé unanimement une préférence pour un calendrier mixte plutôt qu'un calendrier uniquement avec le VPC-13 en autant que la différence de prix soit appréciable. Un calendrier mixte paraît suffisamment sécuritaire pour conserver les acquis procurés par le calendrier VPC-13 actuel en termes de réduction du fardeau de la maladie chez les enfants et de prévention du risque d'augmentation de l'incidence du 19A dans l'ensemble de la population. Par ailleurs, le calendrier mixte est une option économiquement intéressante par rapport au calendrier actuel 2 + 1 VPC-13 dans la plupart des scénarios.

Dans un contexte d'incertitude sur le prix et les conditions d'achat des vaccins, il paraît toutefois sage de ne pas émettre de recommandation univoque et laisser au ministère de la Santé et des Services sociaux la décision finale en fonction de ses priorités et des prix proposés. S'il s'avère impossible de négocier l'achat de vaccins pour un calendrier mixte et que les seules options sont de conserver le calendrier actuel 2 + 1 VPC-13 ou de choisir un calendrier 2 + 1 VPC-10, une nouvelle consultation devrait avoir lieu, si un choix préférentiel est demandé.

Quelle que soit la décision prise, une surveillance active et continue de l'épidémiologie des IIP et des hospitalisations pour pneumonie devra être poursuivie. Advenant des modifications dans l'épidémiologie de la maladie, l'avis du CIQ sera revu et le programme adapté en conséquence.

Un avis complémentaire concernant le calendrier à recommander pour les groupes à haut risque incluant les enfants qui vivent dans les régions nordiques du Québec sera préparé ultérieurement.

Tableau 6 Résumé des avantages et désavantages des différents calendriers de vaccination des enfants contre les infections pneumococciques au Québec

Élément décisionnel	2 + 1 VPC-13	2 + 1 VPC-10	Calendrier mixte
Immunogénicité	Possibilité d'interaction négative lors des doses de 2 et 4 mois advenant la vaccination des femmes enceintes contre la coqueluche.	Titre d'anticorps fonctionnels (OPA) plus faible pour les sérotypes 6A et 19A et absence de réponse contre le sérotype 3.	Titre d'anticorps fonctionnels (OPA) plus faible pour les sérotypes 6A et 19A et absence de réponse contre le sérotype 3 avant la dose de rappel.
Protection directe contre les IIP	Protection élevée contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le vaccin mais protection faible contre le sérotype 3. Une partie de ces avantages est érodée par le remplacement.	Protection élevée contre les sérotypes inclus dans le vaccin ainsi que contre le 6A et 19A mais absence de toute protection contre le sérotype 3. Une partie de ces avantages est érodée par le remplacement.	Suite à la dose de rappel : protection élevée contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 avec renforcement de la protection contre le sérotype 19A et possible protection modeste contre le sérotype 3 – seulement après la dose de rappel. Une partie de ces avantages est érodée par le remplacement.
Protection contre les pneumonies	Protection probablement modeste contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le vaccin et incertitude quant à une protection contre le sérotype 3. Une bonne partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement.	Protection probablement modeste contre les 10 sérotypes inclus dans le vaccin, possiblement contre les sérotypes 6A et 19A et absence de protection contre le sérotype 3. Une bonne partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement.	Protection probablement modeste contre 12 des 13 sérotypes inclus dans le vaccin et incertitude quant à une protection contre le sérotype 3. Une bonne partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement.
Protection contre les otites	Protection probable contre les sérotypes inclus dans le vaccin. Une grande partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement.	Protection probable contre les sérotypes inclus dans le vaccin, possiblement contre le 6A et 19A. Une grande partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement.	Protection probable contre les sérotypes inclus dans le vaccin, possiblement contre le 6A et 19A. Une grande partie de ces avantages est probablement érodée par le remplacement.
Immunité de groupe	Immunité de groupe contre 12 des sérotypes inclus dans le vaccin mais non contre le sérotype 3.	Immunité de groupe contre les 10 sérotypes inclus dans le vaccin mais non contre les sérotypes 3, 6A et 19A.	Immunité de groupe probable contre 12 des sérotypes inclus dans VPC-13 mais non contre le sérotype 3, après la dose de rappel.

Tableau 6 Résumé des avantages et désavantages des différents calendriers de vaccination des enfants contre les infections pneumococciques au Québec (suite)

Élément décisionnel	2 + 1 VPC-13	2 + 1 VPC-10	Calendrier mixte
Sécurité	Bonne	Bonne mais moins de réactions locales	Bonne mais moins de réactions locales pour les 2 premières doses
Coût	Probablement le plus élevé	Probablement le plus faible	Probablement intermédiaire
Coût-efficacité	Indice coût-efficacité le moins favorable.	Indice coût-efficacité intermédiaire dans beaucoup de scénarios et le plus favorable dans l'hypothèse de non-infériorité du VPC-10 par rapport au VPC-13.	Indice coût-efficacité le plus favorable dans beaucoup de scénarios.
Acceptabilité	Forte	Faible	Intermédiaire
Faisabilité	Élevée	Élevée	Un peu moins bonne
Conformité	Élevée	Faible au niveau canadien, élevée au niveau mondial.	Faible aux niveaux canadien et mondial.

Références

1. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005 Mar 31;23(19):2470–6.
2. Cohen O, Knoll M, O'Brien K, Ramakrishnan M, Constenla D, Privor-Dumm L, *et al*. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) product assessment. Baltimore (MD): Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health [On line] <https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf> (Page accessed August 9, 2017).
3. Boulianne N, De Wals P, Deceuninck G, Douville-Fradet M, Fortin E, Jetté L, *et al*. Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7), au Québec, Canada. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2007 Juin, 48 p.
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme national de santé publique 2003-2012 - Mise à jour 2008. Québec: Direction générale de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux; 2008, 103 p.
5. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme national de santé publique 2015-2025. Québec: Direction de la communication, ministère de la Santé et des Services sociaux; 2017, 85 p.
6. De Wals P, Boulianne N, Sevin E, Ouakki M, Deceuninck G, Guay M. Uptake of pneumococcal conjugate vaccine: methodological issues in measurement and impact of publicly funded programs. *Can J Public Health*. 2009 Nov;100(6):413–6.
7. Boulianne N, Audet D, Ouakki M, Dubé E, De Serres G, Guay M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2015, 151 p.
8. Lefebvre B, Longtin J, De Wals P, Deceuninck G, Douville-Fradet M. Programme de surveillance du pneumocoque : Rapport 2015. Laboratoire de santé publique du Québec; 2017, 27 p.
9. Zhou Z, Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P. Forecasting Trends in Invasive Pneumococcal Disease among Elderly Adults in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale*. 2017;2017:4347206.
10. Anderson G, Deceuninck G, Zhou Z, Boucher FD, Bonnier Viger Y, Gilca R, *et al*. Hospitalisation for lower respiratory tract infection in children in the province of Quebec, Canada, before and during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Epidemiol Infect*. 2017 Aug 14;1–7.
11. Bruhn CAW, Hetterich S, Schuck-Paim C, Kürüm E, Taylor RJ, Lustig R, *et al*. Estimating the population-level impact of vaccines using synthetic controls. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Feb 14;114(7):1524–9.
12. Berman S. Management of acute and chronic otitis media in pediatric practice. *Curr Opin Pediatr*. 1995 Oct;7(5):513–22.
13. Gould JM, Matz PS. Otitis media. *Pediatr Rev*. 2010 Mar;31(3):102–16.
14. Forgie S, Zhanel G, Robinson J, Comité des maladies infectieuses et d'immunisation de la SCP. La prise en charge de l'otite moyenne aiguë. *Paediatr Child Health*. 2009;14(7):461–4.

15. Madore DV, Klugman KP, Mäkelä PH, Siber GR. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. In: American Society for Microbiology (ASM). Washington; 2008. p. 199–211.
16. Nahm MH, Klugman KP, Mäkelä PH, Siber GR. Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. In: American Society for Microbiology (ASM). Washington; 2008. p. 213–26.
17. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, *et al.* Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014 Sep;14(9):839–46.
18. Kohberger RC, Jokinen J, Siber GR. Establishing immune correlates of protection. In: Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine. American Society for Microbiology (ASM). Washington; 2008. p. 339–45.
19. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RMC, Zancolli M, Goldblatt D, *et al.* Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144739.
20. Urbancikova I, Prymula R, Goldblatt D, Roalfe L, Prymulova K, Kosina P. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia. *Vaccine.* 2017 Sep 12;35(38):5186–93.
21. Grimprel E, Laudat F, Patterson S, Baker SA, Sidhu MS, Gruber WC, *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine.* 2011 Dec 6;29(52):9675–83.
22. Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijmenga-Monsuur AJ, Elberse KEM, van Gageldonk PGM, Knol MJ, *et al.* Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Sep 4;310(9):930–7.
23. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, *et al.* Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet.* 2014 Oct 25;384(9953):1521–8.
24. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, *et al.* A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012–2013. *Clin Infect Dis.* 2015 Feb 1;60(3):333–7.
25. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Front Immunol.* 2014;5:446.
26. Wood N, Siegrist C-A. Neonatal immunization: where do we stand? *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Jun;24(3):190–5.
27. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, *et al.* Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015 Dec 1;61(11):1637–44.
28. Maertens K, Burbidge P, Van Damme P, Goldblatt D, Leuridan E. Pneumococcal Immune Response in Infants Whose Mothers Received Tdap Vaccination During Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Apr 10.

29. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, *et al.* Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006 Oct 28;368(9546):1495–502.
30. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, Nohynek H, *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children--a population-based study. *PloS One*. 2015;10(3):e0120290.
31. Naucier P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of PCV10 or PCV13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis*. 2017: in press.
32. Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine Using a 2+1 Infant Schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect J*. 2010 Feb 1;29(6):546–9.
33. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015 Apr 14;33(23):2684–9.
34. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman A, *et al.* Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2014 Jun;11(6):e1001657.
35. Palmu AA, Saukkoriipi A, Snellman M, Jokinen J, Torkko P, Ziegler T, *et al.* Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scand J Infect Dis*. 2014 Apr;46(4):250–9.
36. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):464–71.
37. Verani JR, Domingues CMAS, de Moraes JC, Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2015 Nov 17;33(46):6145–8.
38. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar;15(3):301–9.
39. Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, Gil F, *et al.* Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016;21(14).
40. Van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Fitzner C, Imöhl M. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines (PCV7 and PCV13) against Invasive Pneumococcal Disease among Children under Two Years of Age in Germany. *PloS One*. 2016;11(8):e0161257.

41. Weinberger DM, Grant LR, Weatherholtz RC, Warren JL, O'Brien KL, Hammitt LL. Relating Pneumococcal Carriage Among Children to Disease Rates Among Adults Before and After the Introduction of Conjugate Vaccines. *Am J Epidemiol*. 2016 Jun 1;183(11):1055–62.
42. Su W-J, Lo H-Y, Chang C-H, Chang L-Y, Chiu C-H, Lee P-I, *et al*. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines of Different Valences Against Invasive Pneumococcal Disease Among Children in Taiwan: A Nationwide Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Apr;35(4):e124–33.
43. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, *et al*. Effectiveness of higher valency conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in Europe : preliminary results of SpIDnet multicentre project. Poster presentation. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD 2014), Hyderabad, India, March 9-13, 2014.
44. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Tyrrell G, Demczuk WHB, Gold WL, *et al*. Association of serotype with respiratory presentations of pneumococcal infection, Ontario, Canada, 2003-2011. *Vaccine*. 2016 Feb 3;34(6):846–53.
45. Kilpi J. Effectiveness of pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia. Poster presentation. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, DC, September 5-9, 2014.
46. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, *et al*. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Sep;21(9):810–5.
47. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, *et al*. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1114–25.
48. Berglund J, Vink P, Tavares Da Silva F, Lestrade P, Boutriau D. Safety, immunogenicity, and antibody persistence following an investigational Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae triple-protein vaccine in a phase 1 randomized controlled study in healthy adults. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Jan;21(1):56–65.
49. Zhou Z, Gilca R, Deceuninck G, Boucher FD, Charest H, De Wals P. Predictors of hospitalization for lower respiratory tract infection in children aged <2 years in the province of Quebec, Canada. *Epidemiol Infect*. 2015 Sep 18;144(5):1035–44.
50. Vesikari T, Forsten A, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. Antibody persistence up to 5 years after vaccination of toddlers and children between 12 months and 10 years of age with a quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(1):132–9.
51. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Dec 15;59(12):1724–32.
52. Gisselsson-Solen M. Trends in Otitis Media Incidence After Conjugate Pneumococcal Vaccination; A National Observational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Nov;36(11):1027-1031
53. Bogaert D, van Belkum A, Sluifster M, Luijendijk A, de Groot R, Rümke HC, *et al*. Colonisation by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in healthy children. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jun 5;363(9424):1871–2.

54. Hausdorff WP, Hanage WP. Interim results of an ecological experiment - Conjugate vaccination against the pneumococcus and serotype replacement. *Hum Vaccines Immunother.* 2016;12(2):358–74.
55. Sings H. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on serotype 19A nasopharyngeal carriage. Poster presentation. European Society for Pediatric Infectious Diseases Conference (ESPID), Madrid (Spain) May 5, 2017.
56. Pastor P. A systematic review of pneumococcal conjugate vaccine (PCV) impact on acute otitis media (OM) and nasopharyngeal carriage (NP) due to nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi). Poster presentation. European Society for Pediatric Infectious Diseases Conference (ESPID), Madrid (Spain) May 5, 2017.
57. Nicholls TR, Leach AJ, Morris PS. The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Vaccine.* 2016 Feb 3;34(6):703–13.
58. Steens A, Bergsaker MAR, Aaberge IS, Rønning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013 Dec 16;31(52):6232–8.
59. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):535–43.
60. Knol MJ, Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2015 Nov;21(11):2040–4.
61. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, *et al.* Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995–2011. *Vaccine.* 2013 Dec 2;31(49):5863–71.
62. Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ.* 2008 May;86(5):373–80.
63. Croxtall JD, Keating GM. Pneumococcal polysaccharide protein D-conjugate vaccine (Synflorix; PHiD-CV). *Paediatr Drugs.* 2009;11(5):349–57.
64. Prymula R, Schuerman L. 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. *Expert Rev Vaccines.* 2009 Nov;8(11):1479–500.
65. Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA, PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):866–75.
66. Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines.* 2011 Jul;10(7):951–80.
67. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, Juergens C, Laudat F, Emini EA, *et al.* Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine.* 2013 Oct 25;31(45):5289–95.

68. Ruiz-Aragón J, Márquez Peláez S, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a meta-analysis. *Vaccine*. 2013 Nov 4;31(46):5349–58.
69. Littlejohn ES, Clothier HJ, Perrett KP, Danchin M. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1828–35.
70. Trück J, Lazarus R, Jonsdottir I, Klugman KP, Pollard AJ. Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy and routine use of conjugate vaccines in infants: there is no need for a vaccine program in older adults at present. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Dec;55(11):1577–9; author reply 1579–81.
71. Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine*. 2010 Mar 8;28(11):2356–9.
72. Oligbu G, Collins S, Sheppard CL, Fry NK, Slack M, Borrow R, *et al*. Childhood Deaths Attributable to Invasive Pneumococcal Disease in England and Wales, 2006-2014. *Clin Infect Dis*. Jul 15;65(2):308-314.
73. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2010 Jul;61(2):114–24.
74. Morrow A, De Wals P, Petit G, Guay M, Erickson LJ. The burden of pneumococcal disease in the canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infec Med Microb*. 2007 Mar;18(2):121–7.

Annexe 1

Synthèse des déclarations d'intérêts

Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

NOVEMBRE 2017

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de produire une déclaration supplémentaire pour identifier leurs situations pouvant entraîner un conflit d'intérêts au cours des trois dernières années en relation avec l'avis sur le choix des vaccins pour la prévention des infections à pneumocoque chez les enfants.

1 Aucun intérêt déclaré :

François Boucher, Marjolaine Brideau, Dominique Biron, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Hélène Gagné, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Céline Rousseau, Caroline Quach, Chantal Sauvageau, Bruno Turmel.

2 Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre le pneumocoque :

Alex Carignan : Pfizer;

Gaston De Serres : Pfizer, GSK;

Philippe De Wals : Pfizer et GSK;

Marc Dionne : GSK, Pfizer, Merck;

Vladimir Gilca : Pfizer;

Bruce Tapiéro : GSK, Merck.

3 Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine de la vaccination contre les pneumocoques :

Julie Bestman-Smith : Honoraires pour conférences et consultations versés à son organisation : Merck, Pfizer, FD pour congrès : Merck;

Alex Carignan : FD pour consultation : Pfizer;

Philippe De Wals : FD pour présentation : Novartis, Consortium de Pharmaceutiques, FD pour consultation : GSK, Pfizer;

Marc Lebel : Honoraires et FD pour présentation Pfizer, Merck, Honoraires pour consultation : GSK, Pfizer. FD pour consultation GSK.

Annexe 2

Caractéristiques des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes 3 répertoriés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec et vaccinés avec ≥ 1 dose de PCV-13, 2011-2015

Caractéristiques des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes 3 répertoriés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec et vaccinés avec ≥ 1 dose de VPC-13, 2011-2015

Année	Âge en mois	Présentation clinique	Facteur de risque	Doses VPC-13	Âge 1 ^{re} dose (jours)	Âge 2 ^e dose (jours)	Âge 3 ^e dose (jours)	Âge 4 ^e dose (jours)	Délai dernière dose (jours)
2012	4	Méningite		1	63				67
2012	11	OMA	Syndrome de West	2	108	152			204
2014	24	OMA	Encéphalopathie	3	73	136	366		392
2014	27	Bactériémie		3	72	156	389		438
2015	28	Empyème	(Grand prématuré)	3	59	122	374		483
2015	32	Empyème		3	71	153	394		604
2015	48	Bactériémie	Médicament immunosuppresseur	4	64	127	182	371	1095

Source : Enquête épidémiologique sur les infections invasives à pneumocoque chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, INSPQ.

Annexe 3

Caractéristiques des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes 19A répertoriés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec et vaccinés avec ≥ 1 dose de VPC-13, 2011-2015

Caractéristiques des cas d'infections invasives à pneumocoque de sérotypes 19A répertoriés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec et vaccinés avec ≥ 1 dose de VPC-13, 2011-2015

Année	Âge en mois	Présentation clinique	Facteur de risque	Doses VPC-13	Âge 1 ^{re} dose (jours)	Âge 2 ^e dose (jours)	Âge 3 ^e dose (jours)	Âge 4 ^e dose (jours)	Délai dernière dose (jours)
2011	2	Bactériémie		1	62				20
2011	9	OMA		2	61	127			175
2011	11	Pneumonie		2	57	116			220
2011	12	Mastoïdites		2	46	109			279
2012	2	Bactériémie	Région nordique	1	71				16
2012	8	Méningite		2	66	137			115
2012	8	OMA		2	64	123			137
2012	9	Mastoïdites		3	77	113	198		106
2012	10	OMA		2	90	153			168
2012	10	OMA		2	65	128			179
2012	10	Pneumonie		2	75	141			171
2012	10	Bactériémie		2	68	123			203
2012	11	OMA		2	65	127			208
2012	16	Empyème		3	54	109	370		131
2013	9	OMA		2	64	125			154
2013	10	OMA		2	64	127			180
2013	11	Mastoïdites		2	64	119			232
2013	12	Mastoïdites		2	62	125			252
2013	14	Bactériémie	Laryngomalacie	2	62	124			306
2014	9	OMA		2	67	125			158
2014	10	OMA		2	62	124			207
2014	24	Empyème		3	62	125	379		372
2014	30	Empyème	Porteur trait anémie falciforme	3	67	131	380		551
2015	8	Pneumonie		2	60	123			147
2015	16	OMA	Région nordique	4	67	133	189	441	62
2015	24	Pneumonie		3	62	118	384		362
2015	37	Pneumonie	Immunodéficiences congénitales et greffe	2	74	120			1013

Source : Enquête épidémiologique sur les infections invasives à pneumocoque chez des enfants âgés de moins de 5 ans au Québec, INSPQ.

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca