

Stratégie de prévention des infections pneumococciques au Québec avec l'introduction des nouveaux vaccins conjugués

AVIS ET RECOMMANDATIONS

MARS 2025

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS SCIENTIFIQUE

AUTEURS ET AUTRICES

Comité sur l'immunisation du Québec
Philippe De Wals, médecin-conseil
Nicholas Brousseau, médecin-conseil
Zhou Zhou, conseiller scientifique spécialisé
Geneviève Deceuninck, conseillère scientifique
Direction des risques biologiques
Yen-Giang Bui, médecin-conseil
Direction de la santé publique de la Montérégie
Caroline Quach-Thanh, pédiatre microbiologiste-
infectiologue
Bruce Tapiéro, pédiatre infectiologue
Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine
Michaël Desjardins, microbiologiste-infectiologue
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Brigitte Lefebvre, Spécialiste clinique en biologie
médicale
Laboratoire de santé publique du Québec

SOUS LA COORDINATION DE

Laurence Pothier, conseillère en soins infirmiers
Brigitte Paquette, cheffe d'unité scientifique
Direction des risques biologiques

COLLABORATION

Karl Forest-Bérard, conseiller scientifique
Secrétariat général, affaires publiques, communication
et transfert des connaissances
Odile Bergeron, conseillère scientifique
Direction du développement des individus et des
communautés

RÉVISION

François Milord, médecin-conseil
Direction de santé publique du Centre intégré de santé
et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Alex Carignan, médecin microbiologiste-infectiologue
Centre intégré universitaire de santé et de services
sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de
Sherbrooke

Les réviseurs ont été conviés à apporter des
commentaires sur la version préfinale de ce document
et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le
contenu final.

Les auteur(-trice)s, les réviseurs ainsi que les membres
du comité scientifique ont dûment rempli leurs
déclarations d'intérêts. Au cours des trois dernières
années, Dr Carignan a déclaré avoir participé à des
activités de formation et de consultation ponctuelles
pour les entreprises privées suivantes dont les produits
ou activités entrent dans le domaine de la vaccination
contre le pneumocoque : Pfizer, GSK et Merck.

MISE EN PAGE

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

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques

*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 ou en écrivant un courriel à :
droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.*

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

Dépôt légal – 2^e trimestre 2025
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-01075-8 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2025)

Comité sur l'immunisation du Québec

MEMBRES ACTIFS

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

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

Marilou Kiely
Département de médecine sociale et préventive
Faculté de médecine, Université Laval

Michaël Desjardins
Centre hospitalier de l'Université de Montréal

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

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

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

MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron
Représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

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

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

Alain Jutras
Représentant des directeurs de vaccination

Benoît Morin
Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Annie Payette
Stéphanie Dion
Représentantes de la Direction des opérations de santé publique, Santé Québec

Lina Perron
Eveline Toth
Représentantes de la Direction de la vigilance et des maladies infectieuses
Ministère de la Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Brigitte Paquette
Patricia Hudson
Direction des risques biologiques
Institut national de santé publique du Québec

Maude Paquette
Représentante du Laboratoire de santé publique du Québec

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

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

Le présent avis scientifique porte sur la stratégie de prévention des infections pneumococciques chez les adultes et les enfants au Québec suivant l'introduction des nouveaux vaccins conjugués.

Il a été élaboré à la demande de la Direction de la vigilance et des maladies infectieuses du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

Ce document s'adresse au MSSS, de même qu'aux professionnels et gestionnaires des équipes de vaccination des établissements de santé.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	IV
LISTE DES FIGURES	V
FAITS SAILLANTS	1
1 CONTEXTE ET OBJECTIFS	2
2 ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE.....	3
3 CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTS VACCINS	6
3.1 Composition des différents vaccins.....	6
3.2 Immunogénicité des différents vaccins	9
3.3 Efficacité des différents vaccins.....	13
3.4 Innocuité des différents vaccins.....	13
4 SÉROTYPES COUVERTS PAR LES DIFFÉRENTS VACCINS.....	14
4.1 Proportions des souches invasives couvertes par les différents vaccins.....	14
4.2 Caractère invasif des souches couvertes	17
4.3 Corrélats de protection	19
4.4 Virulence des souches couvertes.....	20
4.5 Antibiorésistance des souches couvertes.....	22
5 IMPACT POTENTIEL DE DIFFÉRENTS CALENDRIERS	24
6 ANALYSES ÉCONOMIQUES	26
6.1 Coût du programme	26
6.2 Coût-efficacité du programme.....	26
6.2.1 Immunisation des enfants.....	26
6.2.2 Immunisation des aînés.....	27
7 STRATÉGIE À PRIVILÉGIER	35
7.1 Stratégie générale.....	35
7.2 Personnes à risque élevé ou très élevé d'infection invasive	36
8 RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS	40
9 BIBLIOGRAPHIE	42
ANNEXE 1 ÉVALUATION ÉCONOMIQUE D'UN VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 21 — VALENT (VPC-21) POUR L'IMMUNISATION DES AÎNÉS AU QUÉBEC	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Composition des vaccins pneumococciques autorisés au Canada incluant la protéine de conjugaison, les sérotypes inclus dans chaque vaccin ainsi que la dose unitaire de polysaccharide en microgramme (µg) pour chacune des composantes.....	7
Tableau 2	Devis et principaux résultats des essais cliniques portant sur l'immunogénicité des nouveaux vaccins pneumococciques conjugués chez des enfants et des adultes	11
Tableau 3	Distribution des sérotypes parmi les infections invasives à pneumocoque au Québec dans différents groupes d'âge pour deux périodes durant lesquelles la surveillance incluait tous les laboratoires de microbiologie	16
Tableau 4	Distribution des sérotypes vaccinaux en fonction de leur caractère invasif	19
Tableau 5	Distribution des sérotypes vaccinaux en fonction de leur virulence mesurée par le taux de létalité relatif.....	21
Tableau 6	Résistance aux antimicrobiens parmi les infections invasives à pneumocoque au Québec : souches invasives isolées en 2020-2023.....	23
Tableau 7	Fardeau, gains, coûts et indices coût-efficacité d'un programme de vaccination des aînés à l'âge de 65 ans	28
Tableau 8	Fardeau, gains, coûts et indices coût-efficacité d'un programme de vaccination des aînés à l'âge de 75 ans par comparaison avec un programme de vaccination des aînés à l'âge de 65 ans.....	32
Tableau 9	Liste des groupes à risque élevé et très élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP).....	36
Tableau 10	Recommandations vaccinales en fonction du niveau de risque d'infection invasive à pneumocoque et de l'âge pour la population générale.....	41
Tableau 11	Recommandations vaccinales en fonction du niveau de risque d'infection invasive à pneumocoque et de l'âge pour les personnes vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James.....	41

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Taux d'incidence annuel d'infection invasive à pneumocoque en fonction du groupe d'âge, de 2001 à 2023, au Québec.....	3
Figure 2	Distribution proportionnelle (%) de différentes catégories de sérotypes rapportés de 2005 à 2023 au Québec chez les moins de 5 ans (source : LSPQ, ensemble des laboratoires).....	4
Figure 3	Distribution proportionnelle (%) de différentes catégories de sérotypes rapportés de 2001 à 2023 au Québec chez les 5 à 64 ans et les 65 ans et plus (source : LSPQ, laboratoires sentinelles)	5
Figure 4	Sérotypes inclus dans les vaccins pneumococciques 13-valent (VPC-13), 15-valent (VPC-15), 20-valent (VPC-20) et 21-valent (VPC-21 ou V116)	8
Figure 5	Coût-bénéfice incrémental (ICER) de l'utilisation du VPS-23 ou du VPC-21 à l'âge de 65 ans dans le scénario de base en fonction du prix unitaire de chaque vaccin et de l'écart de prix unitaire entre les deux vaccins dans les perspectives du système de santé et sociétale	30
Figure 6	Coût-bénéfice incrémental (ICER) de l'utilisation du VPS-23 à l'âge de 65 ans ou du VPC-21 à l'âge de 75 ans dans le scénario de base en fonction de l'écart de prix unitaire de chaque vaccin, dans les perspectives du système de santé et sociétale	33
Figure 7	Indices coût-efficacité incrémentaux (ICER = \$/QALY) du scénario d'utilisation du VPC-21 chez les personnes âgées de 75 ans par rapport à la vaccination des personnes âgées de 65 ans avec le VPS-23 en fonction de l'écart de prix unitaire entre les deux vaccins dans une analyse de sensibilité multivariée.....	34

FAITS SAILLANTS

- Au Québec, le programme actuel d'immunisation contre les infections pneumococciques prévoit l'emploi des vaccins pneumococciques conjugués 15-valent (VPC-15), 20-valent (VPC-20) ou polysaccharidique 23-valent (VPS-23), selon les groupes visés. Depuis la publication du dernier avis en la matière, de nouvelles données scientifiques sont maintenant disponibles et l'autorisation d'un nouveau vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (VPC-21) au Canada pour les adultes imposent une révision des recommandations.
- Pour ce faire, une analyse exhaustive des caractéristiques des vaccins pneumococciques conjugués (VPC) disponibles au Canada, des sérotypes couverts par les différents vaccins ainsi que des modèles de prédiction épidémiologiques et économiques a été réalisée. L'utilisation exclusive du VPC 20-valent (VPC-20) et du VPC 21-valent (VPC-21), deux vaccins très complémentaires, permettrait de maximiser les bénéfices sanitaires du programme tout en simplifiant sa gestion.
- **Recommandations du Comité sur l'immunisation du Québec :**
 - **Pour les enfants de moins de 5 ans :** un calendrier régulier comportant 2+1 doses ou 3+1 doses de VPC-20 selon le niveau de risque devrait être adopté, avec un rattrapage comportant une dose de VPC-20 jusqu'à l'âge de 59 mois pour les enfants à risque élevé ou très élevé n'ayant pas encore reçu ce vaccin.
 - **Pour les jeunes âgés de 5 à 17 ans ayant un risque très élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) :** l'administration d'une dose de VPC-20 si ce vaccin n'a pas encore été donné.
 - **Pour les adultes (18 ans et plus) ayant un risque très élevé d'IIP :** l'administration d'une dose de VPC-20 et d'une dose de VPC-21.
 - **Pour les personnes âgées de 50 ans à 64 ans ayant un risque élevé d'IIP et pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus :** l'administration d'une dose de VPC-21, peu importe les autres vaccins contre le pneumocoque reçus dans le passé (rattrapage).
 - **Une priorisation pourrait être envisagée** pour ne pas retarder l'introduction d'un programme de vaccination avec le VPC-21 en débutant avec toutes les personnes âgées de 75 ans et plus, celles de 65 à 74 ans avec un risque élevé devant recevoir une dose de VPC-21 si elle n'a pas été reçue dans le passé.
 - **Pour les personnes vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James :** un calendrier comportant 3+1 dose de VPC-20 devrait être conservé pour les enfants et les ajustements recommandés portent sur l'administration d'une dose de VPC-20 de rattrapage aux enfants de moins de 5 ans et à ceux âgés de 5 à 17 ans ayant un risque élevé d'IIP, ainsi que d'une dose de VPC-21 pour ces mêmes personnes âgées de 18 à 49 ans et d'une dose de VPC-21 pour toutes les personnes à partir de l'âge de 50 ans sans égard aux autres vaccins reçus.

1 CONTEXTE ET OBJECTIFS

Au Québec, le programme régulier d'immunisation contre les infections pneumococciques prévoit actuellement l'administration de trois ou quatre doses du vaccin pneumococcique 15-valent (VPC-15) aux jeunes enfants. Ce vaccin a récemment remplacé le vaccin 13-valent (VPC-13) qui avait été utilisé en association avec le vaccin 10-valent (VPC-10) depuis 2020. Pour les personnes âgées de 65 ans et plus et celles âgées de 18 à 64 ans qui ont un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP), l'administration d'une dose du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPS-23) est recommandée. Par ailleurs, l'administration du vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (VPC-20) est maintenant offerte aux personnes qui ont un risque très élevé d'IIP, ainsi qu'aux personnes âgées de 50 ans et plus vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James et celles âgées de 18 à 49 ans vivant dans les mêmes communautés et présentant un risque élevé d'IIP (1).

Dans un avis récent, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) avait mentionné que le choix du VPC-20 plutôt que le VPC-15 pour l'immunisation des enfants serait associé à un plus grand bénéfice en matière de santé, tout en reconnaissant que l'utilisation du VPC-15 serait acceptable advenant un écart de prix important entre les deux produits (2). Le VPC-15 a donc été adopté en 2024 pour le programme pédiatrique québécois dans le cadre d'un contrat de courte durée.

Depuis la publication de ce dernier avis, une étude basée sur un modèle de transmission dynamique des infections pneumococciques au Royaume-Uni suggère que l'adoption du VPC-15 pour la vaccination des enfants pourrait théoriquement se traduire par une augmentation de l'incidence des IIP dans la population générale, alors que l'adoption du VPC-20 se traduirait par une diminution de l'incidence des IIP dans toutes les catégories d'âge (3). Cette hypothèse est corroborée par une analyse détaillée des caractéristiques de ces deux vaccins et des sérotypes qu'ils couvrent. De ce fait, une révision des recommandations relatives au choix des vaccins pour la vaccination des jeunes enfants au Québec s'impose.

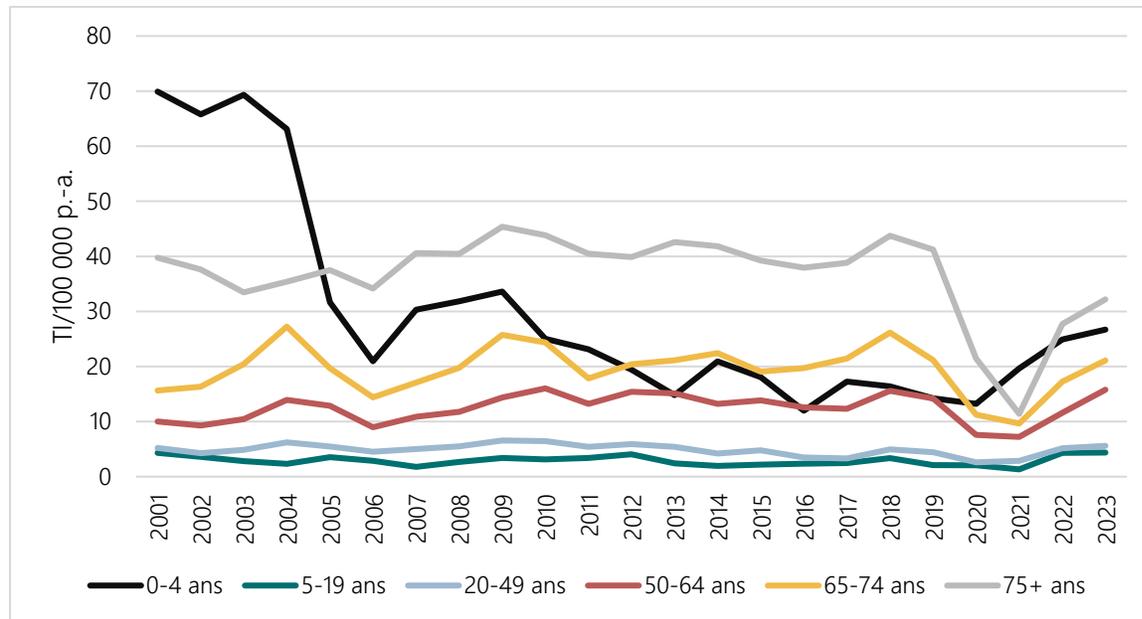
Par ailleurs, un nouveau vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (VPC-21), nommé Capvaxive™, a été récemment autorisé au Canada pour une utilisation chez les personnes âgées de 18 ans et plus (4). Ce vaccin vise les sérotypes qui peuvent circuler chez les adultes dans un contexte d'utilisation de différents vaccins pneumococciques conjugués (VPC) chez les enfants.

Pour arriver à la formulation de recommandations, le présent avis passe en revue les caractéristiques des différents VPC incluant leur composition, leur immunogénicité, leur efficacité, leur innocuité, les proportions d'issues potentiellement couvertes, ainsi que les caractéristiques des sérotypes couverts par les nouveaux vaccins incluant leur caractère invasif, les corrélats de protection et les profils de virulence et d'antibiorésistance. L'impact potentiel de l'utilisation des nouveaux VPC est aussi évalué à travers les résultats de modélisations épidémiologiques et économiques, incluant une évaluation économique du VPC-21 pour l'immunisation des aînés qui est détaillée dans une annexe.

2 ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

L'évolution de l'incidence annuelle des IIP au Québec dans différents groupes d'âge est indiquée dans la figure 1. Après une période caractérisée par une diminution progressive de l'incidence chez les jeunes et une stabilité chez les adultes depuis l'introduction des VPC-10 (2009) et VPC-13 (2011) avec différents calendriers, une forte diminution de l'incidence a été observée en 2020 et 2021 principalement chez les adultes de 75 ans et plus. Cela est une conséquence des mesures de protection individuelles et collectives adoptées lors de la pandémie de COVID-19. Par la suite, une remontée de l'incidence a été observée dans un contexte de forte circulation de virus respiratoires favorisant la survenue d'une IIP (5,6).

Figure 1 Taux d'incidence annuel d'infection invasive à pneumocoque en fonction du groupe d'âge, de 2001 à 2023, au Québec



La distribution proportionnelle des sérotypes retrouvés dans les IIP de 2001 à 2023 pour différents groupes d'âge est indiquée dans les figures 2 et 3. Chez les moins de 5 ans, une remontée de la fraction attribuable au sérotype (ST) 19A a été observée durant les trois dernières années. Chez les personnes âgées de 5 ans et plus, ce sont les sérotypes 3 et 19A, mais aussi le 4 et le 9V qui ont connu une augmentation absolue et proportionnelle durant les trois dernières années. L'augmentation des sérotypes 4 et 9V, qui sont inclus dans tous les vaccins conjugués pédiatriques, concerne principalement les personnes de 5 à 64 ans.

Figure 2 Distribution proportionnelle (%) de différentes catégories de sérotypes rapportés de 2005 à 2023 au Québec chez les moins de 5 ans (source : LSPQ, ensemble des laboratoires)

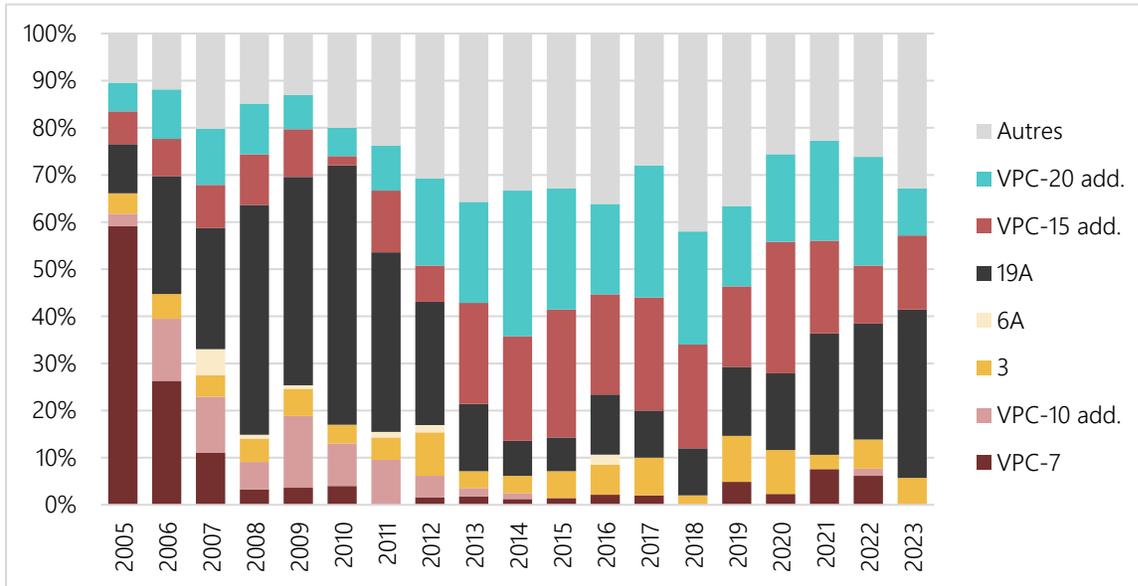
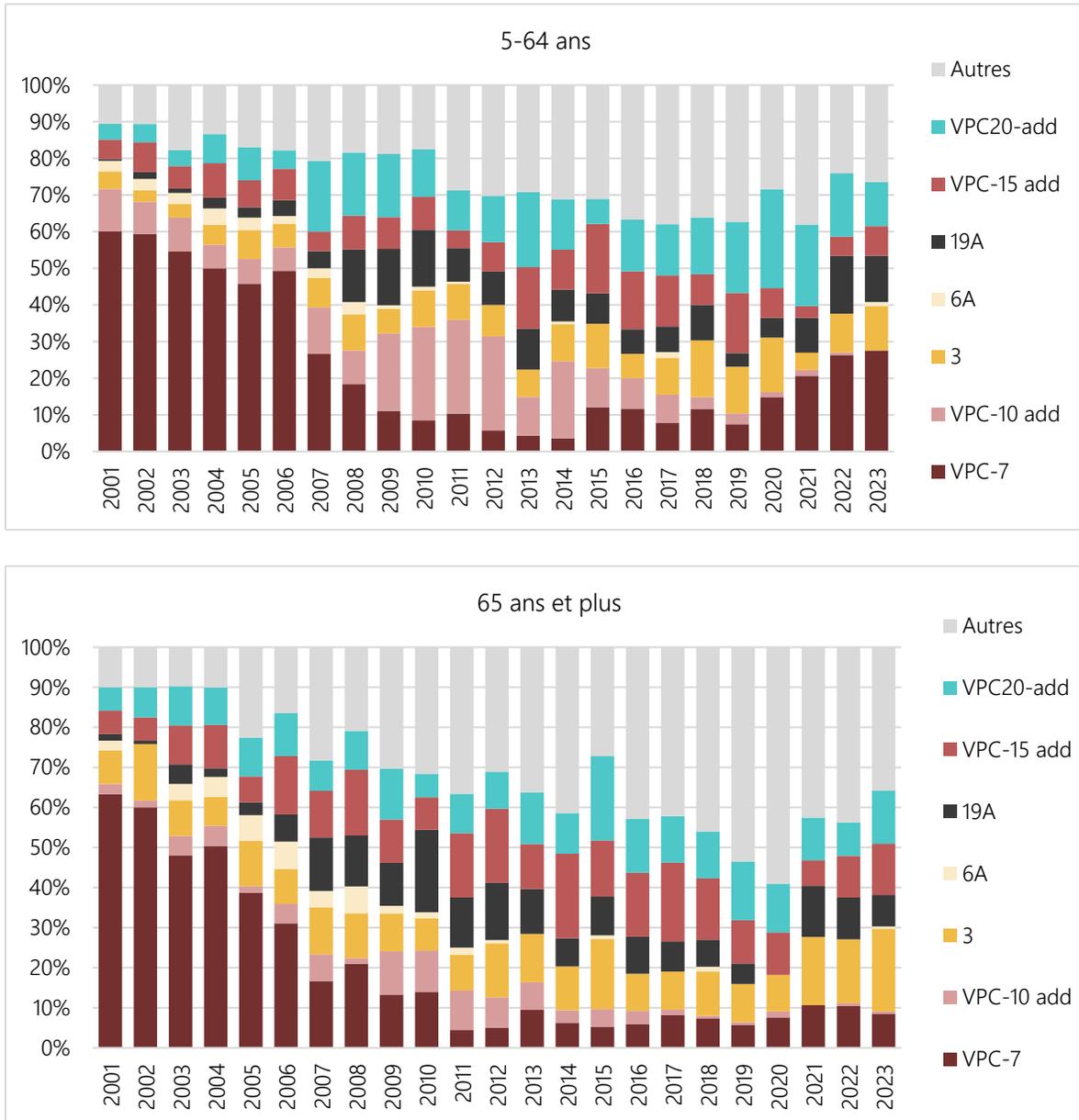


Figure 3 Distribution proportionnelle (%) de différentes catégories de sérotypes rapportés de 2001 à 2023 au Québec chez les 5 à 64 ans et les 65 ans et plus (source : LSPQ, laboratoires sentinelles)



Il est difficile à ce stade de prédire l'évolution de l'épidémiologie des IIP à la suite des turbulences générées par la pandémie de COVID-19. La distribution des sérotypes influence fortement l'utilité relative des différents vaccins qui ont des compositions différentes comme cela est discuté plus loin.

3 CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTS VACCINS

3.1 Composition des différents vaccins

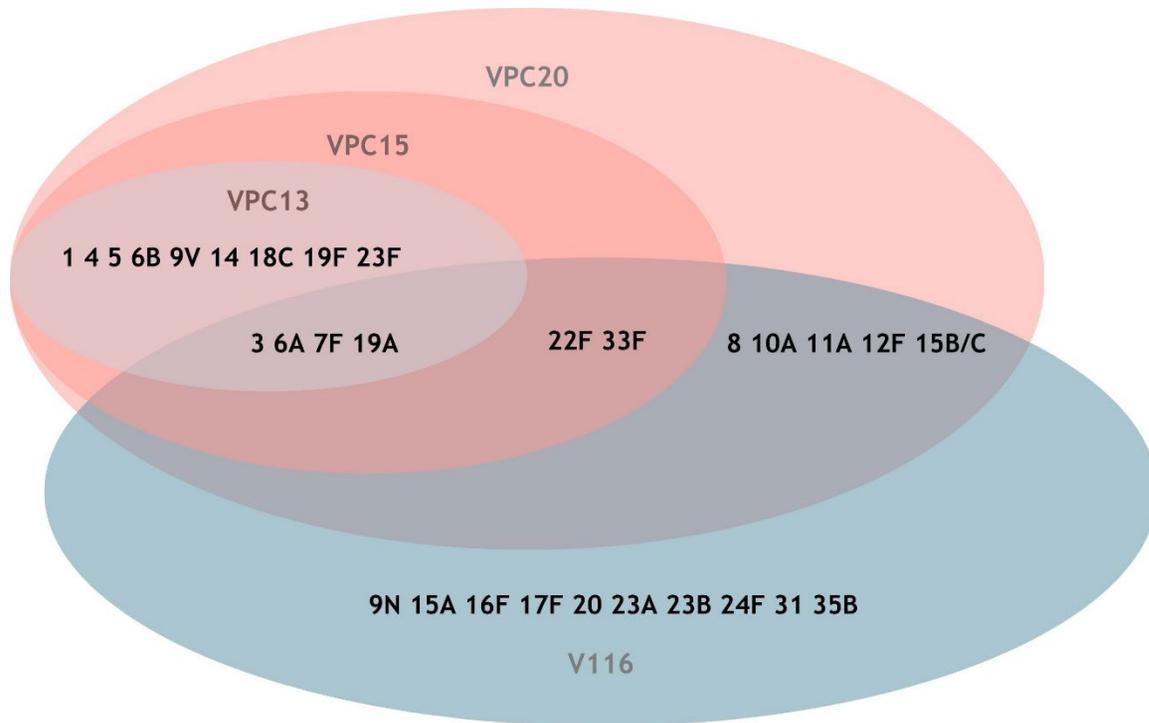
La composition des différents vaccins pneumococciques autorisés au Canada est indiquée dans le tableau 1 et la figure 4. Le VPC-13 contient treize sérotypes (ST), mais couvre aussi, par protection croisée, les ST 6C et 7N (7). Le VPC-15 ajoute deux sérotypes au VPC-13 (ST 22F et 33F) et le VPC-20 ajoute cinq autres sérotypes au VPC-15 (ST 8, 10A, 11A, 12F et 15B). Les sérotypes 15B et 15C sont très proches biochimiquement et difficilement distinguables tout en générant des protections croisées (8,9). De ce fait, une seule entité sérotypique 15B/C doit être considérée. Le VPC-21 contient onze sérotypes inclus dans le VPC-20 et dix sérotypes qui lui sont spécifiques (ST 9N, 15A, 16F, 17F, 20, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B). Ainsi, les VPC-20 et VPC-21 couvrent ensemble 32 sérotypes (30 sérotypes vaccinaux + 6C et 7N) ce qui les rend complémentaires pour générer une protection maximale contre les infections pneumococciques pour l'ensemble de la population.

Tableau 1 Composition des vaccins pneumococciques autorisés au Canada incluant la protéine de conjugaison, les sérotypes inclus dans chaque vaccin ainsi que la dose unitaire de polysaccharide en microgramme (µg) pour chacune des composantes

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

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

Figure 4 Sérotypes inclus dans les vaccins pneumococciques 13-valent (VPC-13), 15-valent (VPC-15), 20-valent (VPC-20) et 21-valent (VPC-21 ou V116¹)



¹ Le terme V116 a été utilisé pour désigner le VPC-21 durant les essais cliniques, avant sa commercialisation.

3.2 Immunogénicité des différents vaccins

Les nouveaux vaccins pneumococciques conjugués ont été autorisés au Canada en fonction de données d'immunogénicité démontrant une réponse non inférieure à celle d'un vaccin déjà autorisé pour les sérotypes communs et une réponse satisfaisante pour ce qui est des sérotypes spécifiques au nouveau vaccin (10). Les principaux essais randomisés portant sur l'immunogénicité des vaccins pneumococciques conjugués rapportant des mesures de l'activité opsonophagocytaire (*opsonophagocytotic activity* – OPA) ont été recensés et les résultats sont présentés dans le tableau 2. Dans ces essais, les titres géométriques moyens OPA sont mesurés pour chaque sérotype inclus dans chaque vaccin et un ratio des titres est calculé pour chacun des sérotypes communs. La moyenne de ces ratios peut être interprétée comme un indicateur de l'immunogénicité relative des deux vaccins comparés (11).

Chez les enfants, les comparaisons indiquent que le VPC-7 est sensiblement plus immunogène que le VPC-13 (deux essais) et que le VPC-13 est plus immunogène que le VPC-15 (trois essais) et le VPC-20 (trois essais). Nous ne disposons pas d'étude ayant comparé le VPC-15 au VPC-20 chez les enfants. Il est toutefois possible de faire une comparaison indirecte en prenant le VPC-13 comme étalon commun. Une telle comparaison indirecte suggère que dans un calendrier comportant 2+1 doses comme au Québec, le profil général d'immunogénicité du VPC-15 est proche de celui du VPC-20 avec un ratio des titres OPA de 1,02 pour les sérotypes communs (11).

En examinant les réponses OPA pour chacun des sérotypes communs dans un calendrier 2+1, on remarque que les ratios VPC-15/VPC-13 sont particulièrement faibles pour les sérotypes 4 (ratio = 0,70), 19A (0,70), 7F (0,63), 6A (0,61), 23F (0,57) et 19F (0,42) (11). Ces données sont surtout préoccupantes pour les sérotypes 4 et 19A dont l'incidence est en augmentation au Québec (12). Pour les ratios VPC-20/VPC-13, des valeurs faibles sont observées pour les sérotypes 18C (0,66) et 19F (0,59) qui ne sont pas en émergence actuellement (11,12).

Chez les adultes, le profil d'immunogénicité du VPC-15 est proche de celui du VPC-13 avec des ratios moyens des titres OPA, respectivement, de 0,95 et de 1,11 dans deux essais. Par contre, l'immunogénicité du VPC-20 s'est avérée un peu plus faible que celle du VPC-13 avec un ratio moyen des titres OPA de 0,84 dans un essai. Une comparaison indirecte du VPC-15 et du VPC-20 chez les adultes qui portait sur les concentrations géométriques moyennes en IgG a montré que la performance du VPC-15 était globalement meilleure que celle du VPC-20 avec un avantage statistiquement significatif pour les sérotypes 3, 6A, 18C, 19A, 19F et 23F (13). Pour le VPC-21, nous disposons des résultats de trois essais chez des adultes qui indiquent un profil d'immunogénicité se situant entre celui du VPC-13 et du VPC-15 d'une part et du VPC-20 d'autre part.

Tous ces résultats confirment que l'augmentation du nombre de sérotypes dans les VPC se traduit généralement par une baisse de l'immunogénicité, phénomène possiblement attribuable à un effet de suppression de la réponse aux polysaccharides induite par une plus grande charge en protéine de conjugaison (14,15). La signification clinique des différences d'immunogénicité rapportées dans le tableau 2 n'est pas établie, mais une moins bonne immunogénicité pourrait se traduire par une protection de plus courte durée, ainsi que par un effet plus faible sur le portage entraînant une moindre protection indirecte de groupe (*herd immunity*).

Tableau 2 Devis et principaux résultats des essais cliniques portant sur l'immunogénicité des nouveaux vaccins pneumococquiques conjugués chez des enfants et des adultes

Comparaison	Devis	Principaux résultats	Ratio mouen des titres OPA	Référence
VPC-13 vs VPC-7 Enfants	RCT de Phase 3 aux É.-U. : 666 enfants en santé randomisés pour recevoir 3+1 doses de VPC-13 ou VPC-7 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4, 6 et 12-15 mois	VPC-13 induit des concentrations en IgG non-inférieures à celles induites par le VPC-7 pour les sérotypes communs bien que les valeurs soient généralement inférieures à celles obtenues avec le VPC-7	Ratio post-dose 4 VPC-13:VPC-7 = 0,77	Yeh et coll., 2010 (66)
	RCT de Phase 3 en Allemagne : 605 enfants en santé randomisés pour recevoir 3+1 doses de VPC-13 ou VPC-7 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4, 6 et 12-15 mois	Les proportions de participants qui atteignent le seuil de 0,35 µg/mL en IgG sont comparables pour l'ensemble des sérotypes communs avec l'exception du 6B : 77,5 % pour le VPC-13 contre 87,1 % pour le VPC-7	Ratio post-dose 4 VPC-13:VPC-7 = 0,87	Kieninger et coll., 2010 (67)
VPC-15 vs VPC-13 Enfants	RCT de Phase 3 dans 4 pays incluant les É.-U. : 1720 enfants en santé randomisés pour recevoir 3+1 doses de VPC-15 ou VPC-13 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4, 6 et 12-15 mois	Les critères de non-infériorité du VPC-15 par rapport au VPC-13 sont atteints pour l'ensemble des 13 sérotypes communs avec une exception : concentration en IgG inférieure pour le sérotype 6A post-dose 3 avec les VPC-15. Pour le sérotype 3, réponses post-dose 3 et 4 supérieures pour le VPC-15.	Ratio post-dose 4 VPC-15:VPC-13 = 0,75	Lupinacci et coll., 2023 (68)
	RCT de Phase 3 dans 9 pays européens : 1184 enfants en santé randomisés pour recevoir 2+1 doses de VPC-15 ou VPC-13 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4 et 12-15 mois	Les critères de non-infériorité du VPC-15 par rapport au VPC-13 sont atteints pour l'ensemble des 13 sérotypes communs en fonction de la proportion de participants atteignant le seuil de concentration en IgG de 0,35 µg/mL	Ratio post-dose 3 VPC-15:VPC-13 = 0,75	Martinon-Torres et coll., 2023 (69)
	RCT de Phase 3 dans 4 pays européens : 1191 enfants en santé randomisés pour recevoir 2+1 doses de VPC-15 ou VPC-13 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 3, 5 et 12 mois	Les critères de non-infériorité du VPC-15 par rapport au VPC-13 sont atteints pour l'ensemble des 13 sérotypes communs en fonction de la proportion de participants atteignant le seuil de concentration en IgG de 0,35 µg/mL ainsi que pour les concentrations géométriques moyennes en IgG	Ratio post-dose 3 VPC-15:VPC-13 = 0,88	Benfield et coll., 2023 (70)
VPC-20 vs VPC-13 Enfants	RCT de Phase 2 aux É.-U. et Australie : 460 enfants en santé randomisés pour recevoir 3+1 doses de VPC-20 ou VPC-13 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4, 6 et 12-15 mois	Les réponses en IgG et OPA induites par le VPC-20 sont robustes avec un effet de « boost » après la dose 4 avec toutefois des titres en anticorps inférieurs à ceux obtenus avec le VPC-13	Ratio post-dose 4 VPC-20:VPC-13 = 0,72	Senders et coll., 2021 (71)
	RCT de Phase 3 aux É.-U. : 1197 enfants en santé randomisés pour recevoir 3+1 doses de VPC-20 ou VPC-13 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4, 6 et 12-15 mois	Critères de non-infériorité atteints pour les concentrations en IgG un mois après la dose 4 de VPC-20 bien qu'inférieures à celles obtenues avec les VPC-13	Ratio post-dose 4 VPC-20:VPC-13 = 0,93	Senders et coll., 2024 (72)
	RCT de Phase 3 en Europe : 1204 enfants en santé randomisés pour recevoir 2+1 doses de VPC-20 ou VPC-13 avec d'autres vaccins recommandés aux âges de 2, 4 et 11-12 mois	Critères de non-infériorité atteints pour les concentrations en IgG un mois après la dose 3 de VPC-20 avec l'exception du sérotype 6B pour lequel la réponse avec le VPC-20 est inférieure à celle obtenue avec le VPC-13	Ratio post-dose 3 VPC-20:VPC-13 = 0,76	Korbal et coll., 2024 (73)

Tableau 2 Devis et principaux résultats des essais cliniques portant sur l'immunogénicité des nouveaux vaccins pneumococquiques conjugués chez des enfants et des adultes (suite)

Comparaison	Devis	Principaux résultats	Ratio mouen des titres OPA	Référence
VPC-20 vs VPC-15 Enfants	Comparaison indirecte des VPC-15 et VPC-20 en utilisant les résultats de 6 essais avec des mesures de titres OPA	Pour la plupart des 13 sérotypes communs, les réponses OPA sont meilleures avec le VPC-7 qu'avec le VPC-13, sont meilleures avec le VPC-13 qu'avec le VPC-15 ou le VPC-20, les réponses obtenues avec ces deux vaccins étant proches dans une comparaison indirecte, le VPC-13 étant l'étalon commun	Ratio post-dose 4 (3+1) VPC-15:VPC-20 = 1,04 Ratio post-dose 3 (2+1) VPC-15:VPC-20 OPA = 1,02	De Wals, 2024 (11)
VPC-15 vs VPC-13 Adultes	RCT de Phase 3 : 1 202 adultes de 50 ans et plus n'ayant pas reçu de vaccin pneumococquique randomisés pour recevoir une dose de VPC-15 ou VPC-13	Critères de non-infériorité atteints pour les 13 sérotypes communs. Réponse plus élevée avec le VPC-15 qu'avec le VPC-13 pour le sérotype 3	Ratio VPC-15 : VPC-13 = 0,95	Platt et coll., 2022 (74)
	RCT de Phase 3 : 2 333 adultes de 50 ans et plus randomisés avec un ratio 3:3:3:1 pour recevoir 1 dose de 3 lots de VPC-15 ou d'un lot de VPC-13	Réponses comparables entre les 3 lots de VPC-15 et entre le VPC-15 et le VPC-13	Ratio VPC-15 : VPC-13 = 1,11	Simon et coll., 2022 (75)
VPC-21 vs VPC-13 Adultes	RCT de Phase 3 : 3 009 adultes de 60 ans et plus n'ayant pas reçu de vaccin pneumococquique randomisés pour recevoir une dose de VPC-21 ou VPC-13	Critères de non-infériorités atteints pour les 13 sérotypes communs bien que les titres OPA soient moindres avec le VPC-21 qu'avec le VPC-13	Ratio VPC-21 : VPC-13 = 0,84	Essink et coll., 2021 (76)
VPC-21 vs VPC-15 Adultes	RCT de Phase 3 RCT chez des adultes de 50 ans et plus ayant déjà reçu une dose de VPS23 : 229 reçoivent une dose de VPC-21 et 119 une dose de VPC-15	Réponses OPA assez comparables pour les 6 sérotypes communs (3, 6A, 7F, 19A, 22F, 33F)	Ratio VPC-21 : VPC-15 = 0,89	Platt, 2024 (77)
VPC-21 vs VPC-20 Adultes	RCT de Phase 3 : 2 356 adultes de 50 ans et plus n'ayant pas encore reçu de vaccin pneumococquique randomisés pour une dose de VPC-21 ou de VPC-20	Réponse OPA similaires entre les 2 vaccins pour les sérotypes 7F et 12F, meilleures avec le VPC-21 pour les sérotypes 3, 8, 11A et 33F, meilleures avec le VPC-20 pour les sérotypes 6A, 10A, 19A et 22F	Ratio VPC-21 : VPC-20 = 1,09	Platt, 2024 (77)

3.3 Efficacité des différents vaccins

Nous ne disposons à ce jour d'aucune donnée sur l'efficacité clinique du VPC-15, du VPC-20 et du VPC-21. Par défaut, il faut se rabattre sur les données disponibles pour le VPC-13 et faire des inférences, sachant que les VPC de nouvelle génération pourraient être légèrement moins efficaces en ce qui concerne les sérotypes communs avec le VPC-13.

Chez les enfants, l'efficacité du VPC-13 à prévenir les infections invasives a été mesurée en Angleterre dans le cadre d'un devis de cohorte indirecte (méthode de Broome) (16). L'efficacité estimée sur une période de plus de 5 ans après 2+1 doses était de 90 % (IC95 % : 74 % à 96 %) contre les IIP des sérotypes couverts par le VPC-7 incluant le ST 6A et de 74 % (IC95 % : 31 % à 90 %) contre les sérotypes additionnels couverts par le VPC-13. Cette plus faible protection est en partie attribuable au sérotype 3 qui est particulièrement résistant aux anticorps vaccinaux (17). Dans une méta-analyse, l'efficacité à court terme du VPC-13 contre les IIP de sérotype 3 n'était que de 64 % (IC95 % : 37 % à 90 %) (18). Au Québec, une étude utilisant le devis de cohorte indirecte a mis en évidence une efficacité du VPC-13 de 59 % contre les IIP de sérotype 3, l'estimation étant de 88 % durant la première année après la première dose et devenant nulle par la suite (19).

Chez l'adulte, le VPC-13 a été testé dans un essai randomisé (CAPITA) chez des adultes âgés de 65 ans et plus aux Pays-Bas (20). Une protection de 75 % (IC95 % : 41 % à 91 %) a été observée durant une période de 5 ans contre les IIP causées par les sérotypes vaccinaux (21). Il s'est avéré que l'efficacité était de 15 % moindre si le vaccin était administré à l'âge de 75 ans par rapport à une administration à l'âge de 65 ans (22). Nous ne disposons pas de données sur le maintien de l'efficacité vaccinale plus de 5 ans après l'administration du VPC-13. Dans l'essai CAPITA, l'efficacité du VPC-13 pour prévenir les pneumonies pneumococciques non-bactériémiques (PPNB) hospitalisées ou non et causées par des sérotypes vaccinaux a été de 45 % (IC95 % : 14 % à 65 %) dans l'analyse *per protocol* (20).

Il est également établi que les VPC-7 et VPC-13 ont un effet sur le portage et induisent une immunité de groupe se traduisant par une protection indirecte des personnes non vaccinées (23). Dans une étude basée sur des données de surveillance dans quatre pays incluant le Canada, une diminution de 50 % de l'incidence des IIP chez les adultes âgés de 65 ans et plus attribuables aux sérotypes spécifiques au VPC-13 (1, 5, 7F, 3, 6A et 19A) a été observée à la suite du passage du VPC-7 au VPC-13 chez les enfants (24).

3.4 Innocuité des différents vaccins

Depuis leur mise en marché et l'administration de millions de doses, les vaccins pneumococciques conjugués ont démontré un profil d'innocuité particulièrement favorable (25,26). Aucun effet indésirable grave imputable à l'administration du VPC-15, du VPC-20 ou du VPC-21 n'a été signalé dans les essais rapportés dans le tableau 2.

4 SÉROTYPES COUVERTS PAR LES DIFFÉRENTS VACCINS

4.1 Proportions des souches invasives couvertes par les différents vaccins

Nous disposons des résultats de la surveillance des IIP dans toutes les catégories d'âge impliquant tous les laboratoires de microbiologie de la province pour les années 2019-2023. Étant donné que les années 2020-2021 sont atypiques, les résultats sont présentés pour l'année 2019 qui précède la pandémie et les années 2022-2023 qui y font suite (tableau 3). Il apparaît que, à la suite de la pandémie, une recrudescence de l'incidence des sérotypes couverts par le VPC-13 a été observée avec une proportion globale passant de 27 % à 43 %. Nous ne savons pas si cette nouvelle distribution va se stabiliser ou si un retour à la situation pré-pandémique sera observé.

Chez les enfants, le potentiel de prévention des nouveaux vaccins conjugués est représenté par la proportion de souches non couvertes par le VPC-13. En 2019, les sérotypes 22F et 33F représentaient 17 % des souches chez les moins de 5 ans et 14 % en 2022-2023. Par contre, chez les moins de 5 ans, les sept sérotypes inclus dans le VPC-20 et non dans le VPC-13 représentaient 34 % des souches en 2019 et 30 % en 2022-2023, soit le double des valeurs enregistrées pour le VPC-15.

Une utilisation des nouveaux vaccins conjugués chez les enfants (VPC-15 ou VPC-20) devrait théoriquement diminuer l'incidence des sérotypes additionnels au VPC-13 chez les adultes. Les sérotypes 22F et 33F représentaient environ 15 % des souches chez les adultes âgés de 65 ans et plus avant la pandémie et environ 10 % après la pandémie. Pour le VPC-20, les chiffres étaient respectivement de 30 % et de 25 %, soit le double des valeurs observées pour le VPC-15.

On peut donc conclure que l'utilisation du VPC-20 chez les enfants serait préférable à celle du VPC-15 pour générer une protection directe des vaccinés et indirecte des non-vaccinés.

Chez les personnes âgées de 5 à 64 ans, la proportion de souches couvertes par le VPC-20 s'élevait à 66 % en 2019 et à 74 % en 2022-2023. Si l'on ajoute les sérotypes additionnels figurant dans le VPC-21, la couverture sérotypique totale avec les deux vaccins s'élève à 92 % en 2019 et 94 % en 2022-2023. En supposant que ces proportions sont similaires peu importe le niveau de risque, on peut conclure que l'administration du VPC-20 seul aux personnes à risque élevé ou très élevé d'IIP procurerait une protection acceptable contre les sérotypes circulants. Toutefois, une protection maximale des adultes de moins de 65 ans à risque très élevé d'IIP pourrait être obtenue par l'administration à la fois du vaccin VPC-20 et du vaccin VPC-21.

Chez les adultes âgés de 65 à 74 ans, la proportion de souches couvertes par le VPC-21 était supérieure à celle observée pour le VPC-20 : 80 % contre 56 % en 2019 et 83 % contre 60 % en 2022-2023. La différence est semblable chez les adultes âgés de 75 ans et plus : 86 % contre 49 % en 2019 et 78 % contre 58 % en 2022-2023. Advenant une utilisation du VPC-20 chez les enfants, l'incidence des sérotypes spécifiques au VPC-20 devrait théoriquement diminuer, tandis que celle des sérotypes couverts par le VPC-21 devrait augmenter. On peut donc conclure que le VPC-21 serait le vaccin préférable pour l'immunisation des aînés au Québec.

Tableau 3 Distribution des sérotypes parmi les infections invasives à pneumocoque au Québec dans différents groupes d'âge pour deux périodes durant lesquelles la surveillance incluait tous les laboratoires de microbiologie

Période Sérotipe*	2019										2022-2023									
	0-<5 ans		5-64 ans		65-74 ans		75 ans +		Tous âges		0-<5 ans		5-64 ans		65-74 ans		75 ans +		Tous âges	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
VPC-13	12	29 %	111	29 %	50	26 %	61	23 %	234	27 %	54	40 %	415	52 %	128	35 %	152	34 %	749	43 %
VPC-15 non-VPC-13	7	17 %	67	18 %	26	14 %	43	16 %	143	16 %	19	14 %	66	8 %	38	10 %	63	14 %	186	11 %
22F	3	7 %	46	12 %	21	11 %	30	11 %	100	11 %	16	12 %	57	7 %	34	9 %	55	12 %	162	9 %
33F	4	10 %	21	6 %	5	3 %	13	5 %	43	5 %	3	2 %	9	1 %	4	1 %	8	2 %	24	1 %
VPC-15	19	46 %	178	47 %	76	40 %	104	39 %	377	43 %	73	54 %	481	60 %	166	45 %	215	48 %	935	53 %
VPC-20 non-VPC-15	7	17 %	72	19 %	30	16 %	27	10 %	136	15 %	22	16 %	114	14 %	52	14 %	45	10 %	233	13 %
8	1	2 %	39	10 %	8	4 %	10	4 %	58	7 %	1	1 %	52	6 %	16	4 %	13	3 %	82	5 %
10A	1	2 %	9	2 %	9	5 %	6	2 %	25	3 %	8	6 %	10	1 %	7	2 %	7	2 %	32	2 %
11A	0	0 %	9	2 %	6	3 %	5	2 %	20	2 %	1	1 %	21	3 %	15	4 %	11	2 %	48	3 %
12F	0	0 %	8	2 %	4	2 %	2	1 %	14	2 %	0	0 %	17	2 %	8	2 %	3	1 %	28	2 %
15B/C*	5	12 %	7	2 %	3	2 %	4	1 %	19	2 %	12	9 %	14	2 %	6	2 %	11	2 %	43	2 %
VPC-20	26	63 %	250	66 %	106	56 %	131	49 %	513	58 %	95	70 %	595	74 %	218	60 %	260	58 %	1168	67 %
VPC-20 non-VPC-13	14	34 %	139	36 %	56	30 %	70	26 %	279	32 %	41	30 %	180	22 %	90	25 %	108	24 %	419	24 %
VPC-21 non-VPC-20	10	24 %	99	26 %	59	31 %	109	41 %	277	31 %	26	19 %	172	21 %	109	30 %	134	30 %	441	25 %
9N	2	5 %	34	9 %	13	7 %	19	7 %	68	8 %	0	0 %	45	6 %	28	8 %	26	6 %	99	6 %
15A	3	7 %	10	3 %	10	5 %	29	11 %	52	6 %	7	5 %	28	3 %	12	3 %	27	6 %	74	4 %
16F	1	2 %	13	3 %	6	3 %	9	3 %	29	3 %	2	1 %	17	2 %	11	3 %	12	3 %	42	2 %
17F	0	0 %	1	0 %	3	2 %	3	1 %	7	1 %	0	0 %	1	0 %	1	0 %	0	0 %	2	0 %
20	0	0 %	5	1 %	5	3 %	2	1 %	12	1 %	0	0 %	19	2 %	12	3 %	13	3 %	44	3 %
23A	0	0 %	13	3 %	6	3 %	15	6 %	34	4 %	8	6 %	16	2 %	18	5 %	29	6 %	71	4 %
23B	2	5 %	14	4 %	9	5 %	12	4 %	37	4 %	6	4 %	27	3 %	9	2 %	9	2 %	51	3 %
24F	2	5 %	1	0 %	1	1 %	3	1 %	7	1 %	2	1 %	1	0 %	0	0 %	0	0 %	3	0 %
31	0	0 %	3	1 %	2	1 %	3	1 %	8	1 %	0	0 %	7	1 %	5	1 %	9	2 %	21	1 %
35B	0	0 %	5	1 %	4	2 %	14	5 %	23	3 %	1	1 %	11	1 %	13	4 %	9	2 %	34	2 %
VPC-21	34	83 %	322	85 %	151	80 %	230	86 %	737	84 %	117	87 %	592	74 %	302	83 %	353	78 %	1364	78 %
Non-vaccinal	5	12 %	32	8 %	24	13 %	29	11 %	90	10 %	14	10 %	38	5 %	38	10 %	56	12 %	146	8 %
Total	41	100 %	381	100 %	189	100 %	269	100 %	880	100 %	135	100 %	805	100 %	365	100 %	450	100 %	1755	100 %

* Cas de sérotipe connu

Dans une étude prospective du réseau *Serious Outcomes Surveillance* (SOS) au Canada, la distribution des sérotypes identifiés dans les IIP excluant les pneumonies bactériémiques ayant fait l'objet d'une hospitalisation était quelque peu différente de la distribution observée dans les pneumonies pneumococciques incluant les infections bactériémiques et non bactériémiques (27). Toutefois, les tests diagnostiques utilisés pour les pneumonies non invasives n'avaient pas la même sensibilité pour les différents sérotypes. Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, la distribution des sérotypes identifiés dans les pneumonies acquises dans la communauté a été comparée à celle observée parmi les infections invasives sans que des différences majeures soient constatées (28). Les différences dans les proportions de souches invasives couvertes par les VPC-13, VPC-15 et VPC-20 devraient donc s'appliquer aux PPNB.

Nous ne disposons pas de données canadiennes concernant la distribution des sérotypes parmi les otites moyennes aiguës (AOM). Dans une étude portant sur 199 souches de pneumocoque isolées de prélèvements de liquide de l'oreille moyenne aux É.-U. de 2011 à 2021, 23 % appartenaient à des sérotypes inclus dans le VPC-13, 30 % à des sérotypes inclus dans le VPC-15 et 55 % à des sérotypes inclus dans le VPC-20 (29).

4.2 Caractère invasif des souches couvertes

Le caractère invasif d'un organisme pathogène se définit comme sa capacité à passer d'une infection muqueuse superficielle à une infection d'un organe ou d'un liquide biologique normalement stérile et se mesure, pour le pneumocoque, par le ratio entre l'incidence des infections invasives et la prévalence ou incidence du portage asymptomatique rhinopharyngé (30). Il semble que le caractère invasif des différentes souches de pneumocoque soit davantage lié au sérotype phénotypique plutôt qu'à un génotype ayant différentes expressions sérotypiques (31). Il est important de distinguer le caractère invasif d'une souche de sa virulence qui est sa capacité à provoquer une maladie grave.

Nous disposons de deux méta-analyses ayant mesuré le caractère invasif de différents sérotypes du pneumocoque (tableau 4). La première méta-analyse est basée sur quatre études publiées et treize séries de données non publiées (32). Le caractère invasif de chaque sérotype est mesuré par le ratio entre l'incidence des IIP et la prévalence du portage chez des enfants âgés de moins de 5 ans, le sérotype 19A étant utilisé comme référence pour calculer un indice relatif (Odds Ratio dans un modèle d'effet aléatoire). Dans la seconde méta-analyse, des modèles bayésiens ont été appliqués à 25 séries de données combinant des mesures d'incidence des IIP et de portage rhinopharyngé (33). L'avantage de cette approche est de fournir des indices absolus plutôt que relatifs avec des estimations plus précises pour les sérotypes moins fréquents. Pour les comparaisons présentées dans le tableau 4, les indices absolus ont été convertis en indices relatifs en utilisant le sérotype 17F comme référence, ce dernier ayant un caractère invasif médian.

Les données du tableau 4 indiquent que l'indice invasif du ST 22F se situe près de la médiane dans les deux études (rangs 12/26 et 18/61, respectivement) alors que le ST 33F est plus invasif (rangs 10/26 et 6/61, respectivement). Dans une étude récente au Royaume-Uni, non reprise dans le tableau 4, le ratio cas/portage du ST 33F se situait dans le groupe central des dix-neuf sérotypes étudiés (34).

Parmi les cinq sérotypes couverts par le VPC-20 et non par le VPC-15, deux sont particulièrement invasifs : le ST 8 (rang 5 dans les deux études) et le 12F (rang 3 et 2 respectivement). Ces deux sérotypes étaient aussi les plus invasifs dans l'étude récente portant sur dix-neuf sérotypes au Royaume-Uni (34).

Aucun sérotype n'est très invasif parmi ceux propres au VPC-21 et parmi ceux qui ne figurent dans aucun vaccin et pour lesquels nous disposons de donnée. La seule exception serait le ST 10F qui se classe au rang 8/61 dans la deuxième méta-analyse (donnée non montrée dans le tableau 4).

Dans les classements résultant des deux méta-analyses, la précision statistique de chaque estimation n'a pas été prise en compte et, de plus, il existe certaines discordances entre les deux classements. Toutefois, on peut conclure que le VPC-15 utilisé chez les enfants pourrait diminuer la taille d'une niche écologique occupée par deux sérotypes (ST 22F et ST 33F) qui ne sont pas parmi les plus invasifs avec un risque théorique de remplacement par des sérotypes plus invasifs (ST 8 et ST 12F par exemple). Le VPC-20 couvre davantage de sérotypes très invasifs et l'hypothèse la plus probable est que le remplacement se fasse par des sérotypes moins invasifs.

Tableau 4 Distribution des sérotypes vaccinaux en fonction de leur caractère invasif

Source	Indice d'invasivité relatif (IIR) (rang du plus haut au plus bas)			
	<i>Balsells et coll., 2018</i>		<i>Løchen et coll., 2022</i>	
Référence pour les calculs	ST 19F		ST 17F	
Sérotypes	IIR	Rang/26	IIR	Rang/61
VPC-13 (sélection)				
3	1,0	8	1,7	24
19A	1,0	10	4,2	12
19F	0,2	23	1,1	29
VPC-15 non VPC-13				
22F	0,6	12	2,5	18
33F	1,0	10	7,5	6
VPC-20 non VPC-15				
8	2,0	5	9,6	5
10A	0,4	16	1,3	27
11A	s.o.	s.o.	0,4	44
12F	5,8	3	16,3	2
15B/C	0,3	20	0,6	38
VPC-21 non VPC-20				
9N	s.o.	s.o.	0,4	43
15A	0,3	19	1,1	30
16F	0,2	22	1,0	33
17F	s.o.	s.o.	1,0	32
20	s.o.	s.o.	0,7	35
23A	s.o.	s.o.	0,3	46
23B	0,1	26	1,0	31
24F	0,7	11	s.o.	s.o.
31	s.o.	s.o.	0,2	55
35B	0,3	21	0,5	39

4.3 Corrélat de protection

Bien évidemment, nous ne disposons pas de corrélat de protection pour les sérotypes qui ne figurent pas dans les vaccins actuellement utilisés. Des corrélats de protection basés sur la mesure des concentrations géométriques moyennes en IgG ont été estimés dans une étude au Royaume-Uni portant sur le VPC-7 et le VPC-13 (35). Trois sérotypes ont des valeurs de corrélat bien supérieures à la moyenne : ST 3 (2,83 µg/mL), ST 19F (1,17 µg/mL) et ST 19A (1,00 µg/mL). Ces trois sérotypes ont été imparfaitement contrôlés par les programmes de vaccination des enfants au Canada et pourraient encore se répandre davantage advenant l'utilisation de vaccins moins immunogènes que le VPC-13 (36). Cette hypothèse sera à valider sachant que ces trois sérotypes peuvent être virulents comme discuté plus loin.

4.4 Virulence des souches couvertes

Le taux de létalité (TL) est l'indicateur le plus souvent utilisé pour mesurer le caractère agressif ou la virulence des souches de pneumocoque. Il est défini par le nombre de décès survenant durant une période déterminée après le début de la maladie (généralement un mois) parmi une série de cas d'IIP. Il s'agit d'une caractéristique qui varie d'un sérotype à l'autre et qui est relativement stable pour un sérotype donné (37,38). Les sérotypes ayant un TL élevé ont tendance à être fréquemment retrouvés au niveau du portage, à être peu invasifs et être fortement encapsulés *in vitro* (37). À des fins de comparaison, une méta-analyse récente a été sélectionnée ainsi qu'une série comportant près de 6 000 cas d'IIP rapportés dans la région de Madrid, Espagne, et qui n'étaient pas incluses dans la méta-analyse qui avait été clôturée avant la publication de l'étude (39,40).

Les taux de létalité relatifs et les rangs qui figurent dans le tableau 5 indiquent que les sérotypes 22F et 33F sont moyennement virulents. Parmi les cinq sérotypes couverts par le VPC-20 et non par le VPC-15, le ST 11A est particulièrement virulent, figurant au deuxième rang dans les deux études. Parmi les sérotypes qui figurent dans le VPC-21, neuf se classent parmi les dix plus virulents dans au moins une des deux études (3, 6A, 6C grâce au 6 A, 9N, 11A, 16F, 17F, 23A, 31). Ces résultats montrent que le VPC-20 utilisé chez les enfants a plus de potentiel que le VPC-15 pour diminuer la circulation des sérotypes virulents qui peuvent infecter des adultes fragiles et que le VPC-21 est particulièrement adapté à la prévention des IIP causées par des sérotypes très virulents chez les adultes.

Tableau 5 Distribution des sérotypes vaccinaux en fonction de leur virulence mesurée par le taux de létalité relatif

Source	Taux de létalité relatif (TLR) (rang du plus haut au plus bas)			
	<i>Demirdal et coll., 2021</i>		<i>De Miguel et coll., 2021</i>	
	TL Odds Ratio OR = 1 pour ST 20		TLR par rapport au ST 22F	
Sérotypes	OR	Rang/42	TLR	Rang/25
VPC-13 (sélection)				
3	1,84	6	1,23	7
19A	1,12	27	0,83	14
19F	1,81	8	1,44	3
VPC-15 non VPC-13				
22F	1,20	24	1,00	13
33F	0,99	31	s.o.	s.o.
VPC-20 non VPC-15				
8	0,68	38	0,47	20
10A	1,57	13	0,56	18
11A	2,44	2	1,59	2
12F	0,92	32	0,37	21
15B/C	1,31	21	0,77	16
VPC-21 non VPC-20				
9N	1,38	19	1,11	10
15A	1,66	11	1,26	4
16F	1,94	5	s.o.	s.o.
17F	1,70	10	s.o.	s.o.
20	1,00	29	s.o.	s.o.
23A	1,53	15	1,22	8
23B	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
24F	s.o.	s.o.	1,01	11
31	2,59	1	1,95	1
35B	1,95	4	1,24	5

Les comparaisons qui sont faites ici ont des limites : les rangs de virulence ont été établis sans égard à la précision statistique des estimations et les TL sont influencés par d'autres facteurs non contrôlés comme la présentation clinique, l'âge et les comorbidités. La bonne concordance des résultats des deux études reprises dans le tableau 5 suggère toutefois que les classements présentés ont une certaine validité.

Une revue systématique qualitative s'est intéressée à d'autres formes cliniques graves (38). Chez les adultes, les empyèmes sont souvent associés aux sérotypes 1, 3, 5, 7F, 8 et 19A, les pneumonies nécrotiques aux sérotypes 3, le choc septique aux sérotypes 3 et 19A, la méningite aux sérotypes 10A, 15B, 19F et 23F, les séquelles et une réduction de la qualité de vie aux sérotypes 3, 9N, 10A, 11A, 15B, 19F, et 31.

4.5 Antibiorésistance des souches couvertes

La résistance des souches de pneumocoque aux antimicrobiens est plus associée à des caractéristiques génétiques clonales qu'au sérotype qui peut regrouper plusieurs clones (41,42). Pour cette raison, la proportion de souches résistantes au sein d'un sérotype donné peut varier au cours du temps et d'un endroit à l'autre. Au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ), les souches isolées en 2020-2023 par l'ensemble des laboratoires de microbiologie de la province et dans tous les groupes d'âge ont été testées en utilisant une méthodologie décrite dans le dernier rapport de surveillance (12). Les antimicrobiens testés sont les suivants : ceftriaxone, clindamycine, doxycycline, érythromycine, lévofloxacine, pénicilline G, triméthoprim-sulfaméthoxazole et vancomycine. La multirésistance définie par une résistance à trois antimicrobiens ou plus est un indicateur de surveillance des tendances et non un indicateur de pratique clinique.

Les résultats rapportés dans le tableau 6 indiquent que parmi les sérotypes figurant dans le VPC-15 et non dans le VPC-13, le ST 33F est particulièrement résistant : 87 % de souches résistantes à au moins un antimicrobien et 17 % de souches résistantes à trois classes d'antimicrobiens ou plus, ce qui caractérise la multirésistance. Parmi les sérotypes couverts par le VPC-20 et non par le VPC-15, on retrouve plusieurs sérotypes ayant une résistance fréquente à au moins un antimicrobien (ST 10A, 11A, 12F et 15B/C), mais seul le ST 15B/C a une multirésistance un peu plus élevée que la moyenne. C'est parmi les souches spécifiques au VPC-21 que l'on retrouve des souches fréquemment multirésistantes (ST 15A, 23A et 24F).

La multirésistance aux antibiotiques est un facteur qui peut contribuer à l'expansion de la niche écologique d'un clone et sérotype particulier lorsqu'un nouveau vaccin pneumococcique conjugué est introduit pour l'immunisation des enfants (43). Idéalement, un nouveau vaccin pédiatrique devrait couvrir le plus grand nombre possible de souches multirésistantes et il n'y a pas beaucoup d'avantages pour le VPC-20 par rapport au VPC-15, les deux vaccins couvrant le sérotype 33 F. Il existe pour les deux nouveaux vaccins pédiatriques, un risque de remplacement par des souches plus résistantes que celles qui figurent dans leur composition, incluant celles appartenant aux sérotypes 15A, 23A et 24 F. Il est à noter que l'utilisation du VPC-21 chez des adultes avec une couverture modeste ne devrait pas modifier substantiellement la circulation des souches multirésistantes dans l'ensemble de la population comme celles appartenant aux sérotypes 15A, 23A et 24F, car le réservoir se situe principalement chez les enfants (44).

Tableau 6 Résistance aux antimicrobiens parmi les infections invasives à pneumocoque au Québec : souches invasives isolées en 2020-2023²

Sérotype	Aucune		Au moins un antimicrobien		Un à deux antimicrobiens		Trois antimicrobiens ou plus		Total
	No	%	No	%	No	%	No	%	
VPC-13	736	70 %	309	30 %	243	23 %	66	6 %	1045
VPC-15 non VPC-13	204	68 %	94	32 %	85	29 %	9	3 %	298
22F	197	81 %	47	19 %	47	19 %	0	0 %	244
33F	7	13 %	47	87 %	38	70 %	9	17 %	54
VPC-20 non VPC-15	272	70 %	119	30 %	107	27 %	12	3 %	391
8	128	97 %	4	3 %	4	3 %	0	0 %	132
10A	17	31 %	37	69 %	37	69 %	0	0 %	54
11A	38	49 %	39	51 %	35	45 %	4	5 %	77
12F	34	71 %	14	29 %	14	29 %	0	0 %	48
15B/C*	55	69 %	25	31 %	17	21 %	8	10 %	80
VPC-21 non VPC-20	533	75 %	179	25 %	83	12 %	96	13 %	712
9N	160	98 %	3	2 %	3	2 %	0	0 %	163
15A	38	32 %	80	68 %	13	11 %	67	57 %	118
16F	72	95 %	4	5 %	3	4 %	1	1 %	76
17F	8	89 %	1	11 %	1	11 %	0	0 %	9
20	55	100 %	0	0 %	0	0 %	0	0 %	55
23A	76	76 %	24	24 %	6	6 %	18	18 %	100
23B	53	56 %	41	44 %	39	41 %	2	2 %	94
24F	1	20 %	4	80 %	0	0 %	4	80 %	5
31	29	94 %	2	6 %	2	6 %	0	0 %	31
35B	41	67 %	20	33 %	16	26 %	4	7 %	61
Non vaccinal	137	63 %	80	37 %	55	25 %	25	12 %	217
Total	1 882	71 %	781	29 %	573	22 %	208	8 %	2 663

² Souches de sérotype connu et testées pour la résistance.

5 IMPACT POTENTIEL DE DIFFÉRENTS CALENDRIERS

Les modèles statiques de simulation qui sont utilisés pour la plupart des évaluations économiques portant sur les VPC ne peuvent rendre compte de la dynamique des modifications épidémiologiques induites par l'introduction d'un nouveau vaccin. Il faut pour cela recourir à des modèles dynamiques complexes qui intègrent les matrices de contact entre les individus au sein d'une population, des données concernant le portage rhinopharyngé asymptomatique, la compétition qui existe entre différentes souches au niveau du portage, l'effet des vaccins sur le portage, le risque de maladie à la suite d'une infection rhinopharyngée, et le remplacement des souches vaccinales par des souches non vaccinales. Nous disposons des résultats d'un modèle dynamique publiés dans une revue avec révision par des pairs (3).

Ce modèle a été développé par une équipe de chercheurs du *United-Kingdom Health Security Agency* dans le contexte épidémiologique qui a prévalu au Royaume-Uni avec l'introduction du VPC-7 avec un calendrier 2+1 en 2007, un passage au VPC-13 en 2010 et l'adoption d'un calendrier VPC-13 1+1 en 2020, les couvertures vaccinales ayant été élevées depuis le début du programme. Le modèle est structuré en fonction de quatre catégories sérotypiques dans une population comportant 100 groupes d'âge. Les paramètres du modèle sont issus de données empiriques pour certains et de données issues de processus de calibration pour d'autres. *In fine*, le modèle a été calibré pour reproduire l'évolution de l'incidence des IPP dans les différents groupes d'âge en Angleterre durant la période 2005-2019, période durant laquelle un calendrier +1 a été utilisé comme au Québec.

La principale prédiction consiste en une augmentation continue de l'incidence globale des IPP qui serait 7 % plus élevée avec le VPC-15 qu'avec le VPC-13 au terme d'une période de 25 ans. Au contraire, dans le scénario de remplacement de VPC-13 par le VPC-20, une diminution rapide de l'incidence des IPP dans l'ensemble de la population est prédite et atteindrait 12 % au terme d'une période de 25 ans. Ce sont principalement les adultes âgés qui pâtiraient de l'utilisation du VPC-15 chez les enfants. La différence entre le scénario de remplacement du VPC-13 par le VPC-15 ou le VPC-20 provient essentiellement du caractère plus ou moins invasif des souches remplacées et remplaçantes. Les données empiriques et les calibrations font que le caractère invasif des sérotypes propres au VPC-15 est moindre que le caractère invasif des sérotypes non couverts par le VPC-15 alors que, pour le VPC-20, le caractère invasif des sept sérotypes additionnels au VPC-13 est plus élevé que celui des souches non couvertes par le VPC-20. Ces résultats sont supportés par les données empiriques dont nous disposons qui indiquent que les sérotypes 8 et 12F, qui sont inclus dans le VPC-20 et non le VPC-15, sont beaucoup plus invasifs que la moyenne (32,33).

Des prédictions qui indiquent une augmentation des IIP résultant de l'adoption du VPC-15 pour les enfants est un signal qui ne peut être ignoré. Cela dit, il faut reconnaître que les prédictions des modèles dynamiques n'ont pas toujours été correctes et cela est dû, entre autres, au grand nombre de paramètres dont les valeurs sont déterminées par des procédures de calibration parfois en cascades. Ainsi, dans une version précédente du modèle du *United-Kingdom Health Security Agency*, le scénario le plus probable suggérait que tous les sérotypes couverts par le VPC-7 seraient éliminés et que la diminution globale de l'incidence des IIP serait d'environ 30 % après 8 ans dans l'ensemble de la population (45). En fait, l'incidence globale des IIP au Royaume-Uni, qui était de 9/100 000 en 2009-2010 au moment de l'introduction du VPC-13, a diminué jusqu'à 7/100 000 en 2013-2014, mais un rebond jusqu'à 10/100 000 a été observé par la suite avec l'émergence d'une série de sérotypes vaccinaux et non vaccinaux inattendus (46).

6 ANALYSES ÉCONOMIQUES

6.1 Coût du programme

Lorsque le VPC-13 était utilisé pour la vaccination des jeunes, environ 255 000 doses devaient être administrées chaque année. Passer au VPC-15 en conservant le même nombre de doses a vraisemblablement permis de réduire la facture d'achat alors qu'adopter le VPC-20 pourrait la faire grimper quelque peu, mais de manière limitée.

Le prix maximal auquel pourrait être vendu le VPC-21 au Canada est d'environ 130 \$ par dose (*Price-list*, Merck, communication écrite). Il est habituel qu'un prix unitaire plus bas soit offert dans le cadre d'un contrat gouvernemental pour une grande quantité de doses. Dans l'évaluation économique qui est annexée, des tableaux présentent les budgets qui seraient nécessaires pour acheter ce vaccin, ainsi que les coûts d'administration (15 \$ par dose) pour différents prix unitaires et couvertures vaccinales chez les personnes âgées de 65 à 84 ans et de 75 à 84 ans. Il apparaît que pour un programme visant le groupe de 65 à 84 ans, le budget total, incluant l'achat des vaccins et leur administration, varierait entre 89 et 203 \$ millions sur une période de 5 ans pour un prix unitaire variant entre 70 et 120 \$ et une couverture vaccinale variant entre 46 % et 66 %, ce qui est considérable.

Si le programme était limité aux personnes âgées de 75 à 84 ans, les coûts totaux varieraient entre un minimum de 37 millions pour un vaccin à 70 \$ par dose à 83 millions pour un vaccin à 120 \$ par dose, toujours sur 5 ans.

6.2 Coût-efficacité du programme

6.2.1 Immunisation des enfants

Dans un avis précédent, une analyse économique de type coût-efficacité (ou coût-utilité) avait été réalisée, comparant les VPC-13, VPC-15 et VPC-20 pour l'immunisation des enfants (2). Les principales conclusions de l'analyse du modèle de base (le scénario le plus probable) étaient les suivantes : (i) lorsque le VPC-15 est comparé au VPC-20, (ii) ce dernier domine (plus de bénéfices sanitaires pour un moindre coût net incluant la vaccination et la prévention de la maladie) jusqu'à un écart de 10 \$ dans la perspective du système de santé et jusqu'à un écart de 20 \$ dans une perspective sociétale, (iii) alors que le seuil de 70 000 \$/QALY (équivalent au produit intérieur brut par habitant) est atteint lorsque le surcoût du VPC-20 est de 17 \$ par dose dans la perspective du système de santé et de 27 \$ dans la perspective sociétale. Dans cette analyse basée sur un modèle statique, seuls les effets directs de la vaccination chez les enfants ont été mesurés, une hypothèse étant que la protection indirecte générée par la vaccination d'une fraction importante des enfants serait compensée par un remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux, sans modification de l'incidence des IIP chez les non-vaccinés, les adultes principalement. Comme discuté dans la section précédente du présent avis, cette hypothèse d'un remplacement complet sans changement du caractère invasif moyen des souches remplaçantes est invalidée par les modèles de prédiction de type dynamique.

6.2.2 Immunisation des aînés

Pour évaluer l'utilité potentielle du VPC-21 pour la vaccination des aînés au Québec, un modèle statique de cohorte de type Markov a été développé. Ce type de modèle qui ne considère que les bénéfices directs de la vaccination est approprié, car la source principale de contamination des personnes âgées semble être les jeunes adultes, eux-mêmes contaminés par leurs enfants, les contaminations entre aînés vivant sous le même toit étant rares (34,47). Une première étape dans le développement du modèle a consisté à prédire quelle serait la situation épidémiologique au Québec chez les personnes âgées de 65 ans et plus résultant d'une utilisation du VPC-20 chez les enfants sans aucune vaccination des aînés. Il a d'abord été supposé que le VPC-20 allait entraîner une diminution de la proportion des sept sérotypes couverts par ce vaccin et qui ne figurent pas dans le VPC-13.

Par la suite, l'incidence des IIP et PPNB attribuables aux sérotypes figurant dans le VPS-23 a été rehaussée pour tenir compte du fait qu'une partie de ces personnes est actuellement protégée avec le VPS-23 administré au cours de la 65^e année. Cette correction n'a pas été faite pour le sérotype 3, vu l'absence d'efficacité du VPS-23 contre ce sérotype (48,49). Le modèle est basé sur dix cohortes de 115 000 personnes atteignant leur 65^e anniversaire, la première vague de vaccination débutant en 2023. Les cinq premières cohortes bénéficient d'une protection indirecte progressive induite par l'introduction du VPC-20 chez les enfants et les cinq suivantes bénéficient d'une protection indirecte stable, correspondant à une situation d'équilibre. Les indices coûts-efficacité incrémentaux sont calculés en comparant les gains de qualité de vie associés à un programme de vaccination avec le VPS-23 ou avec le VPC-21 avec le différentiel de coût de prise en charge de la maladie (IIP et PPNB) et du programme.

Deux perspectives sont utilisées. La perspective du système de santé, tout d'abord, dans laquelle seuls les coûts du programme d'immunisation et de prise en charge de la maladie incombant au système de santé sont comptabilisés. La perspective sociétale, ensuite, dans laquelle tous les coûts incombant au système de santé et aux familles sont comptabilisés, ainsi que les pertes de productivité associées à la maladie. Les ratio coût-efficacité incrémentaux (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER*) sont exprimés en \$/QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*). Tous les coûts et bénéfices financiers sont exprimés en dollars canadiens de 2023. Les coûts et avantages futurs survenant dans la cohorte suivie jusqu'à l'âge de 100 ans sont actualisés pour l'année 2023 en utilisant un taux annuel de 1,5 %. Tous les autres aspects méthodologiques incluant les paramètres utilisés dans le modèle, leur valeur la plus probable dans le modèle de base et les variations supposées sont décrites dans l'annexe.

Les résultats du modèle de base comparant l'absence de toute vaccination avec une vaccination de 45,7 % de la cohorte de 115 000 personnes à l'âge de 65 ans avec le VPS-23 ou le VPC-21 sont présentés dans le tableau 7. L'utilisation du VPS-23 ne procure que des avantages limités avec la prévention de 11 cas d'IIP (1,7 % du total), de 70 cas de PPNB (0,7 % du total) et de 7 décès (0,7 % du total). L'utilisation du VPC-21 dans les mêmes conditions préviendrait cinq fois plus d'issues, soit 63 cas d'IIP (10,1 % du total), 442 cas de PPNB (4,6 % du total) et 41 décès (4,2 % du total). Au niveau des coûts, l'utilisation du VPC-21 nécessiterait un budget

d'acquisition des vaccins de l'ordre de 5 millions \$ pour un coût de 90 \$ par dose. En termes de coût-efficacité, le VPS-23 génère des ICER inférieurs au seuil de 50 000 \$/QALY et a fortiori en dessous du seuil de 70 000 \$ par QALY. Le VPC-21 au prix de 90 \$ par dose serait très efficient dans la perspective du système de santé avec un coût par QALY de l'ordre de 1 000 \$ et il serait rentable (*cost-saving*) dans la perspective sociétale. Le VPC-21 domine le VPS-23 dans les deux perspectives.

Tableau 7 Fardeau, gains, coûts et indices coût-efficacité d'un programme de vaccination des aînés à l'âge de 65 ans³

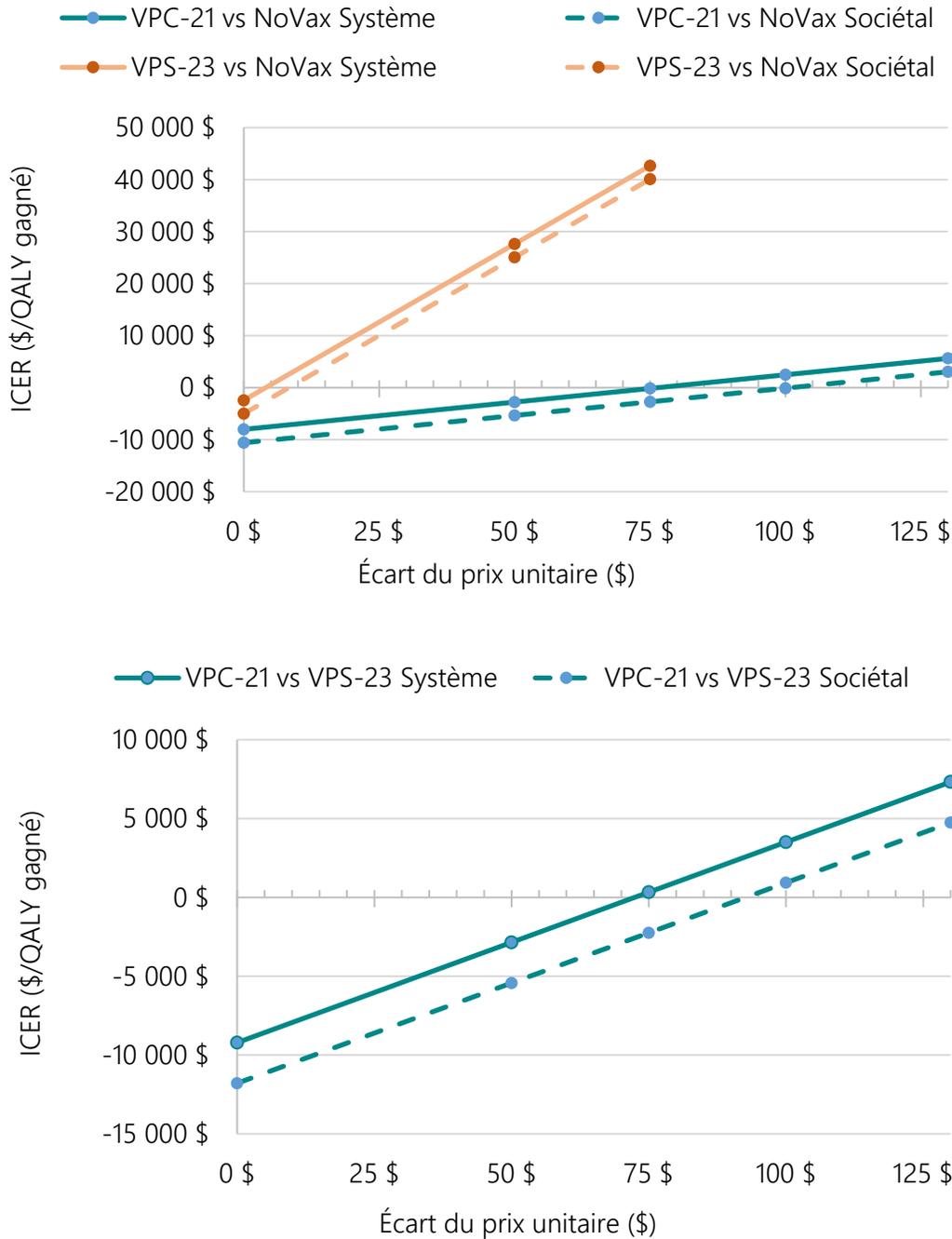
Issues	Vaccination			Différence		
	Aucune	VPS-23	VPC-21	VPS-23 Aucune	VPC-21 Aucune	VPC-21 VPS-23
Infection invasive (No)	624	613	560	-11	-63	-53
- Méningite (No)	19	19	17	0	-2	-2
- Séquelle de méningite (No)	4	4	3	0	0	0
Pneumonies non-invasive (No)	9 589	9 519	9 147	-70	-442	-371
Décès (No)	986	979	945	-7	-41	-35
Coûts sans actualisation						
Coût de l'acquisition des vaccins	0 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	2 788 k\$
Coût de l'administration des vaccins	0 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	0 k\$
Coût de la maladie pour le système	120 668 k\$	120 k\$	115 408 k\$	-805 k\$	-5 260 k\$	-4 455 k\$
Coût de la maladie pour familles	9 089 k\$	9 027 k\$	8 693 k\$	-62 k\$	-396 k\$	-335 k\$
Perte de productivité	21 788 k\$	21 596 k\$	20 690 k\$	-192 k\$	-1 099 k\$	-906 k\$
Coût sociétal total	151 545	152 936 k\$	150 028	1 390 k\$	-1 517 k\$	-2 907 k\$
Coûts avec actualisation						
Coût de l'acquisition des vaccins	0 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	2 788 k\$
Coût de l'administration des vaccins	0 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	0 k\$
Coût de la maladie pour le système	88 104 k\$	87 387 k\$	83 578 k\$	-716 k\$	-4 526 k\$	-3 810 k\$
Coût de la maladie pour familles	6 624	6 570 k\$	6 289 k\$	-54 k\$	-335 k\$	-281 k\$
Perte de productivité	16 170 k\$	15 998 k\$	15 214 k\$	-172 k\$	-956 k\$	-784 k\$
Coût sociétal total	110 897 k\$	112 405 k\$	110 319 k\$	1 508 k\$	-579 k\$	-2 087 k\$
Gains années de vie (No)	--	--	--	102	583	481
Gains de qualité de vie (No)	--	--	--	88	501	414
Coût par année de vie gagnée pour le système	--	--	--	17 k\$	1 k\$	-2 k\$
Coût par année de vie gagnée sociétal	--	--	--	15 k\$	-1 k\$	-4 k\$
Coût par QALY pour le système	--	--	--	20 k\$	1 k\$	-2 k\$
Coût par QALY sociétal	--	--	--	17 k\$	-1 k\$	-5 k\$

³ 115 000 personnes, couverture vaccinale de 45,7 %, hypothèse d'un coût du vaccin de 90 \$ par dose (VPC-21), hypothèse d'un coût du vaccin de 37 \$ par dose (VPS-23), actualisation = 1,5 % par an.

Les deux figures 5 montrent les variations des ICER dans le modèle de base en fonction du prix unitaire des deux vaccins et de l'écart entre ces prix. Par rapport à l'absence de toute vaccination, l'utilisation du VPS-23 est rentable (*cost-saving*) si son prix unitaire reste en dessous de 4 \$ par dose (perspective du système de santé) ou de 8 \$ par dose (perspective sociétale).

Avec une hypothèse de prix à 37 \$ par dose, l'utilisation du VPS-23 est coût-efficace avec des ICER inférieurs à 50 000 \$/QALY dans les deux perspectives. De son côté, le VPC-21 est rentable (*cost-saving*) pour une gamme de prix allant jusqu'à 76 \$ par dose (perspective du système de santé) ou 101 \$ par dose (perspective sociétale) et il reste coût-efficace jusqu'à des prix supérieurs à son prix maximal. Si l'on compare les deux vaccins, le VPC-21 est dominant par rapport au VPS-23 pour des écarts de prix allant jusqu'à 72 \$ par dose (perspective du système de santé) ou 93 \$ par dose (perspective sociétale).

Figure 5 Coût-bénéfice incrémental (ICER) de l'utilisation du VPS-23 ou du VPC-21 à l'âge de 65 ans dans le scénario de base en fonction du prix unitaire de chaque vaccin et de l'écart de prix unitaire entre les deux vaccins dans les perspectives du système de santé et sociétale



Une analyse secondaire a été faite pour un scénario dans lequel les personnes sont vaccinées avec le VPC-21 lors du 75^e anniversaire sans utilisation du VPS-23, la comparaison étant la même, à savoir une vaccination d'une partie de la cohorte avec le VPS-23 au 65^e anniversaire. La cohorte de personnes qui atteignent l'âge de 75 ans (environ 77 000 personnes par an) est de plus petite taille que la cohorte atteignant l'âge de 65 ans (environ 115 000 personnes par an), ce qui réduirait de beaucoup le fardeau économique d'un programme comme discuté plus haut.

Par ailleurs, une diminution de l'efficacité vaccinale de l'ordre de 15 % serait plus que compensée par l'augmentation de l'incidence des IIP qui augmentent de 30 % entre ces deux âges, passant d'environ 20/100 000 personnes-années à 26/100 000 personnes-années (22,50). Ainsi, le nombre de personnes à vacciner (NPV) à 75 ans pour prévenir une hospitalisation durant une période 5 ans serait de 57 et le NPV serait de 738 pour prévenir un décès contre des valeurs respectives de 738 et de 1702 pour une vaccination à 65 ans. L'efficacité de la vaccination serait 2,4 fois plus importante. En effet, la vaccination à 75 ans permet d'éviter la majorité des issues qui seraient évitées par la vaccination à 65 ans : environ 60 % des pneumonies invasives (37/63), 80 % des pneumonies non invasives (346/442) et 90 % des décès (38/41). Cette meilleure efficacité se traduit par des ICER beaucoup plus favorables comme montré au tableau 8 et à la figure 6. D'un point de vue économique, un programme de vaccination avec le VPC-21 à l'âge de 75 ans domine un programme de vaccination avec le VPS-23 pour des écarts de prix par dose allant jusqu'à 120 \$ entre les deux vaccins.

Tableau 8 Fardeau, gains, coûts et indices coût-efficacité d'un programme de vaccination des aînés à l'âge de 75 ans par comparaison avec un programme de vaccination des aînés à l'âge de 65 ans

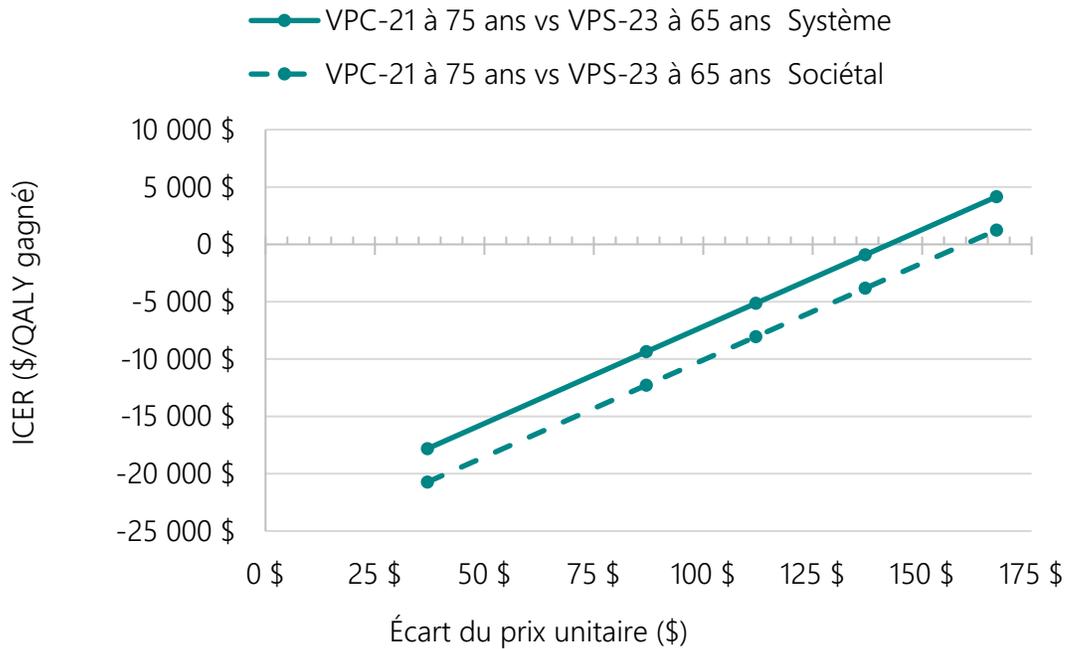
Issue*	À 75 ans**		À 65 ans***	75 ans vs 65 ans	
	Aucune	VPC-21	Différence VPC-21 vs Aucune	Différence VPS-23 vs Aucune	Différence VPC-21 vs VPS-23
Infection invasive totale (No)	356	319	-37	-11	-26
Méningite (No)	11	10	-1	0	-1
Pneumonies non-invasive (No)	6 322	5 976	-346	-70	-276
Décès (No)	700	663	-38	-7	-31
Coût de l'acquisition des vaccins (\$)	0 \$	3 148 000 \$	3 148 090 \$	1 946 000 \$	1 201 000 \$
Coût de l'administration des vaccins (\$)	0 \$	334 000 \$	334 397 \$	503 000 \$	-169 000 \$
Coût de la maladie pour le système (\$)	59 479 000 \$	55 896 000 \$	-3 582 000 \$	-716 000 \$	-866 000 \$
Coût de la maladie pour familles (\$)	4 429 000 \$	4 171 000 \$	-258 000 \$	-54 000 \$	-204 000 \$
Perte de productivité (\$)	9 984 000 \$	9 413 000 \$	-571 000 \$	-172 000 \$	-399 000 \$
Coût sociétal total (\$)	73 892 000 \$	72 963 000 \$	-929 000 \$	1 508 000 \$	-437 000 \$
Coût par QALY pour le système (\$)*	--	--	-339	19 805 \$	-8 857 \$
Coût par QALY sociétal (\$)*	--	--	-3 154 \$	17 231 \$	-11 773 \$

* Avec actualisation au taux de 1,5 % par an.

** Environ 77 000 personnes avec une couverture vaccinale de 45,7 %.

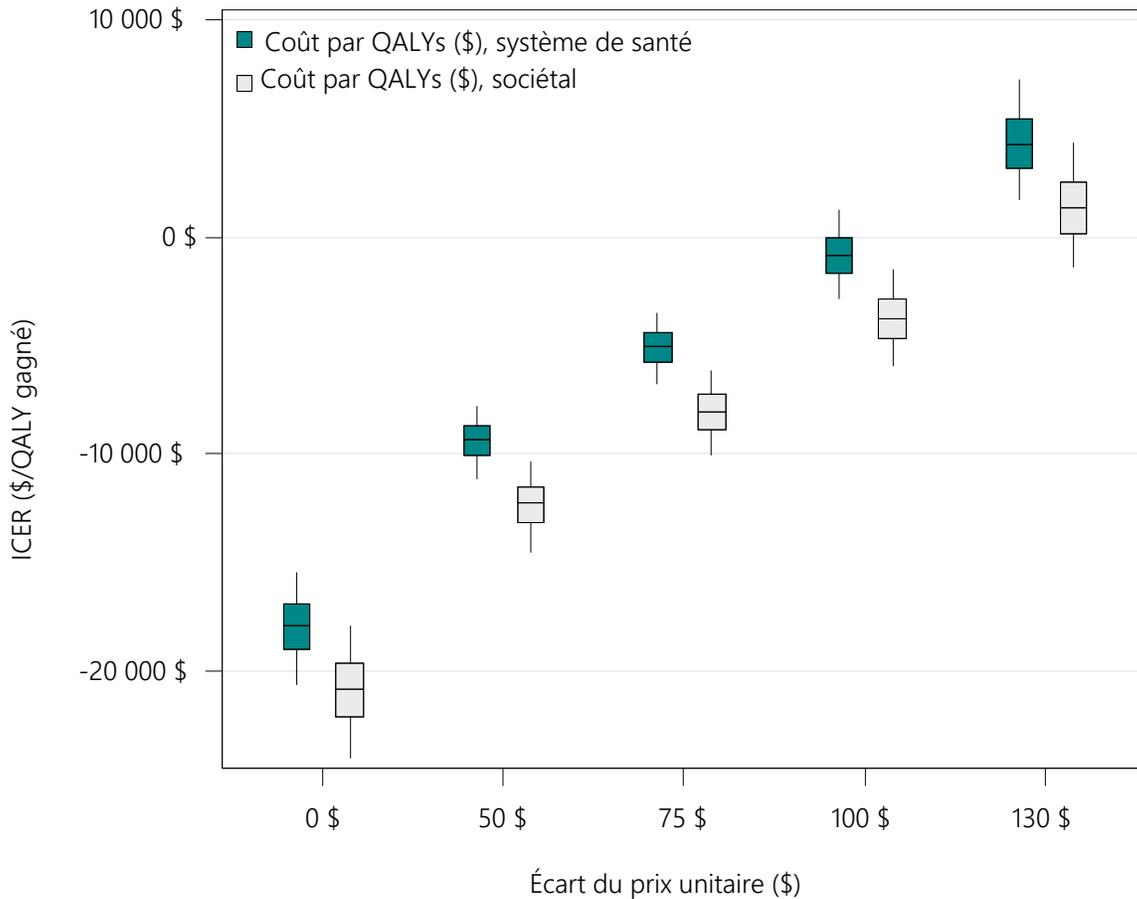
*** 115 000 personnes avec une couverture vaccinale de 45,7 % et un coût du vaccin de 90 \$ par dose.

Figure 6 Coût-bénéfice incrémental (ICER) de l'utilisation du VPS-23 à l'âge de 65 ans ou du VPC-21 à l'âge de 75 ans dans le scénario de base en fonction de l'écart de prix unitaire de chaque vaccin, dans les perspectives du système de santé et sociétale



Des analyses de sensibilité ont été réalisées en faisant varier de manière aléatoire de nombreux paramètres autour de la valeur de base et pour différents prix unitaires du VPC-21 (figure 7). Par rapport à l'absence de toute vaccination, l'utilisation du VPC-21 est financièrement rentable (*cost-saving*) pour le système de santé si le prix unitaire du vaccin est en dessous de 70 \$ par dose, alors que dans une perspective sociétale, son utilisation est rentable jusqu'à un prix de 80 \$ par dose. Dans les deux perspectives, le VPC-21 reste sous la barre du seuil de 50 000 \$/QALY jusqu'au prix maximum de 130 \$ par dose.

Figure 7 Indices coût-efficacité incrementaux (ICER = \$/QALY) du scénario d'utilisation du VPC-21 chez les personnes âgées de 75 ans par rapport à la vaccination des personnes âgées de 65 ans avec le VPS-23 en fonction de l'écart de prix unitaire entre les deux vaccins dans une analyse de sensibilité multivariée



Note : Représentation de chaque point : valeur médiane, limites interquartiles et limites de l'intervalle entre le 5^e et 95^e percentile de la distribution des résultats

Comme anticipé, un programme d'immunisation avec le VPC-21 à l'âge de 75 ans dominerait ou serait coût-efficace par rapport à un programme d'immunisation avec le VPS-23 à l'âge 65 ans pour toutes les différences de prix possibles entre ces deux vaccins.

7 STRATÉGIE À PRIVILÉGIER

7.1 Stratégie générale

Dans un avis précédent, le CIQ recommandait d'introduire un des nouveaux vaccins conjugués pour la vaccination des enfants et ensuite, mettre en œuvre un programme de vaccination des adultes, tout en priorisant la vaccination des groupes les plus vulnérables (51). Cette stratégie est encore préconisée.

Dans l'avis du CIQ publié au début de l'année 2024 et portant sur le choix d'un vaccin pneumococcique conjugué pour les enfants, il était mentionné qu'un calendrier de vaccination avec le VPC-15 apporterait peu par rapport à un calendrier utilisant le VPC-13 et beaucoup moins qu'un calendrier utilisant le VPC-20 en termes de bénéfices sanitaires (2). Le VPC-20 serait l'option la plus efficace pour l'immunisation des enfants.

Dans ce même avis, il était aussi dit que l'utilisation du VPC-20 au lieu du VPC-13 resterait coût-efficace au seuil de 70 000 \$/QALY pour autant que le différentiel de prix par dose n'excède pas 14 \$ dans la perspective du système de santé et n'excède pas 30 \$ par dose dans une perspective sociétale. L'utilisation du VPC-20 chez les enfants devrait entraîner une diminution de la circulation des sérotypes additionnels au VPC-13 dans l'ensemble de la population ce qui protégerait indirectement les personnes ne recevant pas ce vaccin. De plus, l'utilisation du VPC-20 chez les enfants optimiserait l'utilité du VPC-21 pour les adultes, un élément important de la stratégie préconisée. Finalement, la possibilité d'une augmentation de l'incidence des IIP surtout chez les adultes à la suite de l'utilisation soutenue du VPC-15 pour l'immunisation des enfants comme mentionné dans notre analyse et dans la modélisation faite par le UK Health Security Agency reste à considérer. Pour toutes ces raisons, le CIQ recommande le choix du VPC-20 pour l'immunisation des enfants à la place du VPC-15, avec une transition du VPC-15 au VPC-20 dès que possible.

Si le VPC-20 est utilisé pour l'immunisation des enfants, le choix de ce même vaccin pour l'immunisation des aînés serait peu pertinent, vu la diminution anticipée de la circulation des sérotypes spécifiques à ce vaccin dans l'ensemble de la population. Le VPC-21 est le produit qui offrirait un maximum de bénéfices sanitaires et serait, en fonction du prix offert, une option coût-efficace (en utilisant le seuil de 70 000 \$/QALY) ou même économiquement rentable (*cost-saving*) tant dans une perspective sociétale que dans celle du système de santé.

L'impact budgétaire d'un programme destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus serait important si un rattrapage est envisagé et cela pourrait être un obstacle à l'implantation rapide d'une telle recommandation. Adopter un programme qui ne viserait que les personnes atteignant leur 65^e anniversaire sans rattrapage serait peu équitable et difficilement acceptable. Une autre possibilité serait d'offrir le VPC-21 aux personnes âgées de 75 ans et plus, un groupe de plus faible taille et pour lequel les indices de coût-efficacité sont les plus favorables. Si nécessaire, la mise en œuvre d'un tel programme pourrait se faire sur quelques années pour diluer son impact budgétaire.

7.2 Personnes à risque élevé ou très élevé d'infection invasive

Jusqu'à présent, les personnes âgées de plus de 2 ans avec un risque élevé d'IIP pouvaient recevoir une dose de VPS-23. Cette recommandation était peu suivie et peu utile connaissant la faible efficacité et la courte durée de protection conférée par ce vaccin. Une méta-analyse récente a montré que dans la plupart des études, la protection conférée par le VPS-23 était plus faible chez les personnes ayant une ou plusieurs comorbidités que chez les personnes du même âge n'ayant pas de facteur de risque (52). Dans une étude au Royaume-Uni, la protection contre les IIP attribuables aux sérotypes contenus dans le VPS-23 chez des adultes immunocompétents âgés de 65 ans et plus et ayant une comorbidité n'était que de 25 % pour période de 5 ans environ (48).

Le tableau 9 reprend la liste des personnes ayant un risque élevé ou très élevé d'IIP tel que mentionné dans le Protocole d'immunisation du Québec (53). Les conditions associées à un risque très élevé d'IIP ont pour la plupart des risques relatifs supérieurs à 10 par rapport aux personnes de même âge en santé. Ainsi, le risque relatif associé à l'itinérance est de l'ordre de 30 (54–56), de l'ordre de 20 pour l'asplénie (57), de 12 pour les immunosuppressions (58) et de 30 pour les implants cochléaires augmentant le risque de méningite (59). Par ailleurs, les autres facteurs de risque comme les maladies cardiaques, les maladies respiratoires chroniques et l'asthme sont associés à des risques relatifs compris entre 2 et 8 (60,61).

Tableau 9 Liste des groupes à risque élevé et très élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP)

Risque élevé	Risque très élevé
<ul style="list-style-type: none"> • Maladie pulmonaire (ex. : fibrose kystique, bronchite chronique, emphysème, dysplasie bronchopulmonaire) • Asthme assez grave pour nécessiter un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers chez les personnes âgées de 50 ans et plus (chez les moins de 50 ans, l'asthme n'est pas une indication à moins qu'il ne soit accompagné d'une bronchite chronique, d'un emphysème ou d'une corticothérapie systémique de longue durée) • Maladie cardiaque (ex. : insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, cardiopathie cyanogène) • Maladie hépatique sauf cirrhose (ex. : alcoolisme, porteur de l'hépatite B ou de l'hépatite C) • Diabète • Insuffisance rénale chronique sauf insuffisance rénale terminale ou syndrome néphrotique • Condition médicale pouvant compromettre l'évacuation des sécrétions respiratoires et augmenter les risques d'aspiration (ex. : trouble cognitif, lésion médullaire, trouble convulsif, troubles neuromusculaires) 	<ul style="list-style-type: none"> • Asplénie anatomique ou fonctionnelle • États d'immunodépression • Cirrhose • Insuffisance rénale terminale (incluant les personnes dialysées) ou syndrome néphrotique • Implant cochléaire • Écoulement chronique de liquide céphalorachidien • Itinérance (sans-abri) • Utilisation actuelle et régulière des drogues dures par inhalation ou par injection avec une détérioration de l'état de santé ou des conditions de vie précaire.

Les recommandations concernant la vaccination des personnes ayant un risque élevé ou très élevé d'IIP doivent être basées sur le risque absolu de maladie et non sur le risque relatif par rapport à des personnes de même âge ayant un faible risque. Les données concernant la déclaration des infections invasives à pneumocoque pour les années 2010-2014 en provenance du fichier MADO montrent que l'incidence est d'environ 20/100 000 par an à l'âge de 65 ans (50). Ce seuil détermine une recommandation de vaccination systématique des aînés contre les infections pneumococciques au Canada, aux États-Unis et dans de nombreux pays européens (62-64). Ainsi, un taux d'incidence d'IIP de 20/100 000 personnes-années peut être utilisé pour aider à déterminer quelles personnes, ayant un facteur de risque d'IIP, devraient recevoir un vaccin pneumococcique conjugué.

Nous avons reçu des données non publiées du Toronto Bacterial Disease Network à propos du risque absolu d'IIP en fonction de différents facteurs de risque et groupes d'âge durant la période 2014-2023, excluant les années 2020 et 2021 (McGeer A. Communication écrite). Le risque annuel associé à l'existence d'au moins un facteur de risque était de l'ordre de 4,2/100 000 chez les jeunes de 5 à 17 ans, de 5,2/100 000 chez les 18-49 ans, bien en dessous de la valeur de 20/100 000. Dans le groupe des 50 à 64 ans, le risque annuel d'IIP était de 15,2, se rapprochant de la valeur de 20/100 000.

Chez les jeunes âgés de 5 à 17 ans, le risque absolu annuel d'IIP était de 1,1/100 000 chez ceux sans facteur de risque, de 1,6/100 000 pour ceux avec asthme, de 8,1/100 000 chez ceux avec une maladie cardiaque, de 12,3/100 000 chez ceux avec une maladie pulmonaire, de 12,3/100 000 chez ceux avec une maladie rénale ou hépatique et de 19,5/100 000 chez ceux avec une maladie neurologique. La plupart de ces pathologies se retrouvent dans la liste des conditions associées à un risque élevé, mais pas très élevé (tableau 9). Dans ce groupe d'âge, l'immunodépression était associée à un risque annuel de 97,3/100 000, une valeur bien au-dessus de celle de 20/100 000 pour une condition qui se retrouve dans la liste des risques très élevés (tableau 9).

Chez les adultes âgés de 18 à 49 ans, le risque annuel absolu d'IIP était de 1,6/100 000 chez ceux sans facteur de risque, de 1,7/100 000 pour ceux avec asthme, de 2,8/100 000 pour ceux avec une maladie pulmonaire obstructive chronique, de 8,2/100 000 pour ceux avec un diabète ou une maladie rénale sans dialyse, de 9,5/100 000 chez ceux avec une maladie cardiaque, de 12,3/100 000 chez ceux avec une maladie pulmonaire, des pathologies se retrouvant dans la liste des conditions associées à un risque élevé, mais non très élevé (tableau 9). En revanche le risque annuel absolu de 20/100 000 était dépassé pour les personnes ayant une déficience immunitaire (23/100 000), une greffe d'un organe solide (24/100 000), un cancer (31/100 000), une maladie hépatique (88/100 000), un traitement immunodépresseur (99/100 000), une greffe de moelle osseuse (148/100 000), une dialyse (158/100 000), ainsi que les personnes vivant en situation d'itinérance (51/100 000), un ensemble de conditions qui se retrouvent dans la liste des risques très élevés (tableau 9).

Chez les personnes âgées de 50 à 64 ans, seules trois conditions étaient associées à un risque annuel absolu inférieur à 20/100 000 : l'asthme (9/100 000), la maladie pulmonaire obstructive chronique et le diabète (13/100 000), alors que toutes les autres atteignaient ou dépassaient ce seuil : une maladie rénale sans dialyse (20/100 000), une maladie cardiaque (22/100 000), une greffe d'organe solide (33/100 000), une déficience immunitaire (43/100 000), un cancer (67/100 000), une maladie hépatique (81/100 000), une dialyse (164/100 000), un traitement immunosuppresseur (202/100 000), une greffe de moelle (319/100 000), ainsi que l'itinérance (136/100 000).

Ces données supportent une série de nouvelles recommandations, en prenant le taux d'incidence 20/100 000 personnes-années pour guider les indications de vaccination. À l'heure actuelle, la plupart des jeunes âgés de 5 à 17 ans au Québec ont reçu une vaccination de base réalisée avec du VPC-7, du VPC-10, du VPC-13 ou une combinaison de ces différents vaccins. Offrir une dose complémentaire de VPC-20 aux jeunes âgés de 5 à 17 ans avec une condition associée à un risque élevé, mais non très élevé d'IIP et pour lesquels le risque annuel absolu est inférieur à 20/100 000 apporterait peu de gains. Pour ceux appartenant à ce groupe d'âge avec un facteur de risque associé à un risque très élevé, au-delà de 20/100 000 pour la plupart, une dose complémentaire de VPC-20 devrait être recommandée, sachant que le VPC-21 n'est pas autorisé actuellement pour les personnes âgées de moins de 18 ans.

Entre 2 et 4 ans, l'incidence de base des IIP est plus élevée que dans le groupe des 5 à 17 ans et la présence d'un quelconque facteur de risque justifierait un rattrapage avec le VPC-20, si ce vaccin n'a pas été déjà administré dans la série primaire.

Pour les personnes âgées de 18 à 49 ans ayant un risque élevé, mais non très élevé d'IIP, une immunisation avec un vaccin pneumococcique conjugué apporterait peu de gains, ces personnes bénéficiant déjà d'une protection indirecte résultant de l'immunisation des enfants avec des vaccins conjugués depuis de nombreuses années et cette protection indirecte devrait encore s'élargir avec le passage au VPC-15 et éventuellement au VPC-20.

Chez les personnes âgées de 50 à 64 ans ayant une condition associée à un risque élevé, mais non très élevé, le risque annuel absolu est supérieur à 20/100 000 pour la plupart et une dose de VPC-20 pourrait être recommandée. Toutefois, il est à prévoir que l'introduction de ce vaccin pour l'immunisation des enfants se traduira rapidement par un remplacement des sérotypes circulant, entraînant une augmentation des sérotypes couverts par le VPC-21; ce vaccin pourrait donc être recommandé dès à présent pour simplifier le programme.

Pour toutes les personnes âgées de 18 ans ou plus avec un risque très élevé d'IIP, une dose de VPC-20 (comme actuellement) et une dose de VPC-21 devraient être recommandées pour assurer une protection maximale. L'impact budgétaire d'une telle recommandation serait modeste vu la taille réduite de ce groupe. L'ordre d'administration des deux vaccins importe peu, mais il serait possible pour les autorités de santé publique de proposer un ordre qui simplifie l'implantation du programme, en favorisant un intervalle de 1 an ou plus entre les doses.

Pour toutes les personnes âgées de 50 ans et plus vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James et celles de moins de 50 ans présentant un risque élevé d'IIP, une dose de VPC-21 devrait être offerte. Une vaccination systématique à un plus jeune âge que dans le reste de la province est notamment justifiée par l'existence d'un risque accru d'infection et de complication et les difficultés d'accès aux services de santé en cas d'infection grave (65).

Finalement, avoir un programme qui n'utiliserait que deux vaccins pneumococciques conjugués (VPC-20 et VPC-21) pour toutes les indications simplifierait la gestion des doses, diminuerait les erreurs d'administration et entraînerait des économies en termes financiers et d'utilisation des ressources humaines.

8 RECOMMANDATIONS ET CONCLUSIONS

En fonction des éléments présentés dans cet avis, le CIQ émet les recommandations suivantes. Elles sont résumées dans le [tableau 10](#) pour la population générale, et dans le [tableau 11](#) pour les personnes vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James.

- Pour la vaccination de routine des jeunes enfants, le CIQ recommande l'utilisation du VPC-20, en remplacement du VPC-15, en suivant le calendrier actuel, soit trois doses offertes respectivement à 2, 4, et 12 mois pour les enfants sans facteur de risque d'IIP et quatre doses offertes respectivement à 2, 4, 6 et 12 mois pour les enfants à risque élevé ou très élevé d'IIP (incluant les enfants prématurés, ayant un très faible poids à la naissance ou vivant dans les communautés du Nunavik ou des Terres-Cries-de-la-Baie-James).
- Une dose de rattrapage de VPC-20 devrait être offerte aux enfants âgés de 2 à 4 ans qui ont un risque élevé ou très élevé d'IIP, qui n'auraient pas encore reçu ce vaccin (incluant les enfants vivant dans les communautés du Nunavik ou des Terres-Cries-de-la-Baie-James).
- Une dose de VPC-20 devrait également être offerte à tous les jeunes âgés entre 5 et 17 ans ayant un risque très élevé d'IIP, qui n'auraient pas encore reçu ce vaccin.
- Pour les personnes âgées de 18 ans et plus qui ont un risque très élevé d'IIP, l'administration d'une dose de VPC-20 est recommandée comme c'est le cas actuellement. Ces personnes devraient également bénéficier d'une dose de VPC-21 avec un intervalle d'au moins 1 an entre les deux vaccins.
- Pour les adultes âgés de 18 ans et plus qui ont un risque élevé, mais non très élevé d'IIP, le CIQ recommande une dose de VPC-21 à partir de l'âge de 50 ans, mais rien avant cet âge.
- Pour les personnes âgées de 50 ans et plus vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James et celles âgées de 18 à 49 ans, vivant dans les mêmes communautés et présentant un risque élevé d'IIP, le CIQ recommande également une dose de VPC-21 sans égard aux autres vaccins pneumococquiques reçus antérieurement.
- Le VPC-21 serait le meilleur choix (une dose) pour les personnes âgées de 65 ans et plus en remplacement du VPS-23, peu importe les autres vaccins contre le pneumocoque reçus dans le passé (rattrapage).
 - Si l'impact budgétaire de cette mesure s'avère trop important, le VPC-21 pourrait être offert dans un premier temps à partir de l'âge de 75 ans. Si cette option est choisie, il faudrait offrir une dose de VPC-21 aux personnes à risque élevé, mais non très élevé de 65 à 74 ans qui n'ont pas reçu ce vaccin dans le passé.
- Dans le contexte de l'utilisation des nouveaux vaccins VPC-20 et VPC-21, le VPS-23 ne devrait plus être utilisé dans le programme public de vaccination.
- Pour le moment, une seule dose de VPC-20 ou de VPC-21 est recommandé dans tous les cas.

Ces recommandations pourront être adaptées en fonction de l'évolution des données épidémiologiques et du prix des vaccins contre le pneumocoque, de nos connaissances sur les vaccins et de l'arrivée de nouveaux vaccins pneumococciques qui sont en cours de développement.

Tableau 10 Recommandations vaccinales en fonction du niveau de risque d'infection invasive à pneumocoque et de l'âge pour la population générale

GROUPE D'ÂGE	SANS FACTEUR DE RISQUE	RISQUE ÉLEVÉ	RISQUE TRÈS ÉLEVÉ
0-1 an	2+1 VPC-20	3+1 VPC-20	3+1 VPC-20
2-4 ans	-	VPC-20 une dose (si pas déjà administrée)	VPC-20 une dose (si pas déjà administrée)
5-17 ans	-	-	VPC-20 une dose
18-49 ans	-	-	VPC-20 une dose + VPC-21 une dose
50-64 ans	-	VPC-21 une dose	VPC-20 une dose + VPC-21 une dose
65 ans et plus	VPC-21 une dose	VPC-21 une dose	VPC-20 une dose + VPC-21 une dose

Tableau 11 Recommandations vaccinales en fonction du niveau de risque d'infection invasive à pneumocoque et de l'âge pour les personnes vivant dans les communautés du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James

GROUPE D'ÂGE	SANS FACTEUR DE RISQUE	RISQUE ÉLEVÉ	RISQUE TRÈS ÉLEVÉ
0-1 an	3+1 VPC-20	3+1 VPC-20	3+1 VPC-20
2-4 ans	VPC-20 une dose (si pas déjà administrée)	VPC-20 une dose (si pas déjà administrée)	VPC-20 une dose (si pas déjà administrée)
5-17 ans	-	VPC-20 une dose	VPC-20 une dose
18-49 ans	-	VPC-21 une dose	VPC-20 une dose + VPC-21 une dose
50-64 ans	VPC-21 une dose	VPC-21 une dose	VPC-20 une dose + VPC-21 une dose
65 ans et plus	VPC-21 une dose	VPC-21 une dose	VPC-20 une dose + VPC-21 une dose

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)/Vaccins Pneu-P : vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque [Internet]. 2024.
Disponible : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/pneu-p-vaccin-polysaccharidique-contre-le-pneumocoque/>
2. Comité sur l'Immunisation du Québec, De Wals P, Zhou Z, Deceuninck G. Avis sur le choix d'un vaccin pneumococcique conjugué pour l'immunisation des enfants au Québec [Internet]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; p. 57. Report No. : 3441. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3441#:~:text=En%20conclusion%2C%20le%20CIQ%20recommande,le%20calendrier%20comportant%203%20doses>
3. Choi YH, Bertran M, Litt DJ, Ladhani SN, Miller E. Potential impact of replacing the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with 15-valent or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in the 1 + 1 infant schedule in England: a modelling study. *Lancet Public Health*. Sept. 2024;9 (9):e654-63.
4. Merck Canada Inc. Santé Canada approuve CAPVAXIVE® (vaccin antipneumococcique 21-valent conjugué) pour la prévention des pneumococcies invasives chez l'adulte [Internet]. 2024.
Disponible : <https://www.merck.ca/fr/newsroom/sante-canada-approuve-capvaxive/>
5. Zhou H, Haber M, Ray S, Farley MM, Panozzo CA, Klugman KP. Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerg Infect Dis*. Févr. 2012;18(2):294-7.
6. Ouldali N, Deceuninck G, Lefebvre B, Gilca R, Quach C, Brousseau N *et al.* Increase of invasive pneumococcal disease in children temporally associated with RSV outbreak in Quebec : a time-series analysis. *Lancet Reg Health Am*. mars 2023;19:100448.
7. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine*. 22 sept. 2011;29 (41):7207-11.
8. Venkateswaran PS, Stanton N, Austrian R. Type variation of strains of *Streptococcus pneumoniae* in capsular serogroup 15. *J Infect Dis*. Juin 1983;147 (6):1041-54.
9. Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, Thompson A, Prasad AK, Gangolli S *et al.* *Streptococcus pneumoniae* serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine*. 5 août 2022;40 (33):4872-80.
10. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Gouvernement du Canada. Recommandations pour les programmes de santé publique concernant l'utilisation de vaccins contre le pneumocoque chez les enfants, y compris l'utilisation des vaccins conjugués 15-valent et 20-valent. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-recommandations-programmes-sante-publique-utilisation-vaccins-contre-pneumocoque-enfants-compris-utilisation-vaccins-conjugues-15-valent-20-valent.html>
11. De Wals P. PCV13, PCV15 or PCV20 : which vaccine is best for children in terms of immunogenicity? *Can Commun Dis Rep Releve Mal Transm Au Can*. 1^{er} janv. 2024;50(1-2):35-9.

12. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2021-2022 [Internet]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2024 mars p. 61. Report No.: 3461. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3461>
13. Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. *Expert Rev Vaccines*. Janv. 2022;21(1):115-23.
14. Dagan R, Poolman J, Siegrist CA. Glycoconjugate vaccines and immune interference : a review. *Vaccine*. 2 août 2010;28 (34):5513-23.
15. Borrow R, Dagan R, Zepp F, Hallander H, Poolman J. Glycoconjugate vaccines and immune interactions, and implications for vaccination schedules. *Expert Rev Vaccines*. nov 2011;10(11):1621-31.
16. Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M *et al*. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England : the indirect cohort design, 2006-2018. *Vaccine*. 26 juill. 2019;37(32):4491-8.
17. De Wals P. Commentary on paradoxical observations pertaining to the impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* infections in children. *Vaccine*. 5 sept. 2018;36 (37):5495-6.
18. Singhs HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM *et al*. Effectiveness of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 30 mai 2019;68 (12):2135-43.
19. Deceuninck G, Brousseau N, Lefebvre B, Quach C, Tapiero B, Bui YG *et al*. Effectiveness of thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine to prevent serotype 3 invasive pneumococcal disease in Quebec in children, Canada. *Vaccine*. 31 août 2023;41 (38):5486-9.
20. 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*. 19 mars 2015;372(12):1114-25.
21. Theilacker C, Fletcher MA, Jodar L, Gessner BD. PCV13 vaccination of adults against pneumococcal disease : what we have learned from the community-acquired pneumonia immunization trial in adults (CAPIA). *Microorganisms*. 8 janv. 2022;10(1):127.
22. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The impact of age on the efficacy of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc. 2015;61(12):1835-8.
23. Temple B, Nation ML, Dai VTT, Beissbarth J, Bright K, Dunne EM *et al*. Effect of a 2+1 schedule of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage : results from a randomised controlled trial in Vietnam. *Vaccine*. 15 avr. 2021;39(16):2303-10.

24. Perdrizet J, Horn EK, Hayford K, Grant L, Barry R, Huang L *et al.* Historical population-level impact of infant 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) national immunization programs on invasive pneumococcal disease in Australia, Canada, England and Wales, Israel, and the United States. *Infect Dis Ther.* Mai 2023;12 (5):1351-64.
25. Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines : systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ.* Mai 2008;86 (5):373-80.
26. Tseng HF, Sy LS, Qian L, Liu ILA, Mercado C, Lewin B *et al.* Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults. *Open Forum Infect Dis.* Juin 2018;5 (6):ofy100.
27. LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Ambrose A, Hachette TF *et al.* Recalibrated estimates of non-bacteremic and bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalized Canadian adults from 2010 to 2017 with addition of an extended spectrum serotype-specific urine antigen detection assay. *Vaccine.* 20 avr. 2022;40(18):2635-46.
28. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R *et al.* Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax.* juin 2012;67 (6):540-5.
29. Grant LR, Apodaca K, Deshpande L, Kimbrough JH, Hayford K, Yan Q *et al.* Characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolates obtained from the middle ear fluid of US children, 2011-2021. *Front Pediatr.* 2024;12:1383748.
30. Metcalf BJ, Waldetoft KW, Beall BW, Brown SP. Variation in pneumococcal invasiveness metrics is driven by serotype carriage duration and initial risk of disease. *Epidemics.* Déc. 2023;45:100731.
31. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, Maiden MC *et al.* Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J Infect Dis.* 1^{er} sept. 2006;194 (5):682-8.
32. Balsells E, Dagan R, Yildirim I, Gounder PP, Steens A, Muñoz-Almagro C *et al.* The relative invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* among children after PCV introduction : a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* nov 2018;77(5):368-78.
33. Løchen A, Truscott JE, Croucher NJ. Analysing pneumococcal invasiveness using Bayesian models of pathogen progression rates. *PLoS Comput Biol.* Févr. 2022;18 (2):e1009389.
34. El Safadi D, Hitchins L, Howard A, Aley P, Bowman J, Bertran M *et al.* Pneumococcal carriage and disease in adults in England 2011-2019 : the importance of adults as a reservoir for pneumococcus in communities. *J Infect Dis.* 16 juill. 2024;jiae351.
35. 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.* Sept. 2014;14 (9):839-46.

36. Golden A, Griffith A, Demczuk W, Lefebvre B, McGeer A, Tyrrell G *et al.* Invasive pneumococcal disease surveillance in Canada, 2020. *Can Commun Dis Rep Releve Mal Transm Au Can.* 1^{er} sept. 2022;48 (9):396-406.
37. Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EAM, Ndiritu M, Klugman KP, Rückinger S *et al.* Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia : a meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 sept. 2010;51 (6):692-9.
38. Grabenstein JD, Musey LK. Differences in serious clinical outcomes of infection caused by specific pneumococcal serotypes among adults. *Vaccine.* 1^{er} mai 2014;32 (21):2399-405.
39. Demirdal T, Sen P, Emir B. Predictors of mortality in invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* Juill. 2021;19(7):927-44.
40. De Miguel S, Latasa P, Yuste J, García L, Ordobás M, Ramos B *et al.* Age-dependent serotype-associated case-fatality rate in invasive pneumococcal disease in the autonomous community of Madrid between 2007 and 2020. *Microorganisms.* 3 nov. 2021;9(11):2286.
41. Song JY, Nahm MH, Moseley MA. Clinical implications of pneumococcal serotypes : invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. *J Korean Med Sci.* Janv. 2013;28(1):4-15.
42. Southern J, Andrews N, Sandu P, Sheppard CL, Waight PA, Fry NK *et al.* Pneumococcal carriage in children and their household contacts six years after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *PLoS One.* 2018;13(5):e0195799.
43. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet Lond Engl.* 3 déc. 2011;378(9807):1962-73.
44. Le Polain de Waroux O, Flasche S, Prieto-Merino D, Edmunds WJ. Age-dependent prevalence of nasopharyngeal carriage of streptococcus pneumoniae before conjugate vaccine introduction : a prediction model based on a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e86136.
45. Choi YH, Jit M, Flasche S, Gay N, Miller E. Mathematical modelling long-term effects of replacing Prevnar7 with Prevnar13 on invasive pneumococcal diseases in England and Wales. *PLoS One.* 2012;7(7):e39927.
46. Ramsay M. Chapter 25 : Pneumococcal. In : *The Green Book - Immunisation against infectious disease* [Internet]. UK Health Security Agency, Department of Health&Social Care. 2023. p. 1-13. Disponible : <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-the-green-book-chapter-25>
47. Wyllie AL, Yolda-Carr D, Hislop MS, Mbodj S, Wurst L, Waghela P *et al.* Contact with young children is a major risk factor for pneumococcal colonization in older adults [Internet]. New Haven, CT; 2024. Disponible : <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.03.24300789v1.full.pdf>
48. Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN *et al.* Effectiveness of 23-Valent polysaccharide pneumococcal vaccine and changes in invasive pneumococcal disease incidence from 2000 to 2017 in those aged 65 and over in England and Wales. *EClinicalMedicine.* Déc. 2018;6:42-50.

49. Nielsen KF, Nielsen LB, Dalby T, Lomholt FK, Slotved HC, Fuursted K *et al.* Follow-up study of effectiveness of 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine against all-type and serotype-specific invasive pneumococcal disease, Denmark. *Emerg Infect Dis.* Juin 2024;30 (6):1164-72.
50. Douville Fradet M, Amini R, Ouakki M, Deceuninck G, Boulianne N, Lefebvre B *et al.* Impact du programme d'immunisation contre les maladies invasives à pneumocoque au Québec, 2010-2014 : rapport [Internet]. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec; 2017 nov. p. 58. Report No.: 2348. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2348>
51. Comité sur l'immunisation du Québec, De Wals P, Brousseau. Avis concernant l'utilisation de nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque — Avis scientifique [Internet]. Québec, QC : Institut national de santé publique du Québec; 2022 nov. p. 49. Report No. : 3283. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3283-utilisation-nouveaux-vaccins-conjugues-pneumoccoque.pdf>
52. Sikjær MG, Pedersen AA, Wik MS, Stensholt SS, Hilberg O, Løkke A. Vaccine effectiveness of the pneumococcal polysaccharide and conjugated vaccines in elderly and high-risk populations in preventing invasive pneumococcal disease : a systematic search and meta-analysis. *Eur Clin Respir J.* 2023;10(1):2168354.
53. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ)/Tableau synthèse des vaccins contre le pneumocoque [Internet]. 2024. Disponible : <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-vaccins/tableau-synthese-pour-l-utilisation-des-vaccins-contre-le-pneumocoque/#liste-des-autres-conditions>
54. Shariatzadeh MR, Huang JQ, Tyrrell GJ, Johnson MM, Marrie TJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia : a prospective study in Edmonton and neighboring municipalities. *Medicine (Baltimore).* mai 2005;84 (3):147-61.
55. Plevneshi A, Svoboda T, Armstrong I, Tyrrell GJ, Miranda A, Green K *et al.* Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease in homeless adults in Toronto. *PloS One.* 29 sept. 2009;4 (9):e7255.
56. Mosites E, Zulz T, Bruden D, Nolen L, Frick A, Castrodale L *et al.* Risk for Invasive Streptococcal Infections among Adults Experiencing Homelessness, Anchorage, Alaska, USA, 2002-2015. *Emerg Infect Dis.* Oct. 2019;25(10):1911-8.
57. Kang JM, Kim EH, Ihn K, Jung I, Han M, Ahn JG. Risk of invasive pneumococcal disease in patients with asplenia/hyposplenism: A nationwide population-based study in Korea, 2009-2018. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* Sept. 2020;98:486-93.
58. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL *et al.* Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv. 2016;62(2):139-47.
59. Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, Chamany S, Mann EA, Biernath KR *et al.* Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med.* 31 juill. 2003;349(5):435-45.

60. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. Oct. 2015;70(10):984-9.
61. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, Halasa NB, Arbogast PG, Poehling KA *et al.* Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med*. 19 mai 2005;352 (20):2082-90.
62. Agence de la santé publique du Canada. Programmes de vaccination des provinces et des territoires pour les adultes en santé et préalablement vaccinés au Canada (en date d'octobre 2024) [Internet]. 2024. Disponible : <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/provincial-territorial-immunization-information/programmes-vaccination-systematique-adultes-sante-prealablement-vaccines.pdf>
63. European Center for Disease Prevention and Control. ECDC Vaccine Scheduler. Pneumococcal disease : recommended vaccinations. Disponible : <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>
64. Centers for Disease Control and Prevention. You need vaccines throughout your life! 2024 Recommended Immunizations for Adults Aged 19 Years and Older [Internet]. 2024. Disponible : <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-schedules/downloads/adults-schedule-easy-read.pdf>
65. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, Bruden D, Navarro C, Lovgren M *et al.* International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. *Emerg Infect Dis*. Janv. 2008;14(1):25-33.
66. Yeh SH, Gurtman A, Hurley DC, Block SL, Schwartz RH, Patterson S *et al.* Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics*. Sept. 2010;126 (3):e493-505.
67. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S *et al.* Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 7 juin 2010;28 (25):4192-203.
68. Lupinacci R, Rupp R, Wittawatmongkol O, Jones J, Quinones J, Ulukol B *et al.* A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active-comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-dose regimen of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants (PNEU-PED). *Vaccine*. 27 janv. 2023;41(5):1142-52.
69. Martinon-Torres F, Wysocki J, Szenborn L, Carmona-Martinez A, Poder A, Dagan R *et al.* A Phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). *Vaccine*. 16 mai 2023;41 (21):3387-98.
70. Benfield T, Rämets M, Valentini P, Seppä I, Dagan R, Richmond P *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in a 2+1 regimen in healthy infants : a phase III study (PNEU-PED-EU-2). *Vaccine*. 6 avr. 2023;41(15):2456-65.

71. Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J *et al.* Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 1^{er} oct. 2021;40(10):944-51.
72. Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J *et al.* A phase three study of the safety and immunogenicity of a four-dose series of 20-Valent Pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J.* 1^{er} juin 2024;43 (6):596-603.
73. Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, Kline M, Tamimi N, Drozd J *et al.* Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 1^{er} juin 2024;43 (6):587-95.
74. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A *et al.* A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine.* 3 janv. 2022;40(1):162-72.
75. Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T *et al.* Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥ 50 years : a randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine.* 23 févr. 2022;40(9):1342-51.
76. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X *et al.* Pivotal Phase 3 randomized clinical trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of 20-Valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 18 years. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 31 août 2022;75 (3):390-8.
77. Platt H. V116 : an investigational adult specific pneumococcal conjugate vaccine key results from the Phase 3 Clinical Development Program [Internet]. Power point présenté à : ACIP Meeting; 2024 févr. 29. Disponible : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/148685>

ANNEXE 1 ÉVALUATION ÉCONOMIQUE D'UN VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ 21 — VALENT (VPC-21) POUR L'IMMUNISATION DES ÂÎNÉS AU QUÉBEC

1 OBJECTIFS

L'objectif de cette évaluation économique est d'estimer les bénéfices sanitaires et les coûts associés à l'introduction d'un programme d'immunisation des aînés au Québec avec le vaccin pneumococcique conjugué 21-valent (VPC-21) en remplacement du vaccin pneumococcique 23-valent (VPS-23) qui est utilisé actuellement. Le VPC-21 contient 21 polysaccharides pneumococciques : 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 19A, 20, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F, et 35B. Comme mentionné dans l'avis qui précède cette annexe, le VPC-21 et le vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (VPC-20) ont en commun dix sérotypes sur un total de 31 sérotypes qui figurent dans les deux vaccins, rendant ainsi les deux produits très complémentaires. Dans un avis précédent sur le choix d'un vaccin pour les enfants au Québec, une préférence avait été exprimée pour le VPC-20 au lieu du vaccin conjugué 15-valent (VPC-15). Pour des raisons contractuelles, le VPC-15 a été choisi en 2024 pour l'immunisation des enfants en remplacement du VPC-13, le vaccin 10-valent (VPC-10) n'étant plus distribué au Canada. Dans l'avis qui précède cette annexe, un remplacement du VPC-15 par le VPC-20 pour l'immunisation des enfants est recommandé avec une transition rapide. Advenant l'utilisation du VPC-20 pour l'immunisation des enfants, il est à prévoir que l'incidence des infections pneumococciques causées par les sérotypes contenus dans le VPC-20, mais non dans le VPC-13 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F, 33F) diminue rapidement chez les adultes, conséquence d'un effet du VPC-20 sur le portage et de l'instauration d'une immunité de groupe. De ce fait, l'utilisation du VPC-20 chez les aînés serait peu utile et un tel scénario n'est pas considéré dans l'analyse économique.

Les indices coût-efficacité incrémentaux durant la vie entière liés à l'utilisation du VPC-21 à la place du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent (VPS-23) pour l'immunisation des personnes à l'âge de 65 ans au Québec sont estimés dans le scénario de base. Un autre scénario implique une vaccination avec le VPC-21 débutant à l'âge de 75 ans et cela est comparé à l'utilisation du VPS-23 à l'âge de 65 ans comme actuellement. Des analyses de sensibilité univariées et multivariées sont réalisées pour tenir compte des incertitudes sur la valeur de nombreux paramètres du modèle.

2 STRUCTURE DU MODÈLE

Il s'agit d'un modèle statique de cohorte de type Markov comparant les indices coût-efficacité incrémentaux (*incremental cost-effectiveness ratio* – ICER) d'un programme de vaccination des aînés au Québec avec différents vaccins. Une première étape a consisté à prédire quelle serait la situation épidémiologique au Québec chez les personnes âgées de 65 ans et plus résultant d'une utilisation du VPC-20 chez les enfants sans aucune vaccination des aînés. Pour ce faire, deux manipulations successives ont été opérées. Tout d'abord, il a été supposé que le VPC-20 chez les enfants allait entraîner une diminution de la circulation des sérotypes couverts par ce vaccin et qui ne figurent pas dans le VPC-13 dans l'ensemble de la population. Par la suite, l'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) et des pneumonies pneumococciques non bactériémiques (PPNB) attribuables aux sérotypes figurant dans le VPS-23 a été rehaussée pour tenir compte du fait qu'une partie de ces personnes est actuellement protégée avec le VPS-23 administré au cours de la 65^e année principalement. Cette correction n'a pas été faite pour le sérotype 3 (ST 3), vu l'absence d'efficacité du VPS-23 contre ce sérotype (1, 2).

Le modèle se concentre sur une cohorte âgée de 65 ans et plus. À partir de cet âge, les personnes sont exposées à un risque d'infection pneumococcique et les issues suivantes sont considérées : (i) méningite pneumococcique (avec hospitalisation), (ii) pneumonie pneumococcique invasive incluant l'empyème et bactériémie pneumococcique sans focus (avec hospitalisation) et (iii) pneumonie pneumococcique non bactériémique (avec ou sans hospitalisation). Les personnes hospitalisées pour une méningite, une pneumonie ou une bactériémie peuvent en mourir. Celles faisant une méningite sans décéder peuvent présenter des séquelles permanentes.

Le risque d'infection est spécifique à 34 catégories de sérotypes, à savoir les dix sérotypes figurant, à la fois, dans le VPC-20 et le VPC-21 (3, 6A, 7F, 8, 10A, 11A, 12F, 19A, 22F, 33F), les neuf sérotypes figurant dans le VPC-20 et non dans le VPC-21 (1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), les dix sérotypes figurant dans le VPC-21 et non dans le VPC-20 (9N, 15A, 16F, 17F, 20, 23A, 23B, 24F, 31, 35B), un sérotype 15B/C commun aux deux vaccins sachant le ST 15B et le ST 15C ne sont pratiquement pas distinguables et procurent une immunité croisée (3,4), le sérotype 2 qui ne figure que dans le VPS-23, le sérotype 6C qui peut bénéficier d'une protection croisée du fait de la présence du 6A dans le VPC-20 (5), le sérotype 7A qui pourrait aussi bénéficier d'une protection croisée du fait de la présence du 7F dans le VPS-23, le VPC-20 et le VPC-21 (5), et finalement, une catégorie recouvrant tous les autres sérotypes considérés comme non vaccinaux.

Les coûts et avantages durant la vie entière d'une vaccination d'une partie de la cohorte avec le VPC-21 au 65^e anniversaire sans utilisation du VPS-23 sont comparés aux coûts et avantages durant la vie entière d'une vaccination de la cohorte dont une partie est vaccinée avec le VPS-23 au 65^e anniversaire comme maintenant. Une analyse secondaire est faite pour un scénario dans lequel les personnes sont vaccinées avec le VPC-21 lors du 75^e anniversaire sans utilisation du VPS-23 à cet âge, la comparaison étant la même, à savoir une vaccination d'une partie de la cohorte avec le VPS-23 lors du au 65^e anniversaire.

Le modèle est basé sur dix cohortes de personnes atteignant leur 65^e anniversaire, la première débutant en 2023. Les cinq premières cohortes bénéficient d'une protection indirecte progressive induite par l'introduction du VPC-20 chez les enfants et les cinq suivantes bénéficient d'une protection indirecte stable, correspondant à une situation d'équilibre. L'instauration des effets indirects est censée se produire progressivement de manière linéaire, tant pour la protection indirecte que pour le remplacement.

Aucun effet indirect d'une vaccination des adultes n'est supposé tant avec le VPS-23 qu'avec le VPC-21. Cette hypothèse est supportée par les résultats d'études sur la dynamique du portage du pneumocoque chez des adultes vivant dans la communauté qui indiquent une rareté de la transmission entre des adultes vivant dans une même résidence (6).

Les indices coûts-efficacité incrémentaux sont calculés en comparant les gains de qualité de vie associés à un programme de vaccination avec les VPC-21 par rapport au VPS-23 avec le différentiel de coût de prise en charge de la maladie et du programme. Deux perspectives sont utilisées. La perspective du système de santé, tout d'abord, dans laquelle seuls les coûts du programme d'immunisation et de prise en charge de la maladie incombant au système de santé sont comptabilisés. La perspective sociétale, ensuite, dans laquelle tous les coûts incombant au système de santé et aux familles sont comptabilisés, ainsi que les pertes de productivité associées à la maladie. Les ICER sont exprimés en \$/QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*).

Tous les coûts et bénéfices financiers sont exprimés en dollars canadiens de 2023. Les coûts et avantages futurs survenant dans la cohorte suivie jusqu'à l'âge de 100 ans sont actualisés pour l'année 2023 en utilisant un taux annuel de 1,5 %.

3 VALEURS DES PARAMÈTRES

3.1 Population étudiée

Dans le modèle, une cohorte hypothétique de 155 000 personnes âgées de 65 ans est suivie jusqu'à l'âge de 100 ans (7). Cette cohorte est soumise à une attrition naturelle calculée en fonction des taux de mortalité spécifique par âge au Québec (8). Le cycle de vieillissement est d'un an à la fois. Un ajustement de demi-cycle a été introduit dans le modèle de Markov pour prendre en compte le fait qu'en moyenne les individus transitent vers un autre état de santé à mi-chemin du cycle annuel (9).

3.2 Couvertures vaccinales

Les résultats de l'enquête de 2022 sur les couvertures vaccinales indiquent que 45,7 % des Québécois ont reçu le VPS-23 durant l'année suivant leur 65^e anniversaire et que dans la population âgée de 65 ans et plus, 67,7 % des personnes ont reçu au cours de leur vie au moins une dose de VPS-23 (10).

Dans notre modèle, la référence est une cohorte au sein de laquelle 46 % des personnes âgées de 65 ans sont vaccinées lors de leur 65^e anniversaire avec le VPS-23 (une dose). La comparaison est une cohorte de personnes âgées de 65 ans qui reçoivent le VPC-21 (une dose) avec une couverture vaccinale de 46 %, le VPS-23 n'étant plus utilisé. Cette manière de faire rend bien compte des impacts épidémiologiques et budgétaires des deux vaccins. Toutefois, il est très possible que la couverture vaccinale qui sera obtenue avec le VPC-21 augmente, conséquence d'une amélioration de la croyance des professionnels de la santé et des personnes ciblées en l'efficacité plus grande de ce vaccin par rapport au VPS-23. Pour l'évaluation des impacts budgétaires, des analyses sont donc faites pour des couvertures vaccinales atteignant 56 % ou 66 % avec le VPC-21. Toutefois, en l'absence d'effets indirects des vaccins, les indices coût-efficacité incrémentaux ne sont pas influencés par les couvertures vaccinales. Un autre scénario suppose que le VPC-21 sera administré à l'âge de 75 ans avec des taux de couverture de 46 %, 56 % et 66 %, toujours sans utilisation du VPS-23 à cet âge.

3.3 Situation épidémiologique à la suite de l'utilisation du VPC-20 chez les enfants

La situation épidémiologique qui prévalait dans la population âgée de 65 ans et plus avant les perturbations associées à la pandémie de COVID-19 est le point de départ (11). On suppose que le passage au VPC-20 pour l'immunisation des enfants ne modifiera pas l'épidémiologie des infections pneumococciques causées par les sérotypes couverts par le VPC-13 (incluant le 6C et 7A), mais se traduira par une diminution de l'incidence des sérotypes spécifiques au VPC-20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F, 33F) ainsi qu'à un remplacement de ces sérotypes par des sérotypes non vaccinaux chez les adultes. Une analyse des changements dans l'incidence des IIP et la distribution des sérotypes chez les adultes à la suite de l'introduction des VPC-10 et

VPC-13 dans le calendrier vaccinal des enfants dans plusieurs pays a montré qu'un nouvel équilibre entre l'immunité de groupe et le remplacement s'installait après une période comprise entre 4 et 8 ans en suivant une courbe négative en décélération (12).

Une méta-analyse de 29 études observationnelles dans plusieurs pays a montré que l'introduction du VPC-13 chez les enfants s'était traduite par une diminution de 39 % (IC95% : 29 à 48) de l'incidence des IIP causées par les sérotypes vaccinaux chez les personnes âgées de 65 ans et plus, alors que l'incidence des IIP causées par les sérotypes non vaccinaux avait augmenté de 20 % (IC95 % : 11 à 19), une diminution globale de 14 % (IC95 % : 9 à 19) des IIP étant observée (13). Dans une autre étude basée sur des données de surveillance dans quatre pays incluant le Canada, une diminution de 50 % de l'incidence des IIP chez les adultes âgés de 65 ans et plus attribuables aux sérotypes 1, 5, 7F, 3, 6A et 19A a été observée à la suite du passage du VPC-7 au VPC-13 chez les enfants (14). Sachant que le VPC-20 est moins immunogène que le VPC-13 et que cela pourrait affecter l'intensité de l'immunité de groupe, le chiffre de 39 % de réduction a été utilisé plutôt que celui de 50 % pour estimer l'impact d'une transition du VPC-13 au VPC-20 chez les enfants pour les sérotypes spécifiques au VPC-20.

Au Québec, l'incidence des IIP a oscillé autour de la valeur de 40/100 000 personnes-années chez les personnes âgées de 75 ans et plus entre 2001 et 2019 et autour de la valeur de 20/100 000 personnes-années chez les personnes âgées de 65 à 74 ans, sans diminution notable de l'incidence à la suite de l'introduction des VPC-7, VPC-10 et VPC-13 chez les enfants (11). Cette absence de diminution est en grande partie expliquée par un remplacement plus important des souches de sérotypes vaccinaux par des souches de sérotypes non vaccinaux au Canada que dans d'autres pays, comme constaté en Colombie-Britannique et en Ontario (15). Dans notre modèle, l'hypothèse est que l'introduction du VPC-20 chez les enfants n'aura aucun impact sur l'incidence globale des IIP chez les adultes âgés de 65 ans et plus, mais que la proportion des IIP causées par des souches appartenant aux sérotypes couverts par le VPC-20 et non par le VPC-13 diminuera de 39 % tandis que la proportion des IIP causées par des sérotypes non couverts par le VPC-20 augmentera de manière à amener l'incidence globale des IIP à son niveau pré-VPC-20. Pour satisfaire cette condition, une augmentation de 26 % de cette dernière proportion dans le groupe des 65-74 ans et de 20 % dans le groupe des 65 ans et plus est à supposer, comme indiqué dans le tableau 1. Comme le remplacement est difficilement prévisible, une analyse de sensibilité suppose que le remplacement sera incomplet et se traduira par une augmentation moitié moindre de l'incidence des sérotypes non couverts par le VPC-20 (remplacement de 50 %).

Tableau 1 Distribution des sérotypes et incidence (taux/100 000 personnes-années) des infections invasives à pneumocoque durant la période préalable à l'utilisation du VPC-20 chez les enfants (observation de 2017-2019) et la période d'utilisation du VPC-20 chez les enfants (projection en état stationnaire)

Âge en années	Incidence moyenne des IPP période 2017-2019	Incidence des cas VPC-13 stable	Pourcentage des cas VPC-20 non VPC-13 période pré-VPC-20	Incidence des cas VPC-20 non VPC-13 période pré-VPC-20	Diminution en % des cas VPC-20 non VPC-13 période post-VPC-20	Pourcentage des cas VPC-20 non VPC-13 période post-VPC-20	Incidence des cas VPC-20 non VPC-13 période post-VPC-20	Pourcentage des cas non VPC-20 période pré-VPC-20	Incidence des cas non VPC-20 période pré-VPC-20	Augmentation en % des cas non VPC-20 période post-VPC-20	Pourcentage des cas non VPC-20 période post-VPC-20	Incidence des cas non VPC-20 période post-VPC-20	Incidence globale des IPP période post-VPC-20
<i>Scénario de base de remplacement complet (100 %)</i>													
65-74	22,9	6,1	29,6	6,8	39	18,1	4,1	43,9	10,1	26	55,4	12,7	22,9
75+	41,3	9,4	26,0	10,7	39	15,9	6,6	51,3	21,2	20	61,4	25,4	41,3
<i>Scénario de remplacement partiel (50 %)</i>													
65-74	22,9	6,1	29,6	6,8	39	18,1	4,1	43,9	10,1	13	52,7	11,4	12,6
75+	41,3	9,4	26,0	10,7	39	15,9	6,6	51,3	21,2	10	59,4	23,3	39,2

Au Québec, la fréquence des hospitalisations ayant une pneumonie comme diagnostic principal chez les personnes âgées de 50 ans et plus était de 491/100 000 personnes-années (p. a.) durant la période 2000-2004 avant l'introduction du VPC-7, de 460/100 000 p. a. durant la période 2005-2009 durant laquelle les enfants étaient vaccinés avec le VPC-7 et de 452/100 000 p. a. durant la période 2010-2014 durant laquelle les enfants étaient vaccinés avec les VPC10 et VPC-13, une diminution de 8 % entre la première et troisième période (16). Il est impossible de dissocier dans cette tendance le rôle de différents facteurs pouvant modifier la fréquence des hospitalisations pour pneumonie chez les seniors au Québec : vieillissement de la population, augmentation de la proportion de personnes avec des comorbidités, variation dans l'épidémiologie des virus respiratoires et effet de la vaccination contre l'influenza, modification des techniques et critères de diagnostic des pneumonies, modification des traitements des pneumonies favorisant une prise en charge ambulatoire, réduction du nombre de lits dans les hôpitaux, évolution des critères cliniques justifiant une hospitalisation, et enfin, changement dans la fréquence des pneumonies causées par le pneumocoque à la suite de la vaccination des enfants. Dans le modèle, on supposera que l'impact du VPC-20 sur les pneumonies pneumococquiques non bactériémiques sera équivalent à celui prédit pour les infections invasives tel que décrit plus haut : diminution de la proportion de celles causées par des sérotypes vaccinaux (39 %) et augmentation de la proportion de celles causées par des sérotypes vaccinaux (25 %) sans changement de la fréquence globale. Comme le remplacement est difficilement prévisible, une analyse de sensibilité suppose que le remplacement sera incomplet et se traduira par une augmentation de moitié moindre de l'incidence des sérotypes non couverts par le VPC-20.

3.4 Infections invasives

3.4.1 Fréquence des infections invasives à pneumocoque

Les mesures de santé publique et les changements des comportements individuels durant la pandémie de COVID-19 débutant en 2020 et, par la suite, une augmentation de la circulation de plusieurs virus respiratoires débutant en 2022 ont fortement modifié l'épidémiologie des IIP dans la population québécoise durant les dernières années. De ce fait, les années 2017-2019 précédant la pandémie ont servi de référence en supposant que l'incidence globale des IIP chez les seniors allait revenir au niveau de ces années une fois passées les perturbations associées à la pandémie : 22,9/100 000 personnes-années dans le groupe âgé de 65 à 74 ans et 41,3/100 000 personnes-années dans le groupe âgé de 75 ans et plus. (tableau 1). On suppose que l'utilisation du VPC-20 pour la vaccination des enfants ne modifiera pas l'incidence globale des IIP chez les seniors même si la distribution des sérotypes causant les IIP sera modifiée. Dans les analyses de sensibilité, on suppose que les taux d'incidence pourraient varier dans des intervalles délimités par des facteurs multiplicatifs de 0,8 et 1,2.

3.4.2 Distribution des sérotypes parmi les infections invasives à pneumocoque

Comme expliqué plus haut, une diminution de la proportion des IIP causées par les sérotypes contenus dans le VPC-20, mais non dans le VPC-13 est attendue dans un contexte d'utilisation du VPC-20 chez les enfants. Les proportions et taux supposés dans le modèle de base sont présentés dans le tableau 2. Le tableau montre aussi les proportions et taux des différentes catégories de sérotypes dans un scénario de remplacement incomplet (50 %).

Tableau 2 Incidence et distribution des infections invasives à pneumocoque au Québec en fonction des catégories de sérotypes dans le scénario de base

Âge (années)	Distribution	VPC-13	VPC-20 non VPC-13	Autres sérotypes	Tous sérotypes
<i>Modèle de base correspondant à l'utilisation du VPC-20 chez les enfants</i>					
65-74	Proportion %	26,5	18,1	55,4	100,0
	Taux/100 000 p-a	6,1	4,1	12,7	22,9
75 et plus	Proportion %	22,7	15,9	61,4	100,0
	Taux/100 000 p-a	9,4	6,6	25,4	41,3
<i>Modèle alternatif correspondant à l'utilisation du VPC-20 chez les enfants avec remplacement partiel (50 %)</i>					
65-74	Proportion %	28,1	19,2	52,7	100,0
	Taux/100 000 p-a	6,1	4,1	11,4	21,6
75 et plus	Proportion %	23,9	16,7	59,4	100,0
	Taux/100 000 p-a	9,4	6,6	23,3	39,2

3.4.3 Distribution des formes cliniques parmi les infections invasives à pneumocoque

La distribution des présentations cliniques parmi les IIP (tableau 3) est issue d'une statistique produite à partir des données colligées par le Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN) pour la période comprise du 1er janvier 2014 au 31 mars 2023 (McGeer A., communication écrite).

Tableau 3 Distribution (%) des formes cliniques parmi les infections invasives à pneumocoque

Groupe d'âge	Pneumonie	Bactériémie	Méningite	Autres
65-74 ans	69	16	7	8
75 ans et plus	77	14	2	7

3.4.4 Mortalité associée aux infections invasives à pneumocoque

Dans l'étude prospective du réseau SOS au Canada visant des patients âgés de 16 ans et plus hospitalisés pour un problème respiratoire de 2000 à 2017, la mortalité à 30 jours parmi les cas infections invasives à pneumocoque incluant les pneumonies bactériémiques était de 13 %, valeur augmentée à 18 % pour tenir compte du fait que notre modèle n'inclut que des personnes âgées de 65 ans et plus (17). Dans les analyses de sensibilité, on suppose que ces taux peuvent varier avec des facteurs multiplicatifs compris entre 0,8 et 1,2.

3.4.5 Séquelles de méningite chez les survivants

La proportion de survivants ayant fait une méningite à pneumocoque avec des séquelles a été estimée à 8,2 % pour les surdités et à 12,2 % pour les autres déficits neurologiques sur la base de deux études systématiques (18,19). L'hypothèse est faite que les autres formes cliniques n'entraîneront pas de séquelle.

3.5 Pneumonies non invasives

3.5.1 Fréquence des pneumonies non invasives

La fréquence des pneumonies non invasives de toutes causes dans la population du Québec âgée de 65 ans et plus ayant fait l'objet d'une hospitalisation a été extraite du fichier MEDÉCHO pour les années administratives 2013 à 2015 en utilisant les codes qui figurent en diagnostic principal (tableau 4). Il n'a pas été possible d'obtenir des données plus récentes. Pour les analyses de sensibilités, des facteurs multiplicatifs de 1,4 et 0,8 ont été utilisés en fonction d'études portant sur la sensibilité et spécificité des codes inscrits dans des bases de données administratives (20, 21).

Tableau 4 Fréquence des pneumonies non invasives hospitalisées (source MEDÉCHO, années 2013-2015)

Âge (en années)	Taux/100 000 personnes-années
65-74	327
75-84	864
85+	2 223

Nous ne disposons pas de données concernant les pneumonies non hospitalisées au Québec. Les données d'une étude populationnelle rétrospective en Ontario durant la période 2012-2014 et basée sur des extraits (codes de pneumonie) de fichiers médico-administratifs (fichier OHIP pour les demandes de remboursement d'actes médicaux et fichier NACRS pour les visites dans les services d'urgence) ont été utilisées (22). Les données sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 Fréquence des pneumonies non invasives non hospitalisées (22)

Âge (en années)	Taux/1 000 personnes-années
65-69	18
70-79	23
80-89	38
90+	57

3.5.2 Fraction attribuable au pneumocoque parmi les pneumonies non bactériémiques acquises dans la communauté

Dans une méta-analyse d'études portant sur la proportion de pneumonies acquises dans la communauté qui serait attribuable au pneumocoque, une grande variabilité de résultats a été observée avec des estimations variant entre un minimum de 9 % et un maximum de 32 % (23). Dans une analyse stratifiée, il s'est avéré que les études utilisant les tests de détection antigénique urinaire UAD-14 et Binax-NOW produisaient des estimations très basses, 17 % en moyenne, et que cela pouvait être expliqué par le manque de sensibilité de ces tests. Par contre, des estimations plus élevées étaient générées par les études utilisant des tests sérologiques sur des échantillons de sang (28 %), des tests d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) sur des échantillons de sang, de lavage bronchique ou d'expectoration (26 %) ou le test immunologique Bio-Plex 24 sur échantillon d'urine (30 %). Une variation dans les proportions attribuables est également retrouvée dans des études récentes non répertoriées dans la méta-analyse. Ces études récentes sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 Fraction attribuable au pneumocoque parmi les pneumonies acquises dans la communauté chez des adultes dans des pays nord-américains et européens, études publiées depuis 2018

Type d'étude et population	Examens diagnostiques	Proportion Sp	Référence
Étude prospective chez patients âgés de 18 ans et plus hospitalisés pour pneumonie acquise dans la communauté dans un hôpital en Islande, 2008-2009	Hémoculture, culture d'expectoration, PCR sur prélèvement oropharyngé, test de détection antigénique BinaxNOW sur échantillon d'urine	61/310 = 20 %	Bjarnason et coll., 2018 (24)
Étude prospective chez patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour pneumonie acquise dans la communauté dans 13 hôpitaux du Canada, 2010-2017	Hémoculture, culture d'expectoration, test de détection antigénique BinaxNOW, UAD-1 ET UAD-2 sur échantillon d'urine	630/5601 = 11 % 442/5413 = 8 %*	Leblanc et coll., 2022 (17)
Étude prospective chez patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour pneumonie acquise dans la communauté dans quatre régions d'Italie, 2017-2020	Test de détection antigénique BinaxNOW et SSUAD sur échantillon d'urine en plus des tests de diagnostic habituellement utilisés	151/1155 = 13 %	Orsi et coll., 2023 (25)
Étude prospective chez des résidents de Louisville, É.-U., âgés de 56 ans hospitalisés avec un diagnostic de pneumonie acquise dans la communauté, 2014-2016	Test de détection antigénique UAD-24 sur échantillon d'urine en plus des tests de diagnostic habituellement utilisés	708/5402 = 13 %	Ramirez et coll., 2023 (26)
Étude prospective chez des patients âgés de 16 ans et plus admis dans 4 hôpitaux au Royaume-Uni avec un diagnostic de pneumonie acquise dans la communauté, 2018-2020	Hémoculture, tests de détection antigénique BinaxNOW et Bio-Plex24 sur échantillon d'urine	781/1921 = 40 % 467/1169 = 40 %** 713/1843 = 38 %*	Lansbury et coll., 2023 (27)
Étude prospective chez des patients immunocompétents âgés de 65 ans et plus admis dans 4 hôpitaux en Espagne avec un diagnostic de pneumonie acquise dans la communauté, 2018-2020	Hémoculture, culture et examen microscopique d'expectoration, tests de détection antigénique BinaxNOW, UAD1 et UAD2 sur échantillon d'urine	391/1147 = 34 %	Menendez et coll., 2023 (28)
Étude prospective chez des patients âgés de 18 ans et plus admis dans 3 hôpitaux universitaires aux États-Unis avec un diagnostic de pneumonie acquise dans la communauté, 2018-2024	Hémoculture, culture liquide pleural, aspiration trachéale et expectoration, test de détection antigénique BinaxNOW et SSUAD-31 sur échantillon d'urine	352/2917 = 12 % 301/2866 = 11 %*	Self et coll., 2024 (29)

* En excluant les cas diagnostiqués par hémoculture

** Patients âgés de 65 ans et plus

D'un point de vue méthodologique, la meilleure étude récente est celle réalisée au Royaume-Uni avec une utilisation quasi systématique du test urinaire Bio-Plex 24 (27). Si l'on exclut des séries les pneumonies pneumococciques avec une hémoculture positive (infection invasive), la proportion de pneumonies non bactériémiques attribuables au pneumocoque est de 39 % et de 36 % chez les patients âgés de 65 ans et plus. Dans cette étude, une proportion importante des PAC hospitalisées a été attribuée au pneumocoque sur la seule base d'un test Bio-Plex 24 positif (443/781). Par ailleurs, la sensibilité de ce test a été estimée à 96 % et sa spécificité à 90 % pour le diagnostic de pneumonies pneumococciques causées par les

sérotypes inclus dans l'outil (30). Si l'on applique ces valeurs aux résultats de l'étude multicentrique au Royaume-Uni, l'estimation de la valeur prédictive positive du test est de 82 %. Si l'on corrige les résultats de cette estimation, la proportion totale de pneumonies pneumococciques s'établit à 36 % (au lieu de 40 % sans correction), les valeurs corrigées étant alors de 35 % dans le groupe âgé de 65 à 74 ans (au lieu de 39 %) et de 33 % dans le groupe âgé de 75 ans et plus (au lieu de 36 %). Dans la méta-analyse et aussi dans les études plus récentes, il semble exister des proportions attribuables au pneumocoque plus élevées de l'ordre de 10 % dans les études réalisées en Europe, par rapport aux études réalisées en Amérique du Nord sans que cela soit expliqué par les tests utilisés (23). En appliquant cette dernière correction, on retrouve une fraction attribuable de 25 % pour la population âgée de 65 à 74 ans et de 23 % dans celle âgée de 75 ans et plus. Ce sont ces valeurs qui ont été utilisées dans le modèle. En fonction de l'avis d'experts, des proportions moitié moindres ont été appliquées aux pneumonies non hospitalisées (tableau 7). Pour tenir compte de l'incertitude sur la valeur de ces paramètres, des facteurs multiplicatifs de 0,5 et de 1,5 ont été utilisés pour les analyses de sensibilité.

Tableau 7 Proportion des pneumonies non bactériémiques attribuable au streptocoque dans le modèle de base

Groupe d'âge	Pneumonies hospitalisées	Pneumonies non hospitalisées
65-74 ans	25 %	13 %
75 ans et plus	23 %	12 %

3.5.3 Distribution des sérotypes parmi les pneumonies acquises dans la communauté attribuables au pneumocoque

Dans l'étude prospective du réseau SOS au Canada, la distribution des sérotypes identifiés dans les IIP excluant les pneumonies bactériémiques ayant fait l'objet d'une hospitalisation était quelque peu différente de la distribution observée dans les pneumonies pneumococciques incluant les infections bactériémiques et non bactériémiques (17). Toutefois, les tests diagnostiques utilisés pour les pneumonies non invasives n'avaient pas la même sensibilité pour les différentes catégories de sérotype. Dans une étude réalisée au Royaume-Uni, la distribution des sérotypes identifiés dans les pneumonies acquises dans la communauté a été comparée à celle observée parmi les infections invasives sans que des différences majeures soient constatées (31). Dans notre modèle, l'hypothèse est que la distribution des sérotypes observée dans les IIP au Québec se retrouve dans les pneumonies pneumococciques non bactériémiques hospitalisées ou non.

3.5.4 Mortalité associée aux pneumonies acquises dans la communauté

Toujours dans l'étude prospective du réseau SOS au Canada visant des patients âgés de 16 ans et plus hospitalisés pour un problème respiratoire de 2000 à 2017, la mortalité à 30 jours parmi les cas de pneumonie pneumococcique non bactériémique était de 5 %, augmentée à 7 % pour tenir compte du fait que notre modèle n'inclut que des personnes âgées de 65 ans et plus (17).

3.6 Efficacité vaccinale

3.6.1 Efficacité du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent

Depuis de très nombreuses années, il existe une controverse concernant l'efficacité du VPS-23 malgré l'existence de nombreuses méta-analyses portant sur des études hétérogènes dans leurs qualités méthodologiques et résultats (32, 33).

Nous considérons que la meilleure étude à ce jour a été réalisée au Royaume-Uni (1). Elle portait sur de grands effectifs et utilisait le devis test-négatif dans un contexte d'utilisation du VPC-13 chez les enfants. La protection conférée par le VPS-23 contre les IIP attribuables aux sérotypes vaccinaux était de 31 % chez les personnes âgées de 65 ans et 17 % chez celles âgées de 75 ans. Aucune efficacité n'avait été observée pour les IIP causées par le sérotype 3.

En ce qui concerne les pneumonies pneumococciques, la protection observée au Royaume-Uni dans une étude utilisant le devis test négatif était de 20 % chez des personnes âgées de 65 et plus et de 5 % chez les personnes âgées de 75 ans et plus (34). Dans cette étude, une petite minorité des cas de pneumonie pneumococcique (moins de 5 %) avait été identifiée par culture du sang, la grande majorité par un test de détection antigénique urinaire Bio-plex24. Bien qu'une protection élevée ait été mesurée contre les pneumonies attribuables au ST3 (40 %), nous avons supposé une efficacité nulle en fonction des résultats de deux études portant sur les infections invasives, au Royaume-Uni et au Danemark respectivement (1, 2).

Les valeurs d'efficacité vaccinale initiale sont reprises dans le tableau 10. Pour les analyses de sensibilité, ces valeurs ont été multipliées par des facteurs compris entre 0,8 et 1,2 en fonction de l'avis d'experts. Pour la durée de la protection, une protection initiale constante sur une période de 5 ans a été retenue avec une diminution linéaire tendant vers zéro durant les 5 années suivantes en fonction de l'avis d'experts.

3.6.2 Efficacité du vaccin pneumococcique conjugué 21-valent

Nous ne disposons pas de données concernant l'efficacité clinique du VPC-21 et des inférences doivent être faites à partir de données de protection concernant le VPC-13. Nous avons revu les essais d'immunogénicité comparant le VPC-13, le VPC-15 et le VPC-20 et le VPC-21 chez les adultes (35–38). Les devis de ces essais et les principaux résultats sont indiqués dans le tableau 8. Si l'on prend le ratio des titres d'activité opsonophagocytaire pour les sérotypes communs comme base de comparaison, il apparaît que le VPC-13 et le VPC-15 sont proches alors que le profil d'immunogénicité du VPC-20 est légèrement inférieur, le VPC-21 se situant entre le VPC-15 et le VPC-20. Comme les différences d'immunogénicité entre les différents VPC sont relativement faibles (autour de 10 %), nous avons supposé que l'efficacité initiale du VPC-21 serait comparable à celle du VPC-13.

Tableau 8 Devis et résultats d'essais cliniques comparant l'immunogénicité des VPC-13, VPC-15, VPC-20 et VPC-21 chez des adultes

Comparaison	Devis	Résultats	Ratio des titres OPA	Référence
VPC-15 vs VPC-13	ECR de Phase 3 : 1 202 adultes âgés de 50 ans et plus et exempts de vaccination pneumococcique randomisés 1 : 1 pour recevoir une dose de VPC-15 ou VPC-13	Critères de non-infériorité atteints pour les 13 sérotypes communs. Réponse supérieure du VPC-15 pour le ST3.	Ratio VPC-15 : VPC-13 des 13 OPA GMTs = 0,95	Platt et coll., 2022 (35)
	ECR d'uniformité inter-lots : 2 333 adultes âgés de 50 ans et plus randomisés 3:3 : 3:1 pour recevoir une dose de VPC-15 (3 lots) ou une dose de VPC-13	OPA GMTs comparables entre les lots et entre le VPC-15 et le VPC-13 pour les 13 sérotypes communs	Ratio VPC-15 : VPC-13 des 13 OPA GMTs = 1,11	Simon et coll., 2022 (36)
VPC-20 vs VPC-13	ECR de Phase 3 : 3 009 adultes âgés de 60 ans et plus et exempts de vaccination pneumococcique randomisés 1 : 1 pour recevoir une dose de VPC-20 ou VPC-13	Critères de non-infériorité atteints pour les 4 sérotypes communs bien que les réponses soient légèrement inférieures pour le VPC-21.	Ratio VPC-20 : VPC-13 des 4 OPA GMTs = 0,84	Essink et coll., 2022 (37)
VPC-21 vs VPC-15	ECR de Phase 3 chez des adultes âgés de 50 ans et plus ayant déjà reçu un VPS-23 : une dose de VPC-21 pour 229 et une dose de VPC-15 pour 119	Critères de non-infériorité atteints pour les 6 sérotypes communs	Ratio VPC-21 : VPC-15 des 6 OPA GMTs = 0,89	Platt, 2024 (38)
VPC-21 vs VPC-20	ECR de Phase 3 chez des adultes âgés de 50 ans et plus n'ayant jamais reçu de vaccin pneumococcique : 2 356 randomisés 1 : 1 pour recevoir une dose de VPC-21 ou de VPC-20	VPC-21 : VPC-20 OPA GMT ratio supérieur à l'unité pour ST 3, 8, 11A, et 33F, inférieur à l'unité pour les ST 6A, 10A, 19A et 22F, et non différent de l'unité pour les ST 7F et 12 F.	Ratio VPC-21 : VPC-20 des 10 OPA GMTs = 1,09	Platt, 2024 (38)

Note : ECR : Essai clinique randomisé; OPA GMT : Activité opsonophagocytaire (*Opsonophagocytotic activity*) Titre géométrique moyen (*Geometric Mean Titer*); ST : Sérotype.

Dans l'essai randomisé CAPITA concernant le VPC-13 aux Pays-Bas, une protection de 76 % (IC 95 % : 48-90) a été observée durant une période de 5 ans contre les IIP causées par les sérotypes vaccinaux chez des adultes âgés de 65 ans et plus (39). Dans cet essai, les participants âgés de 65 ans et plus étaient issus d'une population connue pour avoir de bonnes conditions de vie et l'existence d'un déficit immunitaire était un critère d'exclusion (40). Dans l'essai CAPITA, toujours, l'efficacité du VPC-13 pour prévenir les pneumonies pneumococquiques non bactériémiques hospitalisées ou non et causées par des sérotypes vaccinaux a été de 45 % (IC 95 % : 14-65) dans l'analyse per protocol (40). Une efficacité plus élevée de 68 % (IC 95 % : -6 à 90) a été observée dans une étude observationnelle de type test négatif, réalisée au sein du réseau hospitalier de Louisville au Kentucky (41). Dans cette dernière étude, les patients hospitalisés pour pneumonie étaient plus représentatifs d'une population nord-américaine que

dans l'essai randomisé réalisé aux Pays-Bas, mais la petite taille de l'échantillon (62 cas) a mené à des estimations d'efficacité peu précises. Une réanalyse des résultats de l'essai CAPITA par modélisation Bayésienne hiérarchique n'a pas mis en évidence de différence entre l'efficacité du VPC-13 à prévenir les pneumonies pneumococciques causées par le ST 3 et l'efficacité globale contre les pneumonies pneumococciques de tous sérotypes (42).

Dans l'essai CAPITA, l'efficacité de VPC-13 a varié en fonction de l'âge lors de l'administration. Dans une analyse secondaire des données, il s'est avéré que l'efficacité était plus élevée si le vaccin était administré à l'âge de 65 ans par rapport à une administration à l'âge de 75 ans (43). Dans cette publication, l'efficacité qui diminue de 65 % (65 ans) à 40 % (75 ans) est rapportée pour l'ensemble des maladies pneumococciques incluant les IIP et les pneumonies pneumococciques non bactériémiques. Sachant que le groupe âgé de 65 à 74 ans dans cet échantillon représentait 69 % des participants contre 31 % pour le groupe âgé de 75 ans et plus, il est possible d'estimer l'efficacité contre les IIP en combinant les données publiées dans l'étude originale qui distingue les IIP des pneumonies non bactériémiques (40) et celle de l'analyse de l'efficacité globale en fonction de l'âge (43). Ainsi, les estimations recalculées d'efficacité contre les IIP sont de 86 % pour une administration du vaccin à l'âge 65 ans et de 53 % pour une administration du vaccin à l'âge 75 ans. Pour les pneumonies pneumococciques non bactériémiques attribuables aux sérotypes vaccinaux, les estimations recalculées sont, respectivement, de 51 % pour une administration du vaccin à l'âge 65 ans et de 31 % pour une administration du vaccin à l'âge 75 ans.

Dans l'essai CAPITA, les participants âgés de 65 ans et plus étaient issus d'une population connue pour avoir de bonnes conditions de vie et l'existence d'un déficit immunitaire lors du recrutement était un critère d'exclusion (40). Notre modèle porte sur l'ensemble de la population québécoise incluant des personnes en mauvaise santé qui ne participent pas souvent à des essais cliniques. Pour tenir compte de ce facteur, toutes les estimations d'efficacité vaccinale ont été réduites de 10 % et les valeurs retenues dans le modèle de base sont indiquées dans le tableau 9. Pour les analyses de sensibilité, les bornes d'efficacité ont été délimitées en utilisant des facteurs multiplicatifs de 0,8 et 1,2.

Tableau 9 Efficacité initiale du VPS-23 et du VPC-21 contre différentes issues en fonction de l'âge lors de l'administration du vaccin et du sérotype (ST)

Issue	VPS-23		VPC-21	
	65 ans	75 ans	65 ans	75 ans
Infections invasives causées par sérotypes vaccinaux excluant le ST 3	31 %	17 %	77 %	48 %
Infections invasives causées par le ST 3	0 %	0 %	77 %	48 %
Pneumonies non bactériémiques causées par les sérotypes vaccinaux excluant le ST 3	20 %	5 %	46 %	28 %
Pneumonies non bactériémiques causées par le ST 3	0 %	0 %	46 %	28 %

En ce qui concerne la durée de protection, l'hypothèse est que la protection initiale se maintiendra durant une période de 5 ans après la vaccination et diminuera de manière linéaire pour atteindre une valeur nulle 15 années après la vaccination, cela étant basé sur l'opinion d'experts. Dans les analyses de sensibilité, la diminution de la protection cinq ans après l'administration du vaccin s'étend sur une période de 5 ans ou 15 ans.

3.7 Qualité de vie

La qualité de vie moyenne en fonction de l'âge est celle des indices d'utilité générés par l'enquête canadienne de santé dans les communautés de 2013-2014 (44). Les indices de qualité de vie associés aux différentes issues durant le stade aigu de la maladie sont les valeurs médianes reprises dans une revue systématique des écrits sur ce sujet (45). Pour les analyses de sensibilité, les valeurs extrêmes rapportées dans cette revue ont été utilisées. La même source a été utilisée pour les qualités de vie associées aux séquelles audiologiques et neurologiques de méningite qui ont été appliquées à l'espérance de vie en santé au moment de l'épisode. Dans des analyses de sensibilité, les pertes de qualité de vie ont été multipliées par un facteur de 0,8 ou 1,2.

3.8 Coûts

3.8.1 Coûts des vaccins et de leur administration

Une hypothèse d'un coût de 37 \$ par dose a été faite pour le VPS-23. Au Canada, le prix de référence du VPC-21 (*Vaccine Price-list*) est de 129,90 \$ par dose (Merck, communication écrite). Il est habituel que les prix obtenus dans le cadre d'achat d'une grande quantité de doses par le secteur public soient moindres que le prix de référence. Dans le modèle, nous avons fait varier le prix unitaire du VPC-21 entre un maximum de 120 \$ et un minimum de 70 \$ par dose, avec une valeur centrale de 90 \$ par dose. Le prix d'administration d'une dose est fixé à 10 \$ dans tous les scénarios de la modélisation (il est à noter que le coût d'administration d'une dose de vaccin été rehaussé à 15 \$ pour les estimations de l'impact budgétaire (section 4.1) pour tenir compte de l'augmentation récente de tous les coûts en santé. Pour estimer l'impact budgétaire d'un programme, nous avons utilisé les statistiques démographiques publiées par Statistique Canada (46).

3.8.2 Coûts de la maladie

Les coûts médicaux directs pour le système de santé par épisode de maladie sont ceux estimés dans une évaluation économique des vaccins pneumococciques conjugués au Canada (47). Pour les placements de tube de ventilation, le coût moyen par procédure (1 611 \$ en 2018) a été extrait d'un rapport de l'Institut canadien d'Information en Santé (48). Les détails sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 Coûts par épisode de maladie pour le système de santé en fonction de l'âge

Âge en années	Méningite*	Bactériémie sans foyer	Pneumonie non invasive hospitalisée	Pneumonie non invasive ambulatoire
65 et plus	28 048 \$	27 323 \$	12 135 \$	142 \$

* En excluant le coût des séquelles

Les coûts annuels de prise en charge des séquelles de méningites pour le service de santé sont ceux estimés dans une évaluation du fardeau économique des infections pneumococquiques au Canada (49). Dans le modèle, ils s'établissent à 4 212 \$ pour les séquelles neurologiques et 11 732 \$ pour les séquelles audiolinguistiques.

Les coûts directs à charge des familles pour chaque épisode sont extraits d'une étude sur le fardeau économique des infections pneumococquiques au Canada (49). Les séquelles de méningites peuvent entraîner des coûts pour les familles et on suppose qu'ils seront équivalents à ceux encourus par le système de santé (50).

Les pertes de productivité (coûts indirects pour la société) associées à chaque épisode de maladie sont basées sur une étude dans laquelle le nombre d'heures de travail perdues par épisode a été comptabilisé (47). Les heures de travail perdues ont été transformées en perte de productivité en utilisant le salaire horaire moyen au Québec (32,39 \$ en 2023) (51).

Pour estimer les pertes de productivité liées aux décès, l'espérance de gains à la date du décès a été calculée à partir des statistiques canadiennes sur le salaire horaire médian par âge (51), le nombre moyen d'heures travaillées par semaine (52) et le taux d'emploi (53). Les estimations sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 11 Taux de participation au travail, heures prestées par semaine en moyenne et rémunération horaire moyenne, selon le groupe d'âge au Québec

Âge en années	Taux de participation	heures/semaine	\$/heure
65-69	13,0 %	28,50	32,40 \$
70 et plus	13,0 %	0,00	32,40 \$

Tous les coûts établis pour des années antérieures à 2023 ont été actualisés en fonction de l'évolution de l'indice de prix des services et soins de santé au Québec produits par la Statistique Canada (54).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées en augmentant et diminuant tous les coûts de 20 % (facteur multiplicatif de 1,2 ou 0,8).

3.9 Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées en sélectionnant les paramètres qui modifiaient le plus les indices coût-efficacité incrémentaux. Ces paramètres figurent dans le tableau 12 avec les variations minimales et maximales qui leur ont été attribuées. Des analyses de sensibilité multivariées ont également été réalisées en faisant varier l'ensemble de ces paramètres autour de leur valeur centrale en fonction d'une distribution bêta pour les paramètres épidémiologiques et log-normale pour les paramètres économiques avec 5 000 itérations.

Tableau 12 Principaux paramètres inclus dans les analyses de sensibilité

Paramètre	Minimum	Maximum
Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque	0,8	1,2
Fréquence des pneumonies non invasives hospitalisées	0,8	1,4
Proportion des pneumonies non invasives hospitalisées attribuable au <i>S.p.</i>	0,67	1,33
Fréquence des pneumonies non invasives non hospitalisées	0,8	1,4
Proportion des pneumonies non invasives non hospitalisées attribuable <i>S.p.</i>	0,67	1,33
Efficacité vaccinale contre les IIP	0,8	1,2
Efficacité vaccinale contre les pneumonies non invasives	0,8	1,2
Pertes de qualité de vie associée aux maladies et séquelles	0,8	1,2
Coûts directs de la maladie	0,8	1,2

4 RÉSULTATS

4.1 Impact budgétaire

L'impact budgétaire annuel de la vaccination des personnes qui seront vaccinées avec le VPC-21 l'année de leur 65^e anniversaire (cohorte de 155 000 personnes) est indiqué dans le tableau 13. Pour tenir compte d'une augmentation du coût salarial dans le secteur de la santé, le coût d'administration d'une dose de vaccin a été fixé à 15 \$. Ainsi, le coût total du programme pourrait varier entre un minimum de 6 millions \$ pour une couverture de 46 % et un prix de 70 \$ par dose, jusqu'à un maximum de près de 14 millions \$ pour une couverture de 66 % et un prix unitaire de 120 \$ par dose.

Tableau 13 Impact budgétaire annuel d'un programme de vaccination des personnes âgées de 65 ans (115 000 personnes en 2023), en fonction du prix du vaccin et du taux de couverture (le coût d'administration est de 15 \$ par dose)

Prix unitaire du VPC-21	Couverture	Coût achat en million \$	Coût administration en millions \$	Coût total en millions \$
70 \$	46 %	5,0	1,1	6,1
	56 %	6,1	1,3	7,4
	66 %	7,2	1,5	8,7
80 \$	46 %	5,7	1,1	6,8
	56 %	6,9	1,3	8,2
	66 %	8,2	1,5	9,7
90 \$	46 %	6,4	1,1	7,5
	56 %	7,8	1,3	9,1
	66 %	9,2	1,5	10,7
100 \$	46 %	7,1	1,1	8,2
	56 %	8,7	1,3	10,0
	66 %	10,2	1,5	11,8
110 \$	46 %	7,8	1,1	8,9
	56 %	9,5	1,3	10,9
	66 %	11,3	1,5	12,8
120 \$	46 %	8,6	1,1	9,6
	56 %	10,4	1,3	11,7
	66 %	12,3	1,5	13,8

Pour des raisons d'équité qui sont discutées dans l'avis, un rattrapage pour les personnes âgées de plus de 65 ans sera difficilement évitable (population de 1,5 million de personnes). En supposant un rattrapage sur 5 ans, limité aux personnes âgées de 66 à 84 ans et en incluant la vaccination de routine des personnes âgées de 65 ans également sur 5 ans, le coût total du programme pourrait varier entre un minimum de 89 millions \$ et un maximum de plus de 200 millions \$ en fonction du prix du vaccin et de la couverture vaccinale atteinte, comme indiqué dans le tableau 14.

Tableau 14 Impact budgétaire sur 5 ans d'un programme de vaccination de routine des personnes âgées de 65 ans (115 000 personnes en 2023) et du rattrapage des personnes âgées entre 66 et 84 ans (1 500 000 personnes en 2023) en fonction du prix du vaccin et du taux de couverture (le coût d'administration est de 15 \$ par dose)

Prix unitaire du VPC-21	Couverture	Coût achat rattrapage en millions \$	Coût administration rattrapage en millions \$	Coût total rattrapage en millions \$	Coût vaccination de routine en millions \$	Coût total en millions \$
70 \$	46 %	48,3	10,4	58,7	30,3	89,0
	56 %	58,8	12,6	71,4	36,9	108,3
	66 %	69,3	14,9	84,2	43,5	127,6
80 \$	46 %	55,2	10,4	65,6	33,9	99,4
	56 %	67,2	12,6	79,8	41,2	121,0
	66 %	79,2	14,9	94,1	48,6	142,6
90 \$	46 %	62,1	10,4	72,5	37,4	109,9
	56 %	75,6	12,6	88,2	45,6	133,8
	66 %	89,1	14,9	104,0	53,7	157,7
100 \$	46 %	69,0	10,4	79,4	41,0	120,3
	56 %	84,0	12,6	96,6	49,9	146,5
	66 %	99,0	14,9	113,9	58,8	172,7
110 \$	46 %	75,9	10,4	86,3	44,6	130,8
	56 %	92,4	12,6	105,0	54,3	159,3
	66 %	108,9	14,9	123,8	63,9	187,7
120 \$	46 %	82,8	10,4	93,2	48,1	141,3
	56 %	100,8	12,6	113,4	58,6	172,0
	66 %	118,8	14,9	133,7	69,1	202,7

Une option serait de cibler prioritairement les personnes âgées de 75 à 84 ans qui ont un risque d'infection à pneumocoque plus élevé que celles âgées de 65 à 74 ans. Environ 85 000 personnes atteignent l'âge de 75 ans chaque année et le groupe des 75-84 ans incluait actuellement environ 510 000 personnes en 2022 (7).

Si l'on suppose que le prix d'administration d'une dose de vaccin est de 15 \$, le coût annuel du programme pourrait varier entre un minimum d'environ 3 millions \$ pour une couverture de 46 % et un prix du vaccin de 70 \$ par dose, jusqu'à un maximum de près de 8 millions \$ pour une couverture de 66 % et un prix unitaire du vaccin de 120 \$ par dose (tableau 15).

Tableau 15 Impact budgétaire annuel d'un programme de vaccination des personnes âgées de 75 ans (85 000 personnes en 2023), en fonction du prix du vaccin et du taux de couverture (le coût d'administration est de 15 \$ par dose)

Prix unitaire du VPC-21	Couverture	Coût achat en million \$	Coût administration en millions \$*	Coût total en millions \$
70 \$	46 %	2,7	0,6	3,3
	56 %	3,3	0,7	4,0
	66 %	3,9	0,8	4,8
80 \$	46 %	3,1	0,6	3,7
	56 %	3,8	0,7	4,5
	66 %	4,5	0,8	5,3
90 \$	46 %	3,5	0,6	4,1
	56 %	4,3	0,7	5,0
	66 %	5,0	0,8	5,9
100 \$	46 %	3,9	0,6	4,5
	56 %	4,8	0,7	5,5
	66 %	5,6	0,8	6,5
110 \$	46 %	4,3	0,6	4,9
	56 %	5,2	0,7	6,0
	66 %	6,2	0,8	7,0
120 \$	46 %	4,7	0,6	5,3
	56 %	5,7	0,7	6,4
	66 %	6,7	0,8	7,6

En supposant un rattrapage sur 5 ans, limité aux personnes âgées de 76 à 84 ans et en incluant la vaccination de routine des personnes âgées de 75 ans également sur 5 ans, le coût total du programme pourrait varier entre un minimum de 37 millions \$ et un maximum de près de 83 millions \$ en fonction du prix du vaccin et de la couverture vaccinale atteinte, comme indiqué dans le tableau 16.

Tableau 16 Impact budgétaire sur 5 ans d'un programme de vaccination de routine des personnes âgées de 75 ans (85 000 personnes en 2023) et du rattrapage des personnes âgées entre 76 et 84 ans (510 000 personnes en 2023) en fonction du prix du vaccin et du taux de couverture (le coût d'administration est de 15 \$ par dose)

Prix unitaire du VPC-21	Couverture	Coût achat rattrapage en millions \$	Coût administration rattrapage en millions \$	Coût total rattrapage en millions \$	Coût vaccination de routine en millions \$	Coût total en millions \$
70 \$	46 %	16,4	3,5	19,9	16,6	36,6
	56 %	20,0	4,3	24,3	20,2	44,5
	66 %	23,6	5,0	28,6	23,8	52,5
80 \$	46 %	18,8	3,5	22,3	18,6	40,9
	56 %	22,8	4,3	27,1	22,6	49,7
	66 %	26,9	5,0	32,0	26,6	58,6
90 \$	46 %	21,1	3,5	24,6	20,5	45,2
	56 %	25,7	4,3	30,0	25,0	55,0
	66 %	30,3	5,0	35,3	29,5	64,8
100 \$	46 %	23,5	3,5	27,0	22,5	49,5
	56 %	28,6	4,3	32,8	27,4	60,2
	66 %	33,7	5,0	38,7	32,3	71,0
110 \$	46 %	25,8	3,5	29,3	24,4	53,8
	56 %	31,4	4,3	35,7	29,8	65,5
	66 %	37,0	5,0	42,1	35,1	77,1
120 \$	46 %	28,2	3,5	31,7	26,4	58,1
	56 %	34,3	4,3	38,6	32,1	70,7
	66 %	40,4	5,0	45,4	37,9	83,3

4.2 Indices coût-efficacité

4.2.1 Modèle de base

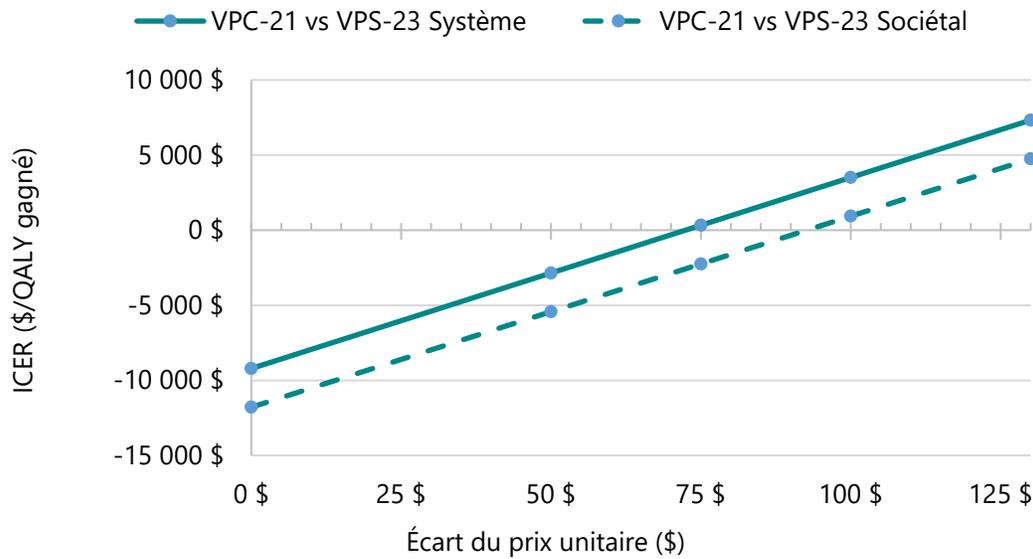
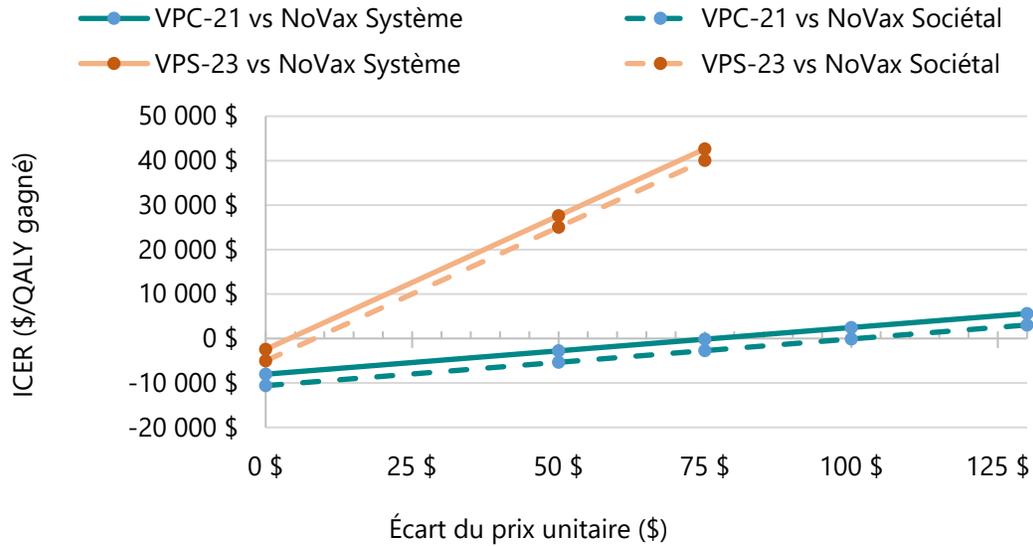
Les résultats du modèle de base comparant l'absence de toute vaccination avec une vaccination de 45,7 % de la cohorte de 115 000 personnes à l'âge de 65 ans avec le VPS-23 ou le VPC-21 sont présentés dans le tableau 17. L'utilisation du VPS-23 ne procure que des avantages limités avec la prévention de 11 cas d'IIP (1,7 % du total), de 70 cas de PPNB (0,7 % du total) et de 7 décès (0,7 % du total). L'utilisation du VPC-21 dans les mêmes conditions préviendrait cinq fois plus d'issues, soit 63 cas d'IIP (10,1 % du total), 442 cas de PPNB (4,6 % du total) et 41 décès (4,2 % du total). Au niveau des coûts, l'utilisation du VPC-21 nécessiterait un budget d'acquisition des vaccins de l'ordre de 5 millions \$ pour un coût de 90 \$ par dose dans le modèle de base. En termes de coût-efficacité, le VPS-23 génère des ICER inférieurs au seuil de \$50 000/QALY et a fortiori en dessous du seuil de 70 000 \$ par QALY. Le VPC-21 au prix de 90 \$ par dose serait très efficient dans la perspective du système de santé avec un coût par QALY de l'ordre de 1 000 \$ et il serait rentable (*cost-saving*) dans la perspective sociétale. Le VPC-21 domine le VPS-23 dans les deux perspectives.

Les deux figures 1 montrent les variations des ICER dans le modèle de base en fonction du prix unitaire des deux vaccins et de l'écart entre ces prix. Par rapport à l'absence de toute vaccination, l'utilisation du VPS-23 est rentable (*cost-saving*) si son prix unitaire reste en dessous de 4 \$ par dose (perspective du système de santé) ou de 8 \$ par dose (perspective sociétale). À son prix actuel, l'utilisation du VPS-23 est coût-efficace avec des ICER inférieurs à 50 000 \$/QALY dans les deux perspectives. De son côté, le VPC-21 est rentable (*cost-saving*) pour une gamme de prix allant jusqu'à 76 \$ par dose dans la perspective du système de santé ou de 101 \$ par dose dans la perspective sociétale. Il reste coût-efficace jusqu'à des prix supérieurs à son prix maximal. Si l'on compare les deux vaccins, le VPC-21 est dominant par rapport au VPS-23 pour des écarts de prix allant jusqu'à 72 \$ par dose dans la perspective du système de santé ou de 93 \$ par dose dans la perspective sociétale.

Tableau 17 Fardeau, gains, coûts et indices coût-efficacité d'un programme de vaccination des aînés à l'âge de 65 ans (115 000 personnes avec une couverture vaccinale de 45,7 % et un coût du vaccin de 90 \$ par dose (VPC-21) et 37 \$ par dose (VPS-23), taux d'actualisation = 1,5 % par an)

Issues	Vaccination			Différence		
	Aucune	VPS-23	VPC-21	VPS-23 Aucune	VPC-21 Aucune	VPC-21 VPS-23
Infection invasive (No)	624	613	560	-11	-63	-53
- Méningite (No)	19	19	17	0	-2	-2
- Séquelle de méningite (No)	4	4	3	0	0	0
Pneumonies non-invasives (No)	9 589	9 519	9 147	-70	-442	-371
Décès (No)	986	979	945	-7	-41	-35
<i>Coûts sans actualisation</i>						
Coût de l'acquisition des vaccins	0 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	2 788 k\$
Coût de l'administration des vaccins	0 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	0 k\$
Coût de la maladie pour le système	120 668 k\$	120 k\$	115 408 k\$	-805 k\$	-5 260 k\$	-4 455 k\$
Coût de la maladie pour familles	9 089 k\$	9 027 k\$	8 693 k\$	-62 k\$	-396 k\$	-335 k\$
Perte de productivité	21 788 k\$	21 596 k\$	20 690 k\$	-192 k\$	-1 099 k\$	-906 k\$
Coût sociétal total	151 545 k\$	152 936 k\$	150 028 k\$	1 390 k\$	-1 517 k\$	-2 907 k\$
<i>Coûts avec actualisation</i>						
Coût de l'acquisition des vaccins	0 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	1 947 k\$	4 735 k\$	2 788 k\$
Coût de l'administration des vaccins	0 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	503 k\$	0 k\$
Coût de la maladie pour le système	88 104 k\$	87 387 k\$	83 578 k\$	-716 k\$	-4 526 k\$	-3 810 k\$
Coût de la maladie pour familles	6 624 k\$	6 570 k\$	6 289 k\$	-54 k\$	-335 k\$	-281 k\$
Perte de productivité	16 170 k\$	15 998 k\$	15 214 k\$	-172 k\$	-956 k\$	-784 k\$
Coût sociétal total	110 897 k\$	112 405 k\$	110 319 k\$	1 508 k\$	-579 k\$	-2 087 k\$
Gains années de vie (No)	--	--	--	102	583	481
Gains de qualité de vie (No)	--	--	--	88	501	414
Coût par année de vie gagnée pour le système	--	--	--	17 k\$	1 k\$	-2 k\$
Coût par année de vie gagnée sociétal	--	--	--	15 k\$	-1 k\$	-4 k\$
Coût par QALY pour le système	--	--	--	20 k\$	1 k\$	-2 k\$
Coût par QALY sociétal	--	--	--	17 k\$	-1 k\$	-5 k\$

Figure 1 Coût-bénéfice incrémental (ICER) de l'utilisation du VPS-23 ou du VPC-21 à l'âge de 65 ans en fonction du prix unitaire de chaque vaccin et de leur écart dans les perspectives du système de santé et sociétale (figure supérieure) et comparaison des deux vaccins (figure inférieure)



4.2.2 Analyse secondaire

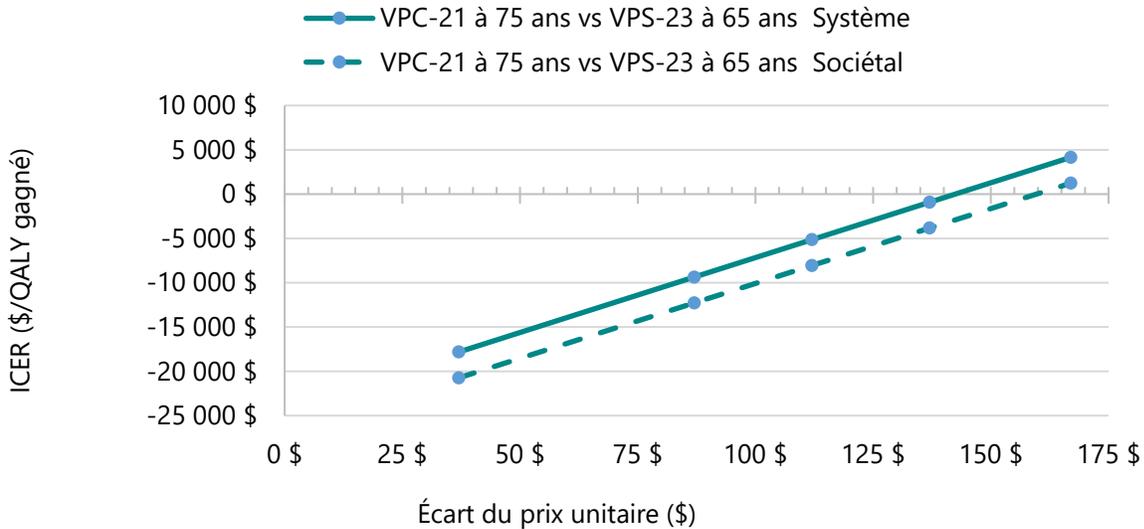
Une analyse secondaire a été faite pour un scénario dans lequel les personnes sont vaccinées avec le VPC-21 lors du 75^e anniversaire sans utilisation du VPS-23, la comparaison étant la même, à savoir une vaccination d'une partie de la cohorte avec le VPS-23 au 65^e anniversaire. La cohorte de personnes qui atteignent l'âge de 75 ans (environ 77 000 personnes par an) est de plus petite taille que la cohorte atteignant l'âge de 65 ans (environ 115 000 personnes par an), ce qui réduirait de beaucoup le fardeau économique d'un programme. Par ailleurs une diminution de l'efficacité vaccinale de l'ordre de 15 % serait plus que compensée par l'augmentation de l'incidence des IIP qui augmentent de 30 % entre ces deux âges, passant d'environ 20/100 000 p. a. à 26/100 000 p. a. (16,43). Ainsi, le nombre de personnes à vacciner (NPV) à 75 ans pour prévenir une hospitalisation durant une période 5 ans serait de 57 et le NPV serait de 738 pour prévenir un décès contre des valeurs respectives de 738 et de 1702 pour une vaccination à 65 ans. L'efficacité de la vaccination serait 2,4 fois plus importante. En effet, la vaccination à 75 ans permet d'éviter la majorité des issues qui seraient évitées par la vaccination à 65 ans : environ 60 % des pneumonies invasives (37/63), 80 % des pneumonies non invasives (346/442) et 90 % des décès (38/41). Cette meilleure efficacité se traduit par des ICER beaucoup plus favorables, comme montré dans le tableau 18 et à la figure 2. D'un point de vue économique, un programme de vaccination avec le VPC-21 à l'âge de 75 ans domine un programme de vaccination avec le VPS-23 pour des écarts de prix par dose allant jusqu'à 120 \$ entre les deux vaccins.

Tableau 18 Fardeau, gains, coûts et indices coût-efficacité d'un programme de vaccination des aînés à l'âge de 75 ans (environ 77 000 personnes avec une couverture vaccinale de 45,7 %, actualisation = 1,5 % par an) par comparaison avec un programme de vaccination des aînés à l'âge de 65 ans (115 000 personnes avec une couverture vaccinale de 45,7 % et un coût du vaccin de 90 \$ par dose (VPC-21), actualisation = 1,5 % par an)

Issue	Vaccination à 75 ans avec le VPC-21			Vaccination à 65 ans avec le VPS-VPS-23	Comparaison des deux approches
	Aucune	VPC-21	Différence VPC-21 vs Aucune	Différence VPS-23 vs Aucune	Différence VPC-21 vs VPS-23
Infection invasive totale (No)	356	319	-37	-11	-26
Méningite (No)	11	10	-1	0	-1
Pneumonies non-invasive (No)	6,322	5,976	-346	-70	-276
Décès (No)	700	663	-38	-7	-31
Coût de l'acquisition des vaccins (\$)	0 k\$	3 148 k\$	3 148 k\$	1 947 k\$	1 201 k\$
Coût de l'administration des vaccins (\$)	0 k\$	334 k\$	334 k\$	503 k\$	-169 k\$
Coût de la maladie pour le système (\$)	59 479 k\$	55 896 k\$	-3 582 k\$	-716 k\$	-2 866 k\$
Coût de la maladie pour familles (\$)	4 429 k\$	4 171 k\$	-258 k\$	-54 k\$	-204 k\$
Perte de productivité (\$)	9 984 k\$	9 413 k\$	-571 k\$	-172 k\$	-399 k\$
Coût sociétal total (\$)	73 892 k\$	72 963 k\$	-929 k\$	1 508 k\$	-2 437 k\$
Coût par QALY pour le système (\$)*	--	--	0 k\$	20 k\$	-9 k\$
Coût par QALY sociétal (\$)*	--	--	-3 k\$	17 k\$	-12 k\$

* Avec actualisation au taux de 1,5 % par an.

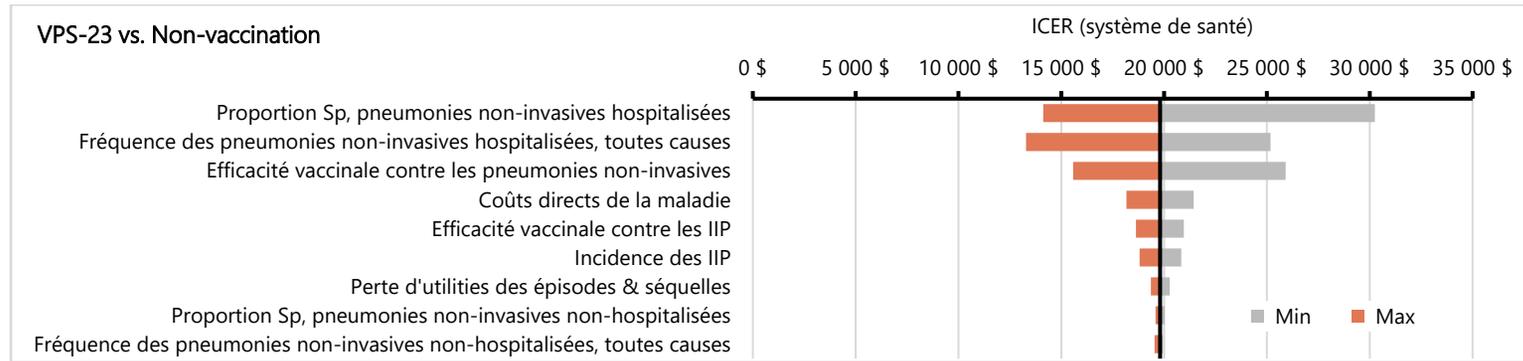
Figure 2 Coût-bénéfice incrémental (ICER) de l'utilisation du VPS-23 à l'âge de 65 ans ou du VPC-21 à l'âge de 75 ans en fonction de l'écart de prix unitaire des deux vaccins, dans les perspectives du système de santé et sociétale



4.2.3 Analyses de sensibilité univariées

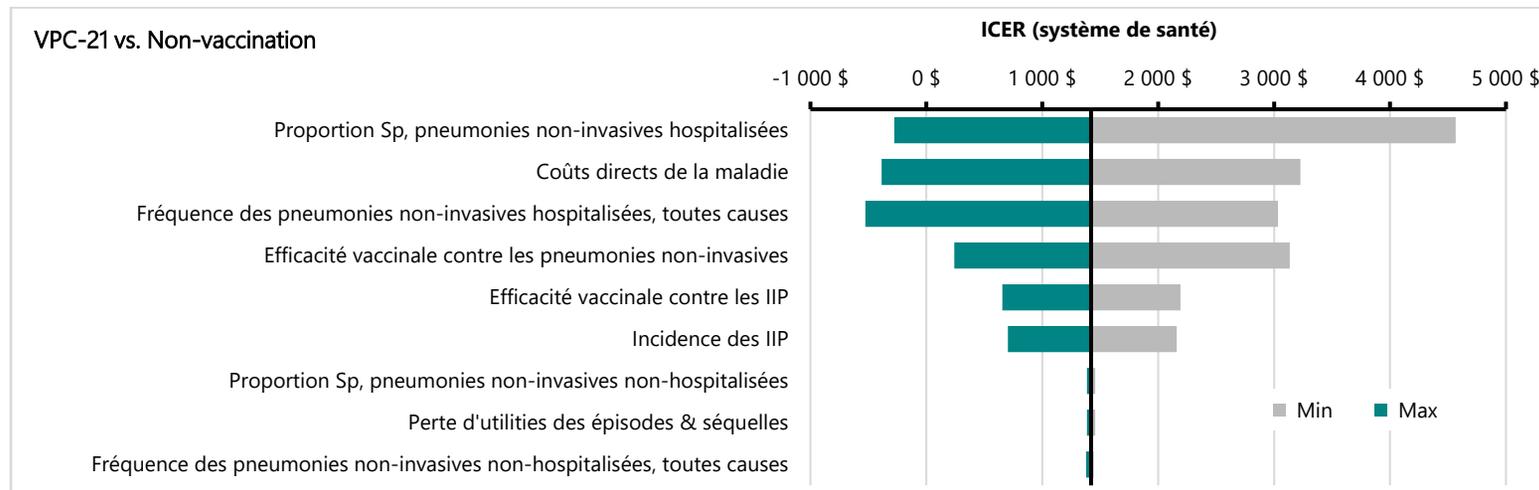
Des analyses de sensibilité univariées ont été réalisées pour identifier les paramètres ayant le plus d'impact sur les ICER dans la perspective du système de santé (figure 3). Pour le VPS-23, la proportion de PPNB hospitalisées attribuable au S.p. est le paramètre le plus influent, suivi de la fréquence des PPNB, de l'efficacité vaccinale contre ces mêmes PPNB, des coûts directs de la maladie et de l'incidence des IIP. Les autres paramètres sont peu importants.

Figure 3 Diagramme montrant l'impact de la variation de certains paramètres associés à l'utilisation du VPS-23 à l'âge de 65 ans sur les ICER, dans la perspective du système de santé



Les mêmes analyses de sensibilité univariées ont été réalisées pour identifier les paramètres ayant le plus d'impact sur les ICER dans la perspective du système de santé pour le VPC-21 (figure 4). On retrouve les mêmes paramètres influents avec un ordre un peu différent : la proportion de PPNB hospitalisées attribuable au S.p., les coûts directs de la maladie, la fréquence des PPNB, l'efficacité vaccinale contre les PPNB et de l'incidence des IIP. Les autres paramètres sont peu importants.

Figure 4 Diagramme montrant l'impact de la variation de certains paramètres associés à l'utilisation du VPC-21 à l'âge de 65 ans sur les ICER, dans la perspective du système de santé



4.2.4 Analyses de sensibilité multivariées

Des analyses de sensibilité multivariées ont été réalisées en faisant varier de manière aléatoire de nombreux paramètres autour de la valeur de base et pour différents prix unitaires du VPC-21 (figure 5). Par rapport à l'absence de toute vaccination, l'utilisation du VPC-21 est financièrement rentable (*cost-saving*) pour le système de santé si le prix unitaire du vaccin est en dessous de 70 \$ par dose, alors que dans une perspective sociétale, son utilisation est rentable jusqu'à un prix de 80 \$ par dose. Dans les deux perspectives, le VPC-21 reste sous la barre du seuil de 50 000 \$/QALY jusqu'au prix maximum de 130 \$ par dose.

Comme anticipé, un programme d'immunisation avec le VPC-21 à l'âge de 75 ans dominerait ou serait coût-efficace par rapport à un programme d'immunisation avec le VPS-23 à l'âge 65 ans pour toutes les différences de prix possibles entre ces deux vaccins (figure 6).

Figure 5 Indices coût-efficacité incrementaux (ICER = \$/QALY) du scénario d'utilisation du VPC-21 chez les personnes âgées de 75 ans en fonction du prix unitaire du vaccin dans une analyse de sensibilité multivariée (valeur médiane, limites interquartiles et limites de l'intervalle entre le 5e et 95^e percentile de la distribution des résultats, perspectives sociétales et du système de santé)

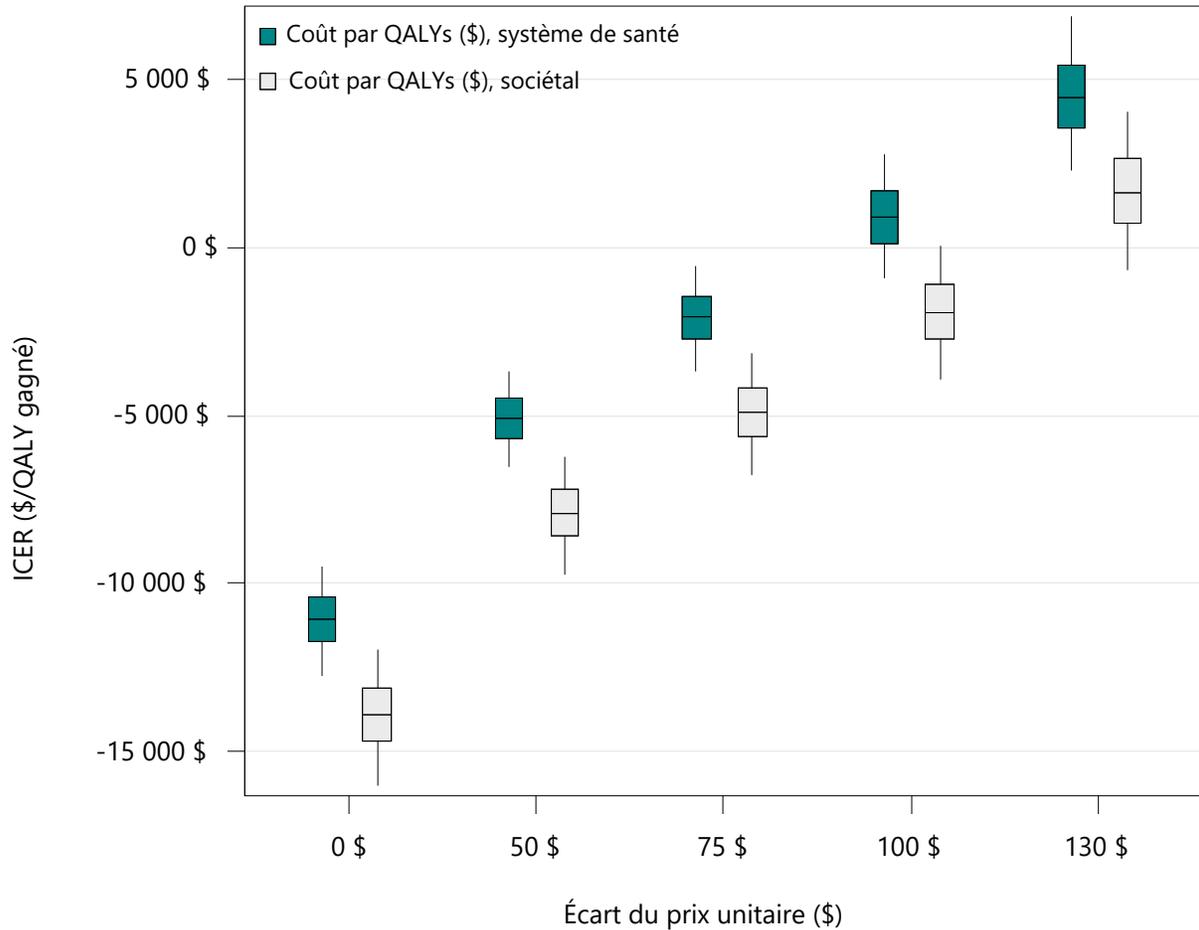
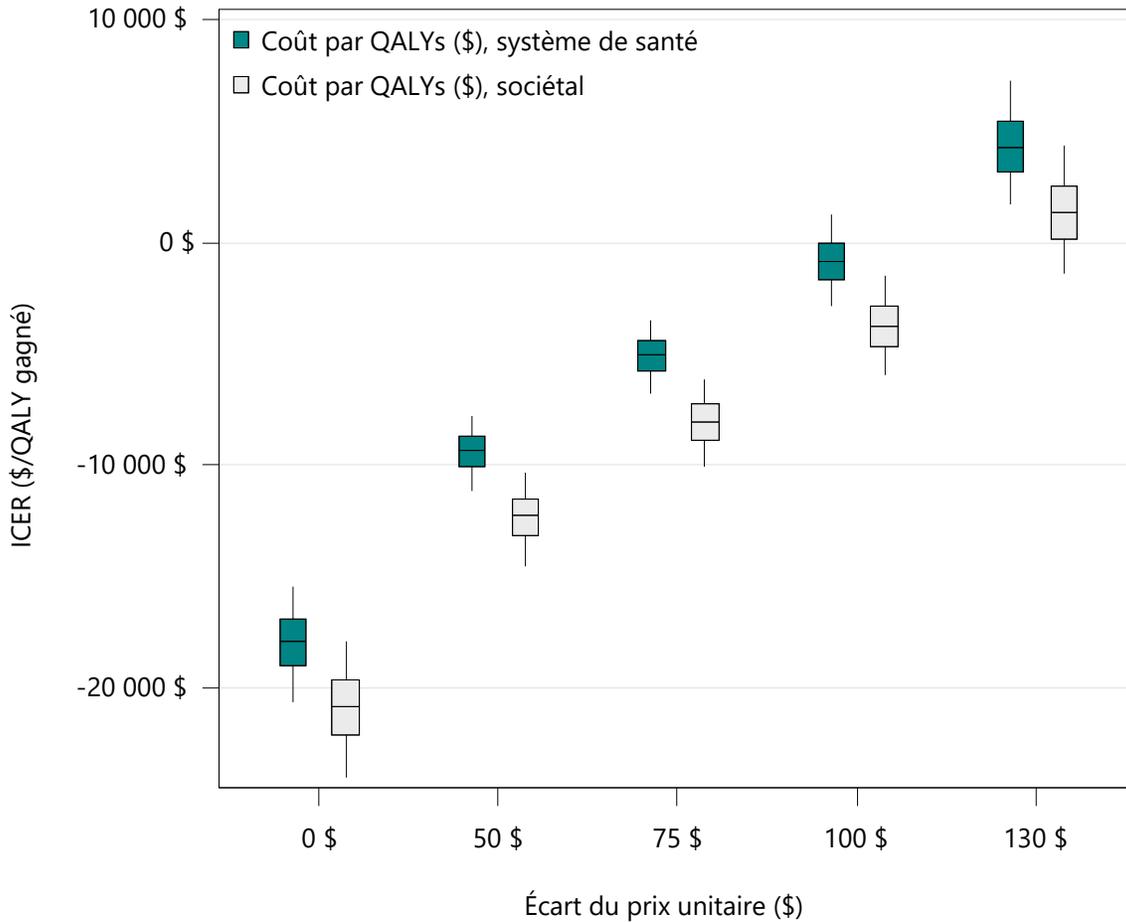


Figure 6 Indices coût-efficacité incrémentaux (ICER = \$/QALY) du scénario d'utilisation du VPC-21 chez les personnes âgées de 75 ans par rapport à la vaccination des personnes âgées de 65 ans avec le VPS-23 en fonction de l'écart de prix unitaire entre les deux vaccins dans une analyse de sensibilité multivariée (valeur médiane, limites interquartiles et limites de l'intervalle entre le 5^e et 95^e percentile de la distribution des résultats, perspectives sociétales et du système de santé)



5 CONCLUSIONS

Les résultats de cette évaluation économique indiquent que l'immunisation des personnes âgées de 65 ans et plus au Québec avec le VPC-21 serait une intervention coût-efficace et même rentable financièrement pour une large gamme de prix unitaires du vaccin, tant dans la perspective du système de santé que sociétale. En fonction de l'écart de prix entre les vaccins, le VPC-21 domine le VPS-23 utilisé jusqu'à présent ou est plus coût-efficace. L'impact budgétaire associé à un rattrapage des personnes âgées de plus de 65 ans serait le principal obstacle à l'implantation d'un tel programme. L'alternative consisterait à offrir prioritairement le VPC-21 aux personnes âgées de 75 ans et plus, une intervention ayant un impact budgétaire moindre et également plus efficiente en termes économiques, bien qu'offrant moins de bénéfices sanitaires au niveau populationnel.

BIBLIOGRAPHIE

1. Djennad A, Ramsay ME, Pebody R, Fry NK, Sheppard C, Ladhani SN, *et al.* Effectiveness of 23-Valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine and Changes in Invasive Pneumococcal Disease Incidence from 2000 to 2017 in Those Aged 65 and Over in England and Wales. *EClinicalMedicine*. Déc. 2018;6:42-50.
2. Nielsen KF, Nielsen LB, Dalby T, Lomholt FK, Slotved HC, Fuursted K, *et al.* Follow-Up Study of Effectiveness of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against All-Type and Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease, Denmark. *Emerg Infect Dis*. Juin 2024;30 (6) : 1164-72.
3. Venkateswaran PS, Stanton N, Austrian R. Type variation of strains of *Streptococcus pneumoniae* in capsular serogroup 15. *J Infect Dis*. Juin 1983;147 (6) : 1041-54.
4. Hao L, Kuttel MM, Ravenscroft N, Thompson A, Prasad AK, Gangolli S, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* serotype 15B polysaccharide conjugate elicits a cross-functional immune response against serotype 15C but not 15A. *Vaccine*. 5 août 2022;40 (33) : 4872-80.
5. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine*. 22 sept. 2011;29 (41) : 7207-11.
6. Wyllie AL, Yolda-Carr D, Hislop MS, Mbodj S, Wurst L, Waghela P, *et al.* Contact with young children is a major risk factor for pneumococcal colonization in older adults. *FEMS Microbes*. 2024;5:xtae032.
7. Institut de la statistique du Québec. Estimations de la population selon l'âge et le genre, Québec, 1^{er} juillet 1971 à 2024 [Internet]. 2024. Disponible : https://statistique.quebec.ca/fr/document/population-et-structure-par-age-et-sexe-le-quebec/tableau/estimations-de-la-population-selon-lage-et-le-sexe-quebec#tri_pop=30
8. Statistique Canada. Statistique Canada. 2023. Taux de mortalité, selon le groupe d'âge. Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310071001>
9. Naimark DMJ, Kabboul NN, Krahn MD. The half-cycle correction revisited: redemption of a kludge. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. Oct. 2013;33(7):961-70.
10. Trottier MÈ, Dubé È, Kiely M, Ouakki M, De Serres G, Sauvageau C, *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière, le pneumocoque, le zona et la COVID-19 et sur les déterminants de la vaccination : 2022 : rapport d'étude [Internet]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2023 déc., 81 p. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3463>
11. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2021-2022 [Internet]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2023 déc., 53 p. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3461>

12. Deloria Knoll M, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, *et al.* Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. *Microorganisms*. 2 avr. 2021;9(4) : 742.
13. Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine among adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 18 juin 2019;69 (1):34-49.
14. Perdrizet J, Horn EK, Hayford K, Grant L, Barry R, Huang L, *et al.* Historical population-level impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) National immunization programs on invasive pneumococcal disease in Australia, Canada, England and Wales, Israel, and the United States. *Infect Dis Ther*. Mai 2023;12 (5):1351-64.
15. Nasreen S, Wang J, Kwong JC, Crowcroft NS, Sadarangani M, Wilson SE, *et al.* Population-based incidence of invasive pneumococcal disease in children and adults in Ontario and British Columbia, 2002-2018: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine*. 20 déc. 2021;39(52):7545-53.
16. Douville-Fradet M, Ouakki M, Deceuninck G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Impact du programme d'immunisation contre les maladies invasives à pneumocoque au Québec, 2010-2014 [Internet]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2017 nov., 58 p. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2348>
17. LeBlanc JJ, ElSherif M, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Ambrose A, Hatchette TF, *et al.* Recalibrated estimates of non-bacteremic and bacteremic pneumococcal community acquired pneumonia in hospitalized Canadian adults from 2010 to 2017 with addition of an extended spectrum serotype-specific urine antigen detection assay. *Vaccine*. 20 avr. 2022;40(18):2635-46.
18. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. Juill. 2010;61(2):114-24.
19. Chandran A, Herbert H, Misurski D, Santosham M. Long-term sequelae of childhood bacterial meningitis: an underappreciated problem. *Pediatr Infect Dis J*. janv. 2011;30(1):3-6.
20. Skull SA, Andrews RM, Byrnes GB, Campbell DA, Nolan TM, Brown GV, *et al.* ICD-10 codes are a valid tool for identification of pneumonia in hospitalized patients aged > or = 65 years. *Epidemiol Infect*. Févr. 2008;136(2):232-40.
21. Grenier C, Carignan A, Abou Chakra C, Lapointe G, Marcil-Héguy, Valiquette. Identifying patients hospitalized with community-acquired pneumonia with the international classification of diseases coding: including secondary diagnoses is mandatory. Poster présenté à : CACMID Annual Conference 2018; 2018 mai 2; Vancouver, B.C.
22. O'Reilly R, Lu H, Kwong JC, McGeer A, To T, Sander B. The epidemiology and healthcare costs of community-acquired pneumonia in Ontario, Canada: a population-based cohort study. *J Med Econ*. 2023;26(1):293-302.

23. Lansbury L, Lim B, McKeever TM, Lawrence H, Lim WS. Non-invasive pneumococcal pneumonia due to vaccine serotypes: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. Févr. 2022;44:101271.
24. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson LM, Kristinsson KG, Löve A, *et al.* Incidence, etiology, and outcomes of community-acquired pneumonia: a population-based study. *Open Forum Infect Dis*. Févr. 2018;5(2):ofy010.
25. Orsi A, Domnich A, Mosca S, Ogliastro M, Sticchi L, Prato R, *et al.* Prevalence of Pneumococcal Serotypes in Community-Acquired Pneumonia among Older Adults in Italy: A Multicenter Cohort Study. *Microorganisms*. 26 déc. 2022;11(1):70.
26. Ramirez J, Furmanek S, Chandler TR, Wiemken T, Peyrani P, Arnold F, *et al.* Epidemiology of pneumococcal pneumonia in Louisville, Kentucky, and Its Estimated Burden of Disease in the United States. *Microorganisms*. 20 nov. 2023;11(11):2813.
27. Lansbury L, Lawrence H, McKeever TM, French N, Aston S, Hill AT, *et al.* Pneumococcal serotypes and risk factors in adult community-acquired pneumonia 2018-20; a multicentre UK cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. Févr. 2024;37:100812.
28. Menéndez R, Torres A, España PP, Fernández-Villar JA, Marimón JM, Méndez R, *et al.* Pneumococcal Serotypes Associated with Community-Acquired Pneumonia Hospitalizations in Adults in Spain, 2016-2020: The CAPA Study. *Microorganisms*. 16 nov. 2023;11(11):2781.
29. Self W, Roupheal N, Resser JJ, Johnson KD. Interim Results from the PNEUMO Study. Pneumococcal pNeumonia Epidemiology, Urine serotyping, and Mental Outcomes study [Internet]. Power point présenté à : ACIP February 2024 meeting; 2024 févr. 29. Disponible : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/03-Pneumococcal-Self-508.pdf>
30. Eletu SD, Sheppard CL, Thomas E, Smith K, Daniel P, Litt DJ, *et al.* Development of an Extended-Specificity Multiplex Immunoassay for Detection of Streptococcus pneumoniae Serotype-Specific Antigen in Urine by Use of Human Monoclonal Antibodies. *Clin Vaccine Immunol*. Déc. 2017;24(12):e00262-17.
31. Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, Slack M, Trotter C, George R, *et al.* Serotype prevalence in adults hospitalised with pneumococcal non-invasive community-acquired pneumonia. *Thorax*. juin 2012;67(6):540-5.
32. Andrews R, Moberley SA. The controversy over the efficacy of pneumococcal vaccine. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 6 janv. 2009;180(1):18-9.
33. Niederman MS, Folaranmi T, Buchwald UK, Musey L, Cripps AW, Johnson KD. Efficacy and effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine against invasive and noninvasive pneumococcal disease and related outcomes: a review of available evidence. *Expert Rev Vaccines*. Mars 2021;20(3):243-56.

34. Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D, *et al.* Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: a case-control test-negative design study. *PLoS Med.* Oct 2020;17(10):e1003326.
35. Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, *et al.* A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine.* 3 janv. 2022;40(1):162-72.
36. Simon JK, Staerke NB, Hemming-Harlo M, Layle S, Dagan R, Shekar T, *et al.* Lot-to-lot consistency, safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy adults aged ≥ 50 years: A randomized phase 3 trial (PNEU-TRUE). *Vaccine.* 23 févr. 2022;40(9):1342-51.
37. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, *et al.* Pivotal phase 3 randomized clinical trial of the safety, tolerability, and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 18 years. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 31 août 2022;75 (3):390-8.
38. Platt H. V 116: An Investigational Adult Specific Pneumococcal Conjugate Vaccine: Key Results from the Phase 3 Clinical Development Program [Internet]. Power point présenté à : ACIP Meeting; 2024 févr. 29. Disponible : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/148685>
39. Theilacker C, Fletcher MA, Jodar L, Gessner BD. PCV13 Vaccination of Adults against Pneumococcal Disease: What We Have Learned from the Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CapiTA). *Microorganisms.* 8 janv. 2022;10(1):127.
40. 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.* 19 mars 2015;372(12):1114-25.
41. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, Sings HL, Swerdlow DL, Gessner BD, *et al.* Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 oct. 2018;67(10):1498-506.
42. Warren JL, Weinberger DM. Estimating Serotype-specific Efficacy of Pneumococcal Conjugate Vaccines Using Hierarchical Models. *Epidemiol Camb Mass.* Mars 2020;31(2):259-62.
43. van Werkhoven CH, Huijts SM, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. The Impact of Age on the Efficacy of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Elderly. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 déc. 2015;61(12):1835-8.
44. Guertin JR, Feeny D, Tarride JE. Age- and sex-specific Canadian utility norms, based on the 2013-2014 Canadian Community Health Survey. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 12 févr. 2018;190(6):E155-61.
45. Tang Z, Matanock A, Jeon S, Leidner AJ. A review of health-related quality of life associated with pneumococcal disease: pooled estimates by age and type of disease. *J Public Health Oxf Engl.* 27 juin 2022;44 (2):e234-40.

46. Statistique Canada. Statistique Canada. 25 septembre 2024. Estimations de la population au 1^{er} juillet, par âge et genre. Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1710000501>
47. Wilson MR, Wasserman MD, Breton MC, Peloquin F, Earnshaw SR, McDade C, *et al.* Health and Economic Impact of Routine Pediatric Pneumococcal Immunization Programs in Canada : a Retrospective Analysis. *Infect Dis Ther.* Juin 2020;9 (2):341-53.
48. Canadian Institute for Health information. Implantable Medical Devices in Canada: Insights Into High-Volume Procedures and Associated Costs [Internet]. Ottawa, Ontario: CIHI; 2020, 31 p. Disponible : <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/implantable-medical-devices-report-en.pdf>
49. 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 Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale.* Mars 2007;18(2):121-7.
50. Comité sur l'immunisation du Québec, De Wals P, Brousseau N, Deceuninck G, Zhou Z, Gilca. Évaluation de la pertinence d'utiliser le vaccin pneumococcique conjugué 13 valent plutôt que 10-valent dans une perspective économique au Québec [Internet]. Québec : Institut national de santé publique du Québec; 2019 mai, 9 p. Disponible : <https://www.inspq.qc.ca/publications/2574>
51. Statistique Canada. Statistique Canada. 2024. Salaires des employés selon l'industrie, données annuelles. Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1410006401>
52. Statistique Canada. Statistique Canada. 2024. Moyenne des heures habituellement et effectivement travaillées durant la semaine de référence selon le genre de travail (temps plein et temps partiel), données annuelles. Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1410004301>
53. Statistique Canada. Statistique Canada. 2024. Caractéristiques de la population active selon le sexe et le groupe d'âge détaillé, données annuelles. Disponible : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1410032701>
54. Statistique Canada. Statistique Canada. 2024. Indice des prix à la consommation, moyenne annuelle, non désaisonnalisé. Disponible : https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1810000501&pickMembers%5B0%5D=1.2&cubeTimeFrame.startYear=1990&cubeTimeFrame.endYear=2022&referencePeriods=19900101%2C20220101&request_locale=fr

Centre d'expertise et
de référence en santé publique

www.inspq.qc.ca