

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococques conjugués 13-valent (VPC-13) et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Juillet 2017

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEURS

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

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

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

MISE EN PAGES

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

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

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

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

Dépôt légal – 3^e trimestre 2017
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-79339-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2017)

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

Membres actifs

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

François Boucher, Département de pédiatrie-infectiologie, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUQ-CHUL)

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

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

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

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

Charles Frenette, Département de microbiologie, maladies infectieuses et prévention des infections, Centre universitaire de santé McGill

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

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

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

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

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

Membres de liaison

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

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

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

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

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

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

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

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

Membres d'office

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

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

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

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

Table des matières

Liste des tableaux et des graphiques	V
Liste des sigles et acronymes	IX
Résumé	1
1 Introduction	3
2 Fardeau de la maladie	5
2.1 Infections invasives à pneumocoque	5
2.1.1 Taux d'incidence au Québec	5
2.1.2 Sérotypes circulants	6
2.1.3 Formes cliniques et sévérité des infections invasives à pneumocoque	9
2.2 Pneumonies d'origine communautaire (POC) et pneumonies à pneumocoque	10
2.2.1 Incidence des pneumonies toutes causes et pneumonies à pneumocoque dans la littérature	10
2.2.2 Pneumonies toutes causes hospitalisées au Québec (POC) chez les 65-74 ans	12
2.2.3 Pneumonies à pneumocoque – revue de la littérature	14
3 Caractéristiques du vaccin	17
3.1 Formulations homologuées au Canada.....	17
3.2 Efficacité du VPC-13.....	17
3.2.1 Population âgée immunocompétente.....	18
3.2.2 Population immunodéprimée.....	19
3.3 Immunogénicité du VPC-13.....	20
3.3.1 Population âgée immunocompétente.....	20
3.4 Efficacité réelle (sur le terrain) (Effectiveness) du VPP-23.....	21
3.5 Sécurité du vaccin VPC-13.....	22
3.5.1 Réactions locales	22
3.5.2 Réactions systémiques	23
4 Stratégies de vaccination	25
4.1 Coût-efficacité	25
5 Recommandations	27
Références	29
Annexe 1 Tests utilisés pour l'identification des pneumocoques dans les pneumonies non bactériémiques	35
Annexe 2 Revue de la littérature : quelle proportion des pneumonies hospitalisées et quelle proportion des pneumonies non bactériémiques à pneumocoque seraient dues aux sérotypes vaccinaux?	39

Liste des tableaux

Tableau 1	Taux d'incidence IIP par groupe d'âge – MADO (2014-2016).....	5
Tableau 2	Formes cliniques des infections invasives à pneumocoque	9
Tableau 3	Taux d'incidence de POC et proportion d'hospitalisation.....	11
Tableau 4	Efficacité du vaccin pour les divers critères d'évaluation de l'étude (CAPiTA)	19
Tableau 5	Efficacité du vaccin en fonction du statut immunitaire.....	20
Tableau 6	Efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 contre les POC, selon les sérotypes.....	22
Tableau 7	Impact incrémental et ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) des différentes stratégies de vaccination (scénario de base) par rapport à une absence de vaccination	25
Tableau 8	Articles utilisant le test urinaire spécifique aux 13 sérotypes vaccinaux et le Binax.....	44
Tableau 9	Articles comparant les sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques et les pneumonies bactériémiques	45

Liste des graphiques

Graphique A1	Taux d'incidence selon l'âge : 2000/2004 et 2014/2016 (MADO).....	5
Graphique A2	Évolution du taux d'incidence des IIP chez les 65-74 ans depuis 2000 (MADO)	6
Graphique B1	Évolution des taux d'incidence (TI) selon les sérotypes vaccinaux chez les 65-74 ans depuis 2000 (MADO, pondéré pour les sérotypes inconnus)	7
Graphique B2	Prédiction de l'évolution de la distribution des sérotypes circulants	7
Graphique C	Proportion des sérotypes identifiés selon leur inclusion dans les vaccins impliqués dans les IIP selon le groupe d'âge.....	8
Graphique D	Proportion des sérotypes retrouvés dans les IIP chez les 65-74 ans au Québec, MADO 2014-2016	8
Graphique E	Évolution des taux d'incidence (TI) des sérotypes 3 et 19A, chez les 65-74 ans de 2000 à 2016	9
Graphique F1	Taux d'incidence de pneumonies en diagnostic principal selon l'âge et l'année (MedÉcho)	13
Graphique F2	Taux d'incidence de pneumonies en diagnostic principal selon l'âge et l'année, détail 65-74 ans (MedÉcho)	13
Graphique G	Ratio coût-efficacité incrémental des différentes stratégies (scénario de base) ...	25

Liste des sigles et acronymes

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
EV	Efficacité vaccinale
IIP	Infections invasives à pneumocoque
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
MPOC	Maladie pulmonaire obstructive chronique
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OPA	Activité opsonophagocytaire
POC	Pneumonie d'origine communautaire
SV	Sérotype vaccinal
TI	Taux d'incidence
TMG	Titres moyens géométriques
VPC-13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent
VPP-23	Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque 23-valent

Résumé

Les infections invasives à pneumocoque (IIP) et les pneumonies d'origine communautaire (POC) non bactériémiques sont la cause d'une morbidité et d'une mortalité importante dans la population âgée de 65 ans et plus au Québec et entraînent des coûts substantiels pour les services de santé. Ces infections causées par le *Streptococcus pneumoniae* augmentent en incidence à partir de l'âge de 65 ans pour atteindre une incidence maximale chez les 85 ans et plus. Actuellement, une dose de vaccin pneumococcique polysaccharidique couvrant 23 sérotypes (VPP-23) est offerte à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus. Ce vaccin a démontré son efficacité pour prévenir les IIP causées par les sérotypes vaccinaux, à l'exception du sérotype 3. Toutefois, la protection s'atténue avec le temps et semble disparaître de 5 à 10 ans après l'administration d'une dose et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a émis en 2016 une recommandation pour permettre l'utilisation du vaccin pneumococcique conjugué (VPC) couvrant 13 sérotypes (VPC-13) chez les aînés. Le MSSS a donc demandé au CIQ de se positionner quant à l'utilisation du VPC-13 pour la prévention des POC et des IIP pour la population adulte.

Rappelons qu'avec l'introduction des vaccins pneumococciques conjugués 7-, 10- et 13-valent dans les programmes de vaccination pédiatrique, une diminution de la circulation des sérotypes de pneumocoque inclus dans les vaccins a été notée, d'abord chez les enfants, puis graduellement dans la population adulte.

Au Québec, les analyses du fichier MADO montrent que le taux d'incidence des IIP dues aux 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 a diminué de moitié depuis 2000, mais cette diminution est contrebalancée par l'augmentation parallèle des autres sérotypes : les sérotypes additionnels du VPP-23 et les sérotypes non vaccinaux. Parmi les 13 sérotypes faisant partie du VPC-13, les sérotypes 3 et 19A représentent encore une proportion importante des IIP, étant chacun en cause dans 11 % des cas chez les 65-74 ans. Pour le Québec, les données de 2014-2016 combinées à la revue de littérature, nous permettent d'estimer qu'environ 30 % des POC chez les 65-74 ans étaient dues au pneumocoque, ce qui signifie un taux d'incidence de pneumonies à pneumocoque de 1/1 000 p.-a. Parmi celles-ci, un maximum de 29 % serait dû à des sérotypes inclus dans le VPC-13 et 36 % à des sérotypes additionnels du VPP-23.

Une étude randomisée contrôlée néerlandaise a rapporté l'efficacité vaccinale (EV) du VPC-13, chez les adultes de 65 ans et plus, à prévenir les IIP (EV : 75,0 %; IC95 % 41,4 à 90,8) et les POC causées par les sérotypes de pneumocoque inclus dans le vaccin (EV : 45,0 %; IC95 % 14,2 à 65,3). L'EV contre les POC causées par les pneumocoques de tout sérotype était de 24,1 % (IC95 % : -5,7 à 45,8) et l'EV contre les POC toutes causes de 5,1 % (IC95 % : 15,0 à 54,3).

En contrepartie, l'efficacité réelle (sur le terrain) du vaccin polysaccharidique 23-valent (VPP-23) dans une population similaire (65 ans et plus) a été estimée entre 50 et 73 % pour les IIP – tous sérotypes confondus et entre -10 et 17 % contre les POC (toutes causes). L'efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 contre les POC à pneumocoque (tout sérotype) a été estimée entre 48 et 64 %.

Les résultats de l'analyse économique démontrent qu'une dose de VPP-23 serait la stratégie la plus coût-efficace, mais sans grand impact sur le fardeau de la maladie. L'utilisation du VPC-13 suivi du VPP-23 administré un an plus tard serait la stratégie la plus efficace en termes de réduction du fardeau de la maladie, mais serait aussi la plus coûteuse.

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

Compte tenu de l'épidémiologie des infections à pneumocoque au Québec où les sérotypes vaccinaux continuent à diminuer, le CIQ recommande de poursuivre la vaccination gratuite avec une dose de VPP-23 pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Les personnes ayant reçu une dose de VPP-23 avant l'âge de 65 ans devraient se voir offrir une deuxième dose, au moins 5 ans après la dernière. Le CIQ recommande également de considérer l'introduction du VPC-13 (suivi du VPP-23) dans le programme public de vaccination des adultes de 65 ans et plus, advenant une diminution substantielle de son coût et de procéder à une étude sur l'efficacité clinique d'une revaccination avec VPP-23 5 ans après la dose administrée à 65 ans.

1 Introduction

Une dose de vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque (VPP-23) est présentement offerte au Québec et au Canada à tout citoyen âgé de 65 ans pour la prévention des infections invasives à pneumocoque (IIP). Par ailleurs, le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (VPC-13) a été homologué par Santé Canada en août 2015 pour l'immunisation des adultes de 18 ans ou plus pour la prévention de la pneumonie d'origine communautaire (POC) causée par les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*. Il avait auparavant été homologué pour la prévention des IIP chez l'adulte. Le CCNI a conclu, en 2016, qu'il existait des données probantes suffisantes pour recommander, au cas par cas, c'est-à-dire sur une base individuelle, l'utilisation du vaccin VPC-13 suivi du vaccin VPP-23 chez les adultes immunocompétents âgés de 65 ans et plus, n'ayant jamais été immunisés auparavant contre les maladies à pneumocoque, pour la prévention de la POC et la prévention des IIP causées par les 13 sérotypes de pneumocoque contenus dans le vaccin conjugué (recommandation du CCNI de catégorie A). Toutefois, compte tenu des sérotypes en circulation, le CCNI nuance ses recommandations et recommandait l'utilisation du vaccin VPP-23 dans les programmes d'immunisation de routine pour les adultes âgés de 65 ans et plus (recommandation du CCNI de catégorie B)(1). Le présent avis représente la position du CIQ en réponse à la demande qui lui a été adressé par le MSSS quant à l'utilisation du VPC-13 pour la prévention des POC et des IIP pour la population adulte.

2 Fardeau de la maladie

2.1 Infections invasives à pneumocoque

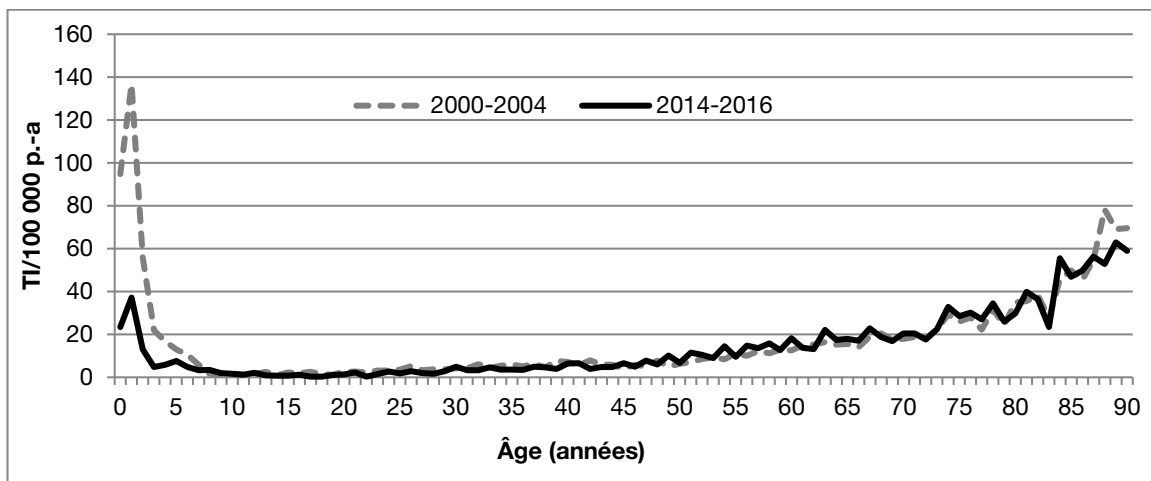
2.1.1 TAUX D'INCIDENCE AU QUÉBEC

Les taux d'incidence (TI) des IIP au Québec ont été évalués à partir des données du fichier MADO. Pour 2014-2016, il a été de 10,8/100 000 personnes-années. On remarque que ce taux a beaucoup diminué chez les 0-4 ans depuis l'introduction des programmes de vaccination universelle des enfants fin 2004, passant de 64/100 000 en 2000-2004 à 17/100 000 en 2014-2016 (graphique A1). On remarque qu'à partir de 65 ans, les TI d'IIP augmentent de façon à atteindre 55/100 000 chez les personnes âgées de 85 ans et plus (tableau 1). Globalement pour les 65 ans et plus, le TI d'IIP était de 28/100 000 en 2014-2016. Ces taux observés au Québec sont comparables à ceux publiés dans la région de Toronto(2), aux États-Unis dans le réseau ABC(3), au Royaume-Uni(4), en Espagne(5) et ailleurs(6), mais demeurent cependant inférieurs à ce qui est décrit en Norvège(7), au Danemark(8) et aux Pays-Bas(9).

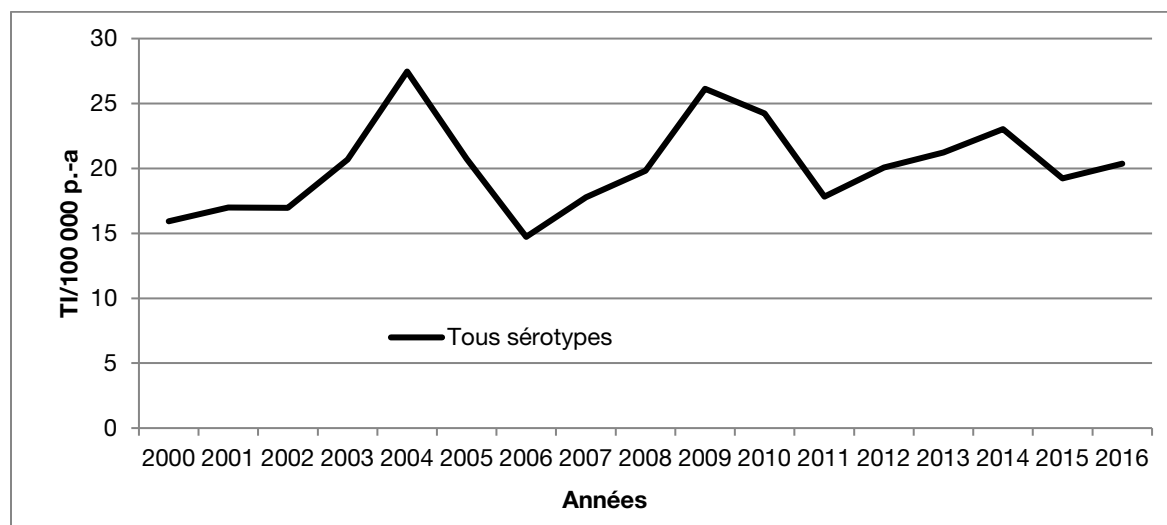
Tableau 1 Taux d'incidence IIP par groupe d'âge – MADO (2014-2016)

Groupes d'âge	Taux d'incidence
0-4 ans	16,8
5-19 ans	2,2
20-49 ans	4,1
50-65 ans	13,4
65-74 ans	20,3
75-84 ans	32,4
85+ ans	55,1

Graphique A1 Taux d'incidence selon l'âge : 2000/2004 et 2014/2016 (MADO)



Graphique A2 Évolution du taux d'incidence des IIP chez les 65-74 ans depuis 2000 (MADO)



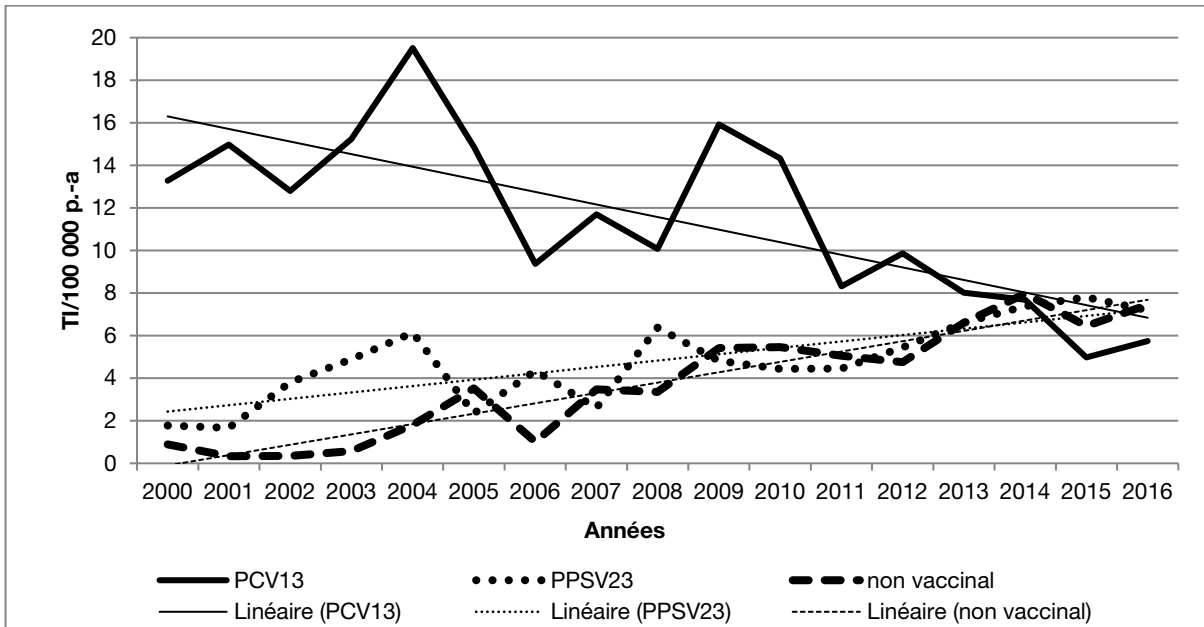
2.1.2 SÉROTYPES CIRCULANTS

Dans presque tous les pays où les données ont été analysées(6, 10, 11), une diminution importante des 7 sérotypes vaccinaux dans les 5 à 10 années suivant l'introduction du programme de vaccination universel des enfants avec le VPC-7 a été observée, tant pour les IIP dans tous les groupes d'âge, que dans les études de portage(10). Des analyses récentes, effectuées dans les pays où le vaccin VPC-13 a été introduit dans le programme de vaccination des enfants, font aussi état d'une diminution des IIP causées par les sérotypes vaccinaux additionnels inclus dans le VPC-13(11) chez les adultes (aux États-Unis(12), au Royaume-Uni(4), en Allemagne(13) et en Espagne(5)).

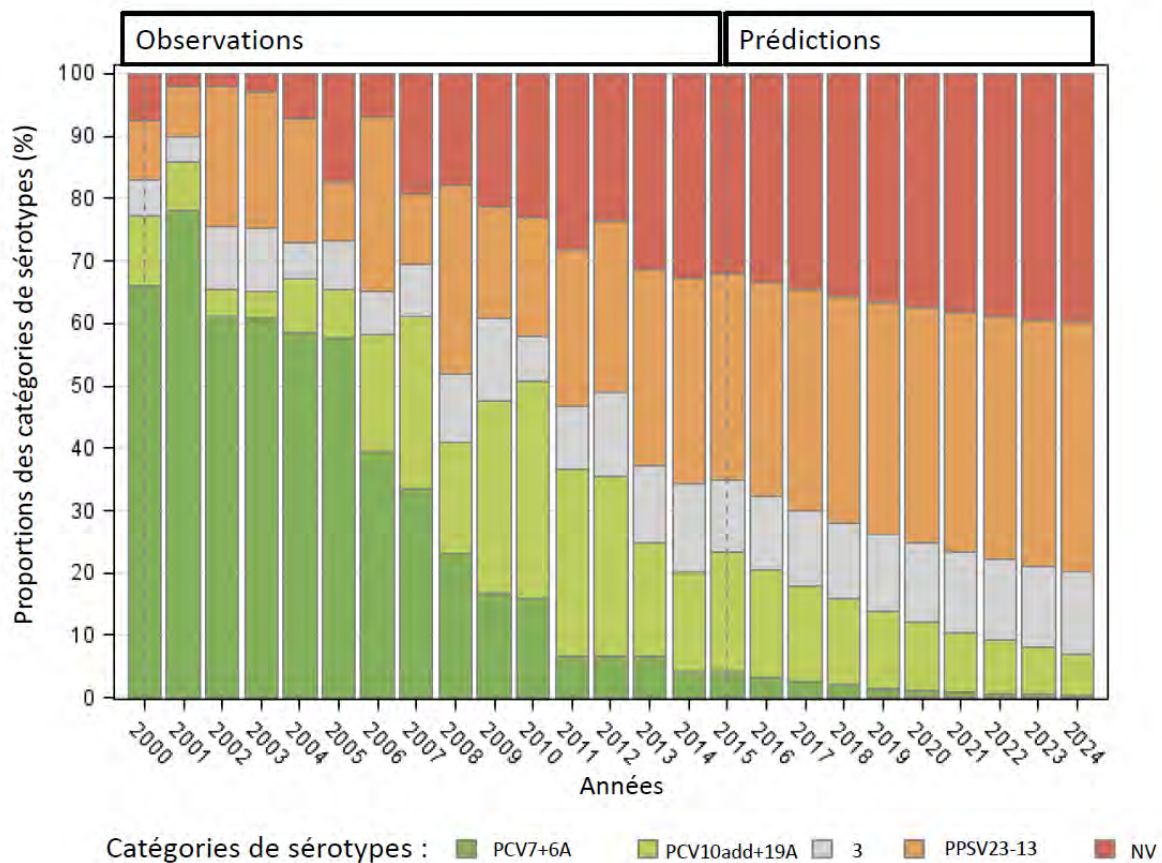
Au Québec, les analyses du fichier MADO(14) (graphique B1) montrent que le taux d'incidence des IIP dues aux 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 a diminué de moitié depuis 2000, mais cette diminution est contrebalancée par l'augmentation parallèle des autres sérotypes : les sérotypes additionnels du VPP-23 et les sérotypes non vaccinaux. Le graphique B2 illustre la prédiction de l'évolution des sérotypes circulants(14). Ce phénomène n'est pas observé de manière aussi importante dans les données du Royaume-Uni(4). On remarque au graphique C que la proportion des 13 sérotypes vaccinaux est moins importante chez les 65 ans et plus que parmi les cas âgés de 5 à 65 ans. En 2014-2016, 29 % des IIP chez les 65-74 ans étaient dues à des sérotypes inclus dans le VPC-13, 36 % étaient des sérotypes additionnels du VPP-23 et 35 % étaient des sérotypes non inclus dans les vaccins (graphique D), sans tendance significative au cours des 3 années.

Parmi les 13 sérotypes inclus, le sérotype 3 et le sérotype 19A représentent encore une proportion importante des IIP, étant chacun en cause dans 11 % des cas chez les 65-74 ans. Le TI du sérotype 19A est passé de 1/100 000 en 2000 à 6/100 000 en 2010, puis a considérablement diminué jusqu'en 2013 et semble se stabiliser depuis autour de 2/100 000. Le sérotype 3 a augmenté de 1/100 000 en 2000 à 3/100 000 en 2009, mais semble stable entre 2 et 3/100 000 depuis 2010 (graphique E). L'absence d'impact des programmes de vaccination des enfants sur le TI des IIP causées par le sérotype 3 chez les adultes de 65 ans et plus est également observée ailleurs dans les premières années suivant l'introduction du VPC-13 chez les enfants(11, 13, 15). Au Royaume-Uni, on a cependant observé une diminution de l'incidence des IIP causées par ce sérotype dans tous les groupes d'âge, en particulier une diminution de 44 % chez les personnes âgées, entre 2008-10 et 2013-2014(4).

Graphique B1 Évolution des taux d'incidence (TI) selon les sérotypes vaccinaux chez les 65-74 ans depuis 2000 (MADO, pondéré pour les sérotypes inconnus)

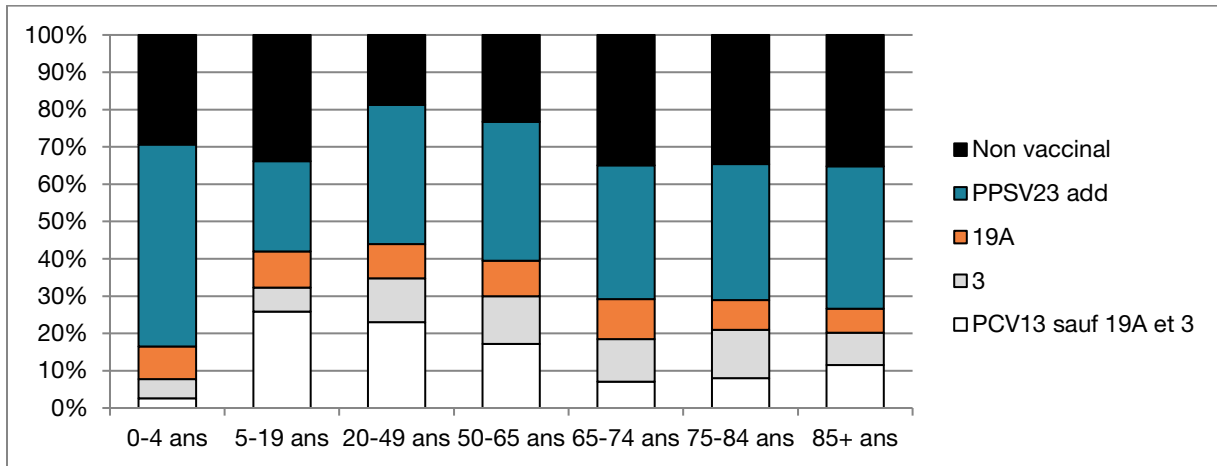


Graphique B2 Prédiction de l'évolution de la distribution des sérotypes circulants

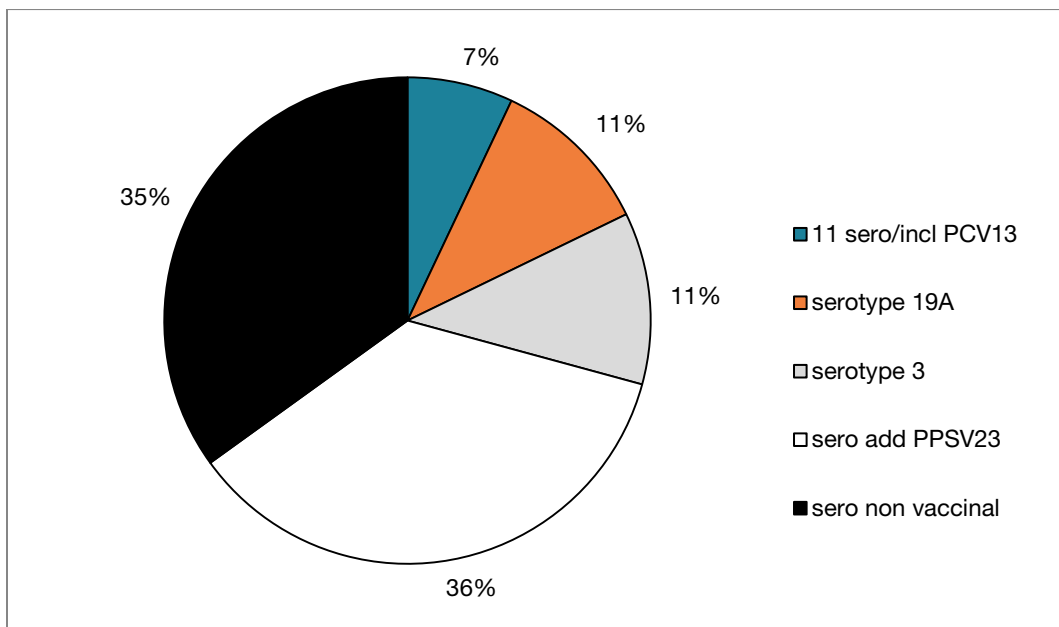


Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

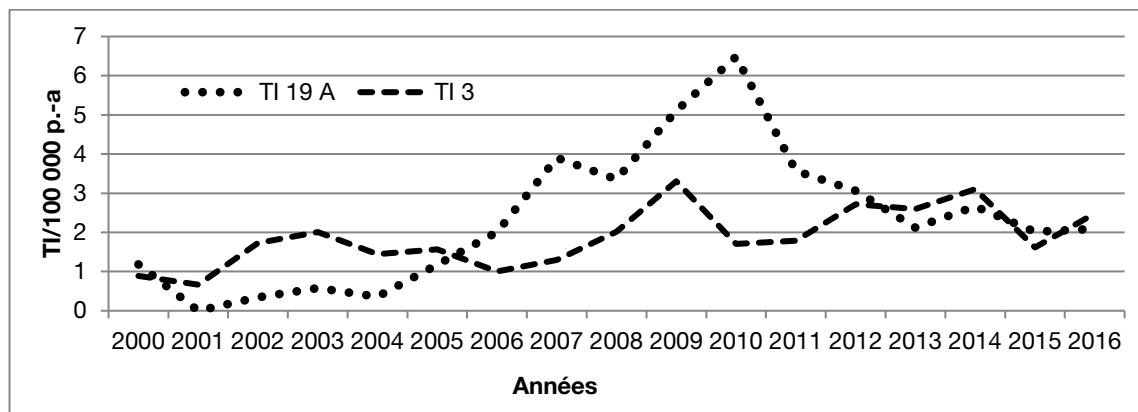
Graphique C Proportion des sérotypes identifiés selon leur inclusion dans les vaccins impliqués dans les IIP selon le groupe d'âge



Graphique D Proportion des sérotypes retrouvés dans les IIP chez les 65-74 ans au Québec, MADO 2014-2016



Graphique E Évolution des taux d'incidence (TI) des sérotypes 3 et 19A, chez les 65-74 ans de 2000 à 2016



2.1.3 FORMES CLINIQUES ET SÉVÉRITÉ DES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

Les données du fichier MADO ne permettent pas d'évaluer la gravité des cas d'IIP au Québec, par contre les données de surveillance dans la région de Toronto nous le permettent (tableau 2). Ces données se comparent tout à fait à celles décrites aux États-Unis chez les 65 ans et plus pour la période suivant l'introduction du VPC-13 (2010-2012), bien qu'ils aient observé une proportion un peu plus grande de pneumonies (79 %) et une létalité moindre (12 % toutes formes cliniques confondues)(12).

Tableau 2 Formes cliniques des infections invasives à pneumocoque

Infections invasives à pneumocoque(16)	%
Formes cliniques	
Méningite	6
Bactériémie	13
Pneumonie	73
Autres syndromes	8
Taux d'admission	
Méningite	100
Bactériémie	88
Pneumonie	95
Autres syndromes	91
Taux létalité	
Méningite	25
Bactériémie	38
Pneumonie	20
Autres syndromes	15
Séquelles chez les survivants de méningite(17)	31

Source : Toronto Invasive Bacterial Disease Network, A. McGeer.

2.2 Pneumonies d'origine communautaire (POC) et pneumonies à pneumocoque

Le pneumocoque est le pathogène le plus fréquemment identifié comme cause dans les pneumonies bactériennes d'origine communautaire (POC)(18, 19). Toutefois, la proportion des pneumonies évitables par la vaccination dépend des sérotypes des souches de pneumocoques impliqués.

Parmi les pneumonies à pneumocoque (POC-Spn), on retrouve les pneumonies bactériémiques (POC-SPn-B) et les pneumonies non bactériémiques (POC-SPn-nonB). Les pneumonies bactériémiques ou invasives (pneumocoque isolé d'une hémoculture ou de liquide pleural) sont une forme d'IIP et devraient se retrouver dans le fichier MADO. Celles-ci représentent la majorité (73 %) des IIP chez les 65-74 ans.

Les pneumonies à pneumocoque non bactériémiques (POC-SPn-nonB) représentent une part importante du fardeau associé au pneumocoque. Pour ces pneumonies, le pneumocoque est identifié comme agent étiologique, soit à partir d'une culture d'expectoration (haute qualité : issue des voies respiratoires basses) ou par détection d'un antigène urinaire (Binax®). Il n'existe cependant pas de test avec une haute sensibilité et spécificité qui permettrait de déterminer de façon certaine lesquelles des POC seraient d'origine pneumococcique(20) (annexe 1). Par ailleurs, l'utilisation de ces différents tests n'est pas systématique.

Une méta-analyse récente a estimé que les POC-SPn-nonB confirmées par radiographie pulmonaire sont de trois à quatre fois plus fréquentes que les POC-SPn-B(21). Toutefois, cette étude souligne le manque de sensibilité des tests actuellement utilisés pour la détection du pneumocoque dans les pneumonies, et donc la sous-estimation probable de la proportion des POC-SPn-nonB.

La disparité dans les proportions de POC-SPn retrouvée dans les différentes études varie selon les tests de détection utilisés(22), les différentes populations étudiées(19), mais aussi selon les critères d'inclusion (critères radiologiques ou non, définition plus ou moins large des critères) et d'exclusion (comorbidités). En effet, les pathogènes retrouvés peuvent varier selon la sévérité de l'épisode, les comorbidités, l'âge des patients et la prise d'antibiotiques avant le diagnostic(23-25).

2.2.1 INCIDENCE DES PNEUMONIES TOUTES CAUSES ET PNEUMONIES À PNEUMOCOQUE DANS LA LITTÉRATURE

Les études ayant estimé le taux d'incidence des pneumonies confirmées radiologiquement dans la population ont rapporté une grande variabilité du taux d'une étude à l'autre, de 2 à 17,9/1 000 personnes-années (tableau 3). Aux États-Unis, entre 1998 et 2004, Nelson a observé chez les 65-74 ans un taux d'incidence de POC confirmées traitées en externe de 12,3/1 000 et un taux de POC hospitalisées à 5,8/1 000, qui se compare bien aux taux observés récemment par Jain *et al.*(26) de 6,3/1 000 pour les POC admises chez les 65-79 ans et par Jackson(27) avec 4,9/1 000 POC hospitalisées et 13,4/1 000 POC traitées en externe chez les 65-69 ans. Au Canada, dans une étude conduite dans l'ensemble des urgences d'Edmonton (AB), Marrie *et al.* ont rapporté un taux d'hospitalisation pour POC chez les 65-74 ans entre 6 et 7/1 000 et un taux autour de 5/1 000 pour les CAP traitées en externe(28). Au Canada toujours, mais sur la base de données administratives, McNeil *et al.* ont rapporté un taux global d'hospitalisation pour POC chez les 65 ans et plus de 16/1 000, avec des taux d'hospitalisation pour POC de 5 à 6 /1 000 chez les 60-69 ans et de 13/1 000 chez les 70-79 ans(29).

Tableau 3 Taux d'incidence de POC et proportion d'hospitalisation

Étude		% hospitalisés	Taux d'incidence/1 000 H = POC hospitalisées Ext. = POC traitées en externe
Jackson 2004(27) États-Unis	Bases données hospitalisations + révision dossiers médicaux 65-69 ans; 70-74 ans	65-69 ans : 27 % 70-74 ans : 31 %	Toutes POC : 65-69 ans : H : 4,9/E : 13,5 70-74 ans : H : 6,5/E : 14,5
Nelson 2008(30) États-Unis	1998-2004 Rétrospectif, validation dossiers (confirmation radiologique) 65-74 ans : 3 245 confirmées	POC confirmées : 32 %	POC confirmées : H : 5,8/E : 12,3
Marston 1997(31) États-Unis, Ohio	Hospitalisés, confirmés par radiologie, entrevues, dossiers	Uniquement hospitalisés, TI global 2,7/1 000	Toutes POC : > = 65 ans : H : 10,1 POC-Spn 65-74 ans : H +/- 0,4
Jokinen 1993(32) Finlande	Prospectif, confirmation radiologique et autopsie N = 546 patients	Tous âges : 42 % > 60 ans : 67 %	Tous âges, toutes étiologies : 11,6 60-74 ans : 15,4
Jokinen 2001(33) Finlande n = 304	(60+ : 140 POC)	44 %	41 % Spn (>= 60 : 48 %) test immunologique >= 60 ans : POC-Spn : 8
Palmu 2014(34) Finlande	Prospectif, 65 ans et plus Total 323 POC avec confirmation radiologique	Globalement 85 %	65-74 ans : +/- 3 Estimations POC-SPn : 65-74 ans : +/- 0,7 > = 65 : POC confirmation RX : 10,5 POC-Spn : 17 % (24 %), soit 1,8
Rodrigo 2015(23) UK	Prospectif, hospitalisations 2 229 POC, confirmation radiologique 2 320 (517 65-79 ans)	Uniquement hospitalisés	Toutes POC : 65-74 ans : H 2,01-1,37 POC-SPn 65-74 ans : H 0,7-0,4
Jain 2015(26) États-Unis	POC confirmation radiologique Patients admis	Uniquement hospitalisés	65-79 ans : H : 6,3 Spn : 65-79 ans : H : +/-0,45
Capelastegui 2010(35) Espagne (adultes)	Confirmation radiologique 960 (157 65-74 ans)	54 % hospitalisés	65-74 ans : Toutes POC : +/- 4,5 H : +/- 2,3
Morimoto 2015(36) Japon	POC confirmation radiologique	65-74 ans : 70 % hospitalisés	Toutes POC 65-79 ans : 17,9 Env. : 12,5 H et 5,4 E POC-Spn : H + E : 5,1 (max. avec PCR : 8,7)
Ochoa-Gondar 2014(37) Espagne	> = 60 ans 375 POC Tous hospitalisés	Uniquement hospitalisés	Toutes POC : H 7,5 POC-SpnB : 0,21 POC-Spn-non B : 1,45 POC/Spn : 1,3-1,6

Tableau 3 Taux d'incidence de POC et proportion d'hospitalisation (suite)

Étude		% hospitalisés	Taux d'incidence/1 000 H = POC hospitalisées Ext. = POC traitées en externe
Vila-Corcoles 2016(38) Espagne > = 60	POC-Spn B : 0,21/1 000 POC-Spn nonB : 1,45		POC/Spn : 60-69 ans : 0,9 70-79 ans : 1,6
Marrie 2005(28) Canada (Alberta)	Confirmation radiologique	Tous âges : 52 % ambulatoire, 5 % soins intensifs 43 % hospitalisés (43 + 5 = 48 % hospitalisés)	65-74 ans : +/- 60 % H H : +/- 6-7 Ext. : +/- 5
McNeil 2016(29) Canada (hors Québec)	Base de données d'hospitalisation (pneumonies toutes causes)	Uniquement hospitalisés	60-69 ans : 5,0 70-79 ans : 12,1 POC-Spn : 60-69 ans : 0,09 70-79 ans : 0,13
Bonten 2015(39) Pays-Bas	68 % ont < 75 ans Essai randomisé, groupe témoin (non vacciné) 1 ^{er} épisode de POC		Non vaccinés : POC : 4,7/1 000 POC Spn : 1,04
Gil-Pietro 2011(40) Espagne	65-69 ans 70-74 ans Base de données hospitalisations	Uniquement hospitalisés	H POC : 65-69 ans : 4,6 70-74 ans : 7,1 H POC-Spn : 65-69 ans : 0,8 70-74 ans : 1,2
Harat 2016(41) Pologne 2010-2012	Prospectif, confirmation radiologique 65-69 ans 70-79 ans	40 % POC hospitalisés	POC confirmation RX : 65-69 ans : 15,8 70-79 ans : 18,1 POC-Spn confirmation RX : 65-69 ans : 1,7 70-79 ans : 1,7

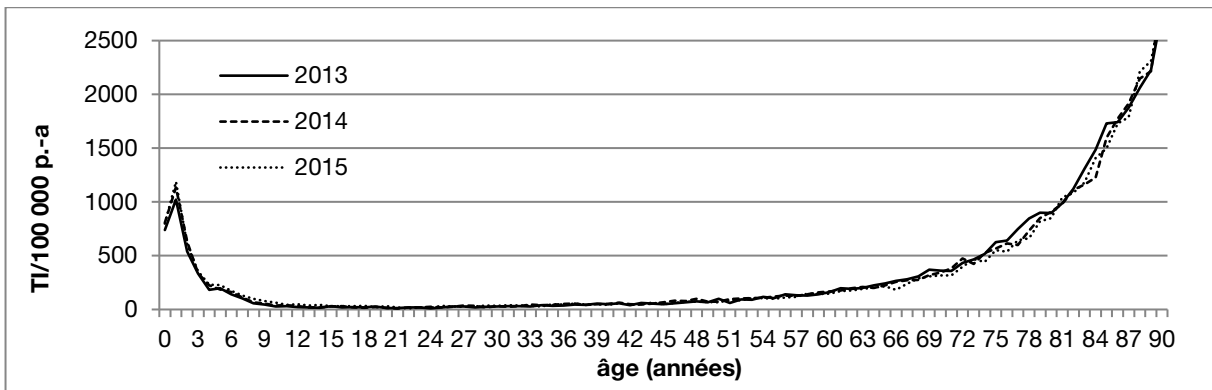
En ce qui concerne le taux estimé de POC à pneumocoque hospitalisées chez les 65-74 (-79) ans, il oscille généralement entre 0,4 et 1,7/1 000. Il est évident que les taux d'incidence observés dépendent éventuellement des critères d'hospitalisation, de la population à l'étude, de l'intensité avec laquelle le pneumocoque est recherché et des tests diagnostiques utilisés. Les études de Jokinen(32, 33) et Morimoto(36) utilisant des tests PCR ont estimé le TI de POC-Spn entre 5 et 8/1 000 chez les personnes âgées.

2.2.2 PNEUMONIES TOUTES CAUSES HOSPITALISÉES AU QUÉBEC (POC) CHEZ LES 65-74 ANS

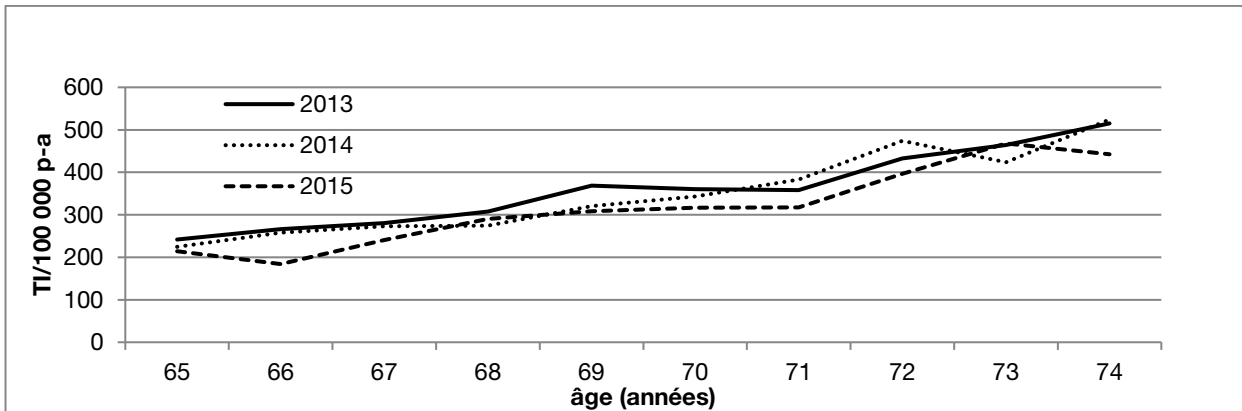
Le taux d'incidence des pneumonies toutes causes a été estimé à l'aide d'une recherche dans MedÉcho pour les années 2013 à 2015. Les codes utilisés étaient les codes CIM 10 : J100, J110, J12 à J178, J180, J181, J188 et J189 en diagnostic principal; les ré-hospitalisations dans un délai < 7 jours étaient exclues (graphiques F et G). Un total de 52 000 épisodes de pneumonies a été identifié et les taux d'incidence estimés par année d'âge sont illustrés aux graphiques F1 et F2. On remarque que les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de 60 ans et plus sont les plus touchés par les pneumonies. Le taux d'incidence observé parmi les 65-74 ans pour cette période a été de 3,3 cas/1 000 personnes-années. Ces taux étaient respectivement de 3,4, 3,3 et 3,0/1 000 en 2013, 2014 et 2015. Pour fins de comparaisons, le taux global observé chez les 65-79 ans a été estimé à 4,1/1 000 au cours de la même période et à 7,3/1 000 chez les 65 ans et plus. Nos taux sont

inférieurs à ce qui a été observé dans plusieurs études en Finlande (10,5/1 000 chez 65 ans +(34)), en Ohio (10,1/1 000(31)), et par McNeil (16/1 000 chez 65 ans +(29)), et à ce qui avait été décrit par Marrie (6-7 chez les 65-74 ans(28)) et Jain (6,3/1000 65-79 ans(26)) et relativement comparable à Vila-Corcoles (7,5/1 000 60 ans +(38)) et Bonten (4,7/1 000, > 60 ans, bonne santé, chez les non-vaccinés(39)). Par contre, ce taux est supérieur aux observations anglaises de Rodrigo (1,4-2)(23). Il est toutefois important de noter que les variations dans les TI peuvent être expliquées par différents facteurs, incluant les critères de sélection des cas dans les bases de données médico-administratives, les critères d'hospitalisation et les caractéristiques de la population.

Graphique F1 Taux d'incidence de pneumonies en diagnostic principal selon l'âge et l'année (MedÉcho)



Graphique F2 Taux d'incidence de pneumonies en diagnostic principal selon l'âge et l'année, détail 65-74 ans (MedÉcho)



MedÉcho ne fournit cependant pas de données fiables en ce qui concerne spécifiquement les pneumonies à pneumocoque; seulement 2 % de l'ensemble des pneumonies hospitalisées recensées étaient identifiées comme pneumococciques, ce qui est largement sous-estimé.

Par ailleurs, les sérotypes impliqués dans les POC-Spn-B sont identifiables, car on a accès à la souche responsable isolée à partir de l'hémoculture. Cependant, avoir une idée des sérotypes impliqués dans les POC-Spn-nonB n'est pas chose simple. Les seuls moyens d'avoir une meilleure idée quant aux sérotypes impliqués dans ces pneumonies, sont soit d'identifier le sérotype de la souche isolée à partir de culture d'expectoration ou de lavage broncho-alvéolaire, soit d'identifier le pneumocoque à partir de tests de détection antigénique urinaires spécifiques à certains sérotypes (SS-UAD).

Afin d'estimer quelle serait la proportion des pneumonies à pneumocoque hospitalisées chez les personnes âgées de 65 à 74 ans au Québec, et parmi celles-ci estimer la proportion évitable par la vaccination avec le VPC-13, une revue critique de la littérature a été faite, car les tests utilisés pour détecter le pneumocoque ne sont pas idéaux(42) (annexe 2). Au cours de cette révision, la proportion des POC-Spn parmi les POC a été réévaluée en la corrigeant pour tenir compte du manque de sensibilité des tests utilisés et la proportion des sérotypes inclus dans le vaccin VPC-13 retrouvée dans les pneumonies bactériémiques a été comparée à celle retrouvée dans les pneumonies non bactériémiques.

L'analyse s'est faite de deux façons, selon le type d'étude : d'une part les articles visant à déterminer l'étiologie des POC chez les adultes et dans lesquels les 2 tests urinaires de détection des pneumocoques (générique et SS-UAD) ont été utilisés, et d'autre part les études comparant les sérotypes retrouvés dans les hémocultures et les cultures de liquides stériles aux autres cultures disponibles (essentiellement expectorations) des patients atteints de POC-Spn-nonB.

2.2.3 PNEUMONIES À PNEUMOCOQUE – REVUE DE LA LITTÉRATURE

La méta-analyse de Said(21) estimait à environ 27 % la proportion de POC radiologiquement confirmées et hospitalisées qui seraient dues au pneumocoque, tout en reconnaissant l'importance du Binax® dans la détection des cas et les limites de performance des tests utilisés, ce qui entraînerait une diminution de la proportion observée. Une étude néerlandaise(43) qui avait recherché l'agent étiologique avec les tests classiques (hémoculture, expectorations, Binax®) dans une série de 349 POC chez des patients immunocompétents avait identifié le pneumocoque comme responsable dans 27 % des cas, un autre agent infectieux dans 25 % des cas et aucune étiologie déterminée dans 48 % des cas. Elle a ensuite analysé la réponse immunitaire de 81 patients sans agent étiologique identifié et a estimé que, parmi ces derniers, plus de la moitié des POC seraient dues au pneumocoque et donc, globalement, 54 % des POC seraient ainsi dues au pneumocoque. Deux autres études utilisant entre autres des tests PCR ont observé des proportions de 32 et 34 % de pneumocoques parmi leurs séries de POC(44, 45). Par contre, Jain, dans son étude de surveillance active des POC admises à l'hôpital, retrouve un diagnostic étiologique dans seulement 38 % des cas, avec au total seulement 5 % de pneumocoques(26). Il semble toutefois que plusieurs éléments puissent expliquer cette faible proportion, avec entre autres une performance sous-optimale des tests de détection du pneumocoque (sensibilité du Binax® estimée à 33 %), une population différente (davantage de comorbidités) et des critères diagnostics et d'hospitalisation peut-être moins sévères que dans d'autres études.

Certaines études ont observé que les proportions de sérotypes inclus dans les VPC retrouvés parmi les POC non bactériémiques avaient diminué au cours des années suivant l'introduction de ces vaccins dans les programmes de vaccination chez les enfants, tout comme cette proportion avait diminué dans les sérotypes retrouvés dans les IIP(23, 46-50). La réanalyse des articles qui utilisent les 2 tests urinaires nous indique que la sensibilité du test de détection antigénique générique aux pneumocoques (Binax®) a montré une sensibilité entre 19 et 51 % (médiane 41,5 %) pour l'ensemble des pneumonies non bactériémiques à pneumocoque, et une proportion recalculée de POC-Spn

parmi les POC hospitalisées qui oscillait entre 22,5 et 44 % (médiane 34,5 %). En ajoutant éventuellement l'étude de Jain qui n'avait retrouvé que 5 % de pneumocoques parmi ses POC, cette médiane passe à 31 %.

La proportion estimée des POC-Spn détectées par le test générique qui était due aux 13 sérotypes vaccinaux se situe entre 32 et 44 %, à l'exception d'une étude entièrement réalisée dans un contexte précédant l'introduction du VPC-13 (60 % (51)).

La comparaison des sérotypes retrouvés dans les hémocultures à ceux rapportés dans les cas de pneumonies non bactériémiques nous permet de conclure que la plupart du temps, la proportion des POC-Spn-nonB due aux 13 sérotypes du VPC-13 était égale ou inférieure à la proportion de sérotypes VPC-13 retrouvée dans les hémocultures. Il est donc possible d'estimer la proportion des sérotypes inclus dans le VPC-13 qui sont responsables des pneumonies non bactériémiques, à partir des données des sérotypes retrouvés dans les IIP.

En **conclusion**, le taux d'incidence des IIP estimé à partir du fichier MADDO et celui des pneumonies à pneumocoque estimé à partir des données MedÉcho se comparent bien à ce qui est observé dans la littérature. Pour le Québec, les données de 2014-2016 combinées à la revue de littérature nous permettent d'estimer qu'environ 30 % des POC chez les 65-74 ans étaient dues au pneumocoque, ce qui signifie un taux d'incidence de pneumonies à pneumocoque de 1/1 000 p.-a. Parmi celles-ci, un maximum de 29 % seraient dues à des sérotypes inclus dans le VPC-13 et 36 % à des sérotypes additionnels du VPP-23.

3 Caractéristiques du vaccin

3.1 Formulations homologuées au Canada

Deux formes de vaccin contre le pneumocoque sont homologuées au Canada chez l'adulte. Le VPC-13 (Pevnar13®) est une solution stérile d'antigènes capsulaires polysaccharidiques de 13 sérotypes de *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F). Chaque antigène est conjugué séparément à la protéine diphtérique porteuse CRM₁₉₇. La protéine porteuse CRM₁₉₇ est adsorbée sur du phosphate d'aluminium, à titre d'adjuvant. Chaque dose de vaccin contient 4,4 µg de polysaccharide pour le sérotype 6B et 2,2 µg de polysaccharide pour chacun des autres sérotypes. Le vaccin PNEU-C-13 est commercialisé sous forme d'une seringue préremplie unidose de 1,5 mL contenant 0,5 mL de vaccin.

Le VPP-23 (Pneumovax® 23) est une solution stérile de 23 polysaccharides capsulaires hautement purifiés (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Le VPP-23 est offert sous forme d'un flacon de 3 mL à dose unique contenant une dose de 0,5 mL du vaccin en liquide ou sous forme d'une seringue préremplie de 1,5 mL contenant une dose de 0,5 mL du vaccin en liquide.

3.2 Efficacité du VPC-13

L'énoncé du CCNI détaille la seule étude d'efficacité du VPC-13 chez l'adulte à prévenir les IIP et les POC(1); il n'existe pas d'étude d'efficacité réelle (sur le terrain) (vaccine effectiveness) du VPC-13, ni d'étude d'efficacité d'un calendrier VPC-13 suivi d'un VPP-23. L'essai randomisé CAPIA(39) était un essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo portant sur 84 496 adultes immunocompétents au moment du recrutement, âgés de 65 ans et plus. L'étude visait à étudier l'efficacité et l'innocuité du vaccin VPC-13 à prévenir les premiers épisodes, aussi bien bactériémiques que non bactériémiques, de POC causées par les sérotypes de pneumocoques contenus dans le vaccin. Dans cette étude, les sujets ont été recrutés entre le 15 septembre 2008 et le 30 janvier 2010 et ont fait l'objet d'un suivi jusqu'au 28 août 2013. Au total, 42 237 sujets ont reçu le vaccin VPC-13 et 42 255 sujets ont reçu un placebo; tous ont été suivis en moyenne pendant 3,97 ans.

La population de l'étude se composait de personnes âgées de 65 ans ou plus, n'ayant jamais reçu de vaccin contre le pneumocoque et ne présentant pas de condition immunodéprimante au moment du recrutement. Étaient exclus les résidents d'établissements de soins de longue durée ou d'autres établissements, ainsi que les personnes nécessitant des soins infirmiers. Les immunodéficiences suivantes faisaient également partie des critères d'exclusion : VIH, leucémie, lymphome, maladie de Hodgkin, myélome multiple, cancer généralisé présent au moment du recrutement ou au cours des cinq dernières années, insuffisance rénale chronique ou syndrome néphrotique, prise d'un traitement immunosuppresseur (y compris les stéroïdes dans les trois mois précédant l'administration du vaccin à l'étude), réception d'une greffe d'organe plein ou de moelle osseuse. Une norme de pratique systématique pour le diagnostic d'infections des voies respiratoires inférieures a été appliquée pour tous les sujets présentant des symptômes. La présence de *S. pneumoniae* a été détectée par culture, au moyen d'une détection d'antigène urinaire disponible commercialement (Binax®) et à l'aide du SSUAD, mis au point par le fabricant du vaccin.

3.2.1 POPULATION ÂGÉE IMMUNOCOMPÉTENTE

Dans le groupe VPC-13, 49 cas de POC avaient été causés par des sérotypes vaccinaux contre 90 cas dans le groupe placebo, soit une efficacité vaccinale (EV) de 45,6 % (IC à 95 % : 21,8 à 62,5). En ce qui concerne la POC non bactériémique, 33 cas causés par des sérotypes vaccinaux ont été observés dans le groupe VPC-13 et 60 cas dans le groupe placebo, soit une EV de 45,0 % (IC à 95 % : 14,2 à 65,3). Pour ce qui est des IIP, 7 cas causés par des sérotypes vaccinaux avaient été signalés dans le groupe VPC-13 contre 28 cas dans le groupe placebo, soit une EV de 75,0 % (IC à 95 % : 41,4 à 90,8). Les auteurs rapportent que l'EV avait persisté tout au long de la période de suivi, d'une durée moyenne de 3,97 ans.

Dans une analyse en intention de traitement modifiée pour la prévention de la POC de toute cause (incluant les sérotypes non vaccinaux et toutes les autres étiologies), l'EV observée était nettement inférieure : 747 cas de POC de toute cause avaient été recensés dans le groupe VPC-13 contre 787 cas dans le groupe placebo, soit une EV globale de 5,1 % (IC à 95 % : -5,1 à 14,2), ce qui est très comparable aux estimations de l'EV du VPP-23 contre les POC toutes causes, calculée à partir d'une méta-analyse incluant des études dont les participants étaient similaires à ceux de l'étude CAPiTA(52, 53). Le tableau 4 ci-dessous résume les résultats de l'efficacité du vaccin pour les différents critères d'évaluation de l'étude. L'efficacité globale du vaccin à prévenir le décès dû à un cas confirmé de POC ou d'IIP causé par un sérotype inclus dans le vaccin était de 0, tandis qu'elle était de 14,3 (IC à 95 % : -19,7 à 76,2) pour prévenir un cas confirmé de pneumonie d'origine communautaire ou d'IIP causé par un pneumocoque (toutes souches de pneumocoque confondues). Ces estimations de l'EV, dans une population de personnes âgées immunocompétentes, ont été mesurées dans une population où le VPC-7 était le vaccin utilisé dans le calendrier d'immunisation de routine des nourrissons (calendrier prévoyant l'administration de 3 + 1 doses) de 2006 à 2011. Le VPC-7 avait ensuite été remplacé par le VPC-10. La baisse de l'incidence des IIP causées par les sérotypes contenus dans les vaccins VPC-7 et VPC-13 a été signalée par les auteurs de l'étude : en 2008, au total, 68,4 % des épisodes d'IIP chez les patients âgés de 65 ans ou plus étaient causés par des sérotypes inclus dans le vaccin VPC-13 (49,7 % par des sérotypes du vaccin VPC-7 et 5,3 % par le sérotype 19A), alors qu'en 2013, ce pourcentage avait diminué, passant à 42,3 % des cas causés par des sérotypes inclus dans le vaccin VPC-13 (6 % par des sérotypes du vaccin VPC-7 et 11,4 % par le sérotype 19A).

Tableau 4 Efficacité du vaccin pour les divers critères d'évaluation de l'étude (CAPiTA)

Critères d'évaluation de l'étude	Efficacité vaccinale (IC à 95 %)	
	Analyse selon le protocole*	Analyse en intention de traitement modifiée**
Premier épisode		
■ POC – SV	45,6 (21,8 à 62,5)	37,7 (14,3 à 55,1)
■ POC – SV non bactériémique	45,0 (14,2 à 65,3)	41,1 (12,7 à 60,7)
■ IIP – SV	75,0 (41,4 à 90,8)	75,8 (46,5 à 90,3)
■ POC – toutes souches de pneumocoque confondues	30,6 (9,8 à 46,7)	22,4 (2,3 à 38,5)
■ POC – non bactériémique (toutes souches de pneumocoque confondues)	24,1 (-5,7 à 45,8)	17,4 (-10,2 à 38,2)
■ POC avec bactériémie – toutes souches de pneumocoque confondues	51,8 (22,4 à 70,7)	48,5 (20,9 à 67,0)
■ POC – toutes étiologies confondues		5,1 (-5,1 à 14,2)
Tous épisodes confondus		
■ POC – SV	42,4 (18,4 à 59,7)	37,5 (15,0 à 54,3)

* La population de l'analyse selon le protocole incluait les participants qui satisfaisaient aux critères de l'analyse en intention de traitement modifiée, étaient admissibles à l'étude, avaient reçu une vaccination et ne présentaient pas d'autres infractions majeures au protocole. Les épisodes de POC ou d'IIP étaient exclus des analyses selon le protocole si les symptômes étaient apparus après l'administration de tout vaccin contre le pneumocoque non à l'étude ou après l'un des diagnostics suivants : immunodéficience ou immunosuppression (selon la définition des critères d'inclusion ou selon l'évaluation d'un médecin jugeant que le participant était immunosupprimé), obstruction bronchique due à un cancer primitif du poumon, autre cancer ayant développé des métastases dans les poumons, pneumonie post-obstructive (n'incluant pas la maladie pulmonaire obstructive chronique - MPOC), syndrome d'immunodéficience acquise (sida), pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou tuberculose progressive connue ou soupçonnée.

** La population de l'analyse d'efficacité en intention de traitement modifiée incluait tous les participants ayant présenté un épisode de POC ou d'IIP dont les symptômes s'étaient manifestés au moins 14 jours après la vaccination.

3.2.2 POPULATION IMMUNODÉPRIMÉE

Les participants qui sont devenus immunodéprimés au cours de l'étude ont été conservés dans l'étude et analysés comme sous-population. Le tableau 5 résume l'efficacité du vaccin pour cette population.

Il convient de noter que l'EV constatée dans les populations immunodéprimées, comparativement à la population immunocompétente, était toujours inférieure et n'était pas significative sur le plan statistique, probablement en raison de la petite taille de l'échantillon. Aucune sous-analyse n'a été fournie pour les patients atteints de MPOC, une autre population présentant un risque élevé de POC causée par le pneumocoque et pour laquelle le vaccin VPP-23 est considéré comme peu efficace.

Tableau 5 Efficacité du vaccin en fonction du statut immunitaire

Critères d'évaluation de l'étude	Efficacité vaccinale (IC à 95 %) – ITTM	
	Population immunocompétente	Population immunodéprimée
Premier épisode		
■ POC – SV	45,2 (21,8 à 61,9)	-27,3 (-212,1 à 46,7)
■ POC – SV non bactériémique	44,4 (14,1 à 64,5)	30 (-105,5 à 77,6)
■ IIP – SV	75,0 (41,4 à 90,8)	66,7 (-315,1 à 99,4)
■ POC – toutes souches de pneumocoque confondues	30,6 (9,8 à 46,7)	22,4 (2,3 à 38,5)

Abréviations : ITTM – analyse en intention de traiter modifiée; POC – pneumonie d'origine communautaire; SV – sérotype vaccinal; IIP – infection invasive à pneumocoque.

3.3 Immunogénicité du VPC-13

3.3.1 POPULATION ÂGÉE IMMUNOCOMPÉTENTE

Dans le cadre d'un essai clinique ouvert multicentrique au Mexique entre le 29 juillet et le 5 décembre 2011, Tinoco *et al.* ont comparé la réponse immunitaire d'adultes en bonne santé n'ayant jamais reçu de vaccin contre le pneumocoque, répartis en deux groupes d'âge : les sujets âgés de 50 à 64 ans et ceux âgés de 65 ans et plus; tous les participants ont reçu une dose du VPC-13(54). Pour l'ensemble des sérotypes vaccinaux dans les deux groupes d'âge, les titres moyens géométriques (TMG) de l'activité opsonophagocytaire (OPA) ont augmenté de manière significative entre immédiatement avant la vaccination et un mois après la vaccination, comme l'indiquent les facteurs d'augmentation des titres moyens géométriques (GMFR). Ces augmentations étaient plus élevées dans le groupe plus jeune (GMFR compris entre 5,3 et 63,6) que dans le groupe plus âgé (GMFR compris entre 3,4 et 35,8). Les TMG des OPA avant la vaccination étaient significativement supérieurs sur le plan statistique dans le groupe plus jeune pour huit des 13 sérotypes et comparables à ceux du groupe plus âgé pour les sérotypes 1, 4, 6B, 9V et 14. Les TMG des OPA après la vaccination étaient similaires entre les deux groupes d'âge pour dix des 13 sérotypes, mais supérieurs dans le groupe plus jeune pour les sérotypes 4, 7F et 9V.

Jackson *et al.* ont réparti de manière aléatoire 831 adultes âgés de 60 à 64 ans n'ayant jamais été vaccinés contre le pneumocoque à recevoir le VPC-13 ou le VPP-23 dans le cadre d'un essai comparatif modifié à double insu visant à évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin VPC-13(55). Les auteurs ont également évalué l'immunogénicité du vaccin VPC-13 chez 403 patients âgés de 50 à 59 ans. Dans le groupe des patients plus âgés, 411 ont reçu le vaccin VPC-13 et 407 ont reçu le vaccin VPP-23. Au début de l'étude, les TMG (OPA) étaient comparables entre les deux groupes et, un mois après la vaccination, les TMG étaient non inférieurs pour les 12 sérotypes communs et significativement supérieurs sur le plan statistique dans le groupe VPC-13 pour huit des 12 sérotypes communs (1, 4, 6B, 7F, 9V, 18C, 19A et 23F); le rapport le plus élevé (en comparant le vaccin VPC-13 au vaccin VPP-23) a été observé pour le sérotype 23F, à 5,2 (IC à 95 % : 3,67 à 7,33), tandis que le sérotype 6A (contenu uniquement dans le vaccin 13-valent) avait un rapport de 12,1 (IC à 95 % : 8,63 à 17,08). La comparaison des (OPA) un mois après la vaccination entre le groupe plus âgé et le groupe plus jeune a indiqué que, dans le groupe plus jeune, les TMG étaient significativement supérieurs d'un point de vue statistique pour neuf des 13 sérotypes. Les titres ont diminué entre un mois et un an après la vaccination, mais sont restés supérieurs aux niveaux observés au début de l'étude avant la vaccination. Sauf pour les sérotypes 6B et 23F, la supériorité

de l'immunogénicité du vaccin VPC-13 par rapport au vaccin VPP-23 n'a pas été clairement démontrée un an après la vaccination. Les réponses immunitaires dans le groupe plus jeune sont restées systématiquement plus élevées que dans le groupe plus âgé.

Il est toutefois important de noter que, contrairement à la population pédiatrique pour qui des seuils de protection ont été établis pour les IIP, aucune corrélation de protection n'existe pour la population adulte. Il est donc impossible de prédire si les niveaux d'anticorps retrouvés seront protecteurs.

3.4 Efficacité réelle (sur le terrain) (Effectiveness) du VPP-23

L'efficacité réelle (sur le terrain) (Effectiveness) du VPP-23 à prévenir les POC et IIP a été évaluée dans une revue systématique et méta-analyse qui avait pour but d'inclure les études ayant une population similaire à celle recrutée dans CAPITA(52, 53). L'efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 à prévenir une IIP (tous sérotypes) a été estimée à 50 % (IC95 % 21-69 %) pour les études de cohorte et de 54 % (IC95 % 32-69 %) pour les études cas-témoins. L'estimation de l'efficacité réelle (sur le terrain) contre les POC (toutes causes) était de -10 % (IC95 % -36 – 12 %) pour les études randomisées contrôlées, de 17 % (IC95 % -26 – 45 %) pour les études de cohorte et de 7 % (IC95 % -10-21 %) pour les études cas-témoins. Il faut noter que, contrairement à l'étude CAPITA où les EV sont spécifiques aux sérotypes de pneumocoques inclus dans le VPC-13, les études évaluant l'efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 ont évalué l'efficacité contre les IIP (tous sérotypes) et les POC toutes causes (pneumocoque ou non).

Une autre revue systématique et méta-analyse a été publiée en 2017(56). Celle-ci rapportait une EV agrégée contre les IIP (tout sérotype) des études randomisées contrôlées de 73 % (IC95 % 10 – 92), de 45 % (IC95 % 15 – 65) pour les études de cohorte et de 59 % (IC95 % 35 – 74) pour les études cas-témoins. Les auteurs ont considéré que les études randomisées contrôlées où la détection de l'infection à pneumocoque était basée sur la présence d'anticorps anti-pneumolysine (faible spécificité du test) étaient à haut risque de biais; elles ont donc été exclues. L'EV agrégée contre les POC à pneumocoque (tout sérotype) rapportée était donc de 64 % (IC95 % 35 – 80) dans les études randomisées contrôlées et de 48 % (IC95 % 25 – 63) dans les études de cohorte. Une EV supérieure retrouvée dans les études randomisées contrôlées que dans les études observationnelles pourrait s'expliquer par la durée de suivi (plus courte dans les études randomisées) et signifier une diminution de la protection au fil du temps.

Deux études récentes ont étudié l'efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 qui n'avait pas été incluse dans la revue systématique précédemment citée. La première, une étude cas-témoin espagnole, avait recruté dans 20 hôpitaux. Les cas (n = 1 895) étaient tout patient âgé de 65 ans et plus, hospitalisé pendant 24 heures ou plus avec un diagnostic de POC, toutes causes (confirmation radiographique, fièvre et symptômes d'infections des voies respiratoires inférieures) et les témoins (n = 1 895) étaient tout patient avec une admission urgente pour une cause autre qu'une pneumonie ou une maladie respiratoire aiguë, appariés selon l'âge et la date d'admission. Les auteurs ont rapporté une efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 à prévenir les hospitalisations pour POC de 15,2 % (IC95 % -3,1 – 30,3) et pour prévenir une admission aux soins intensifs ou le décès de 28,1 % (IC95 % -14,2 – 56,9) pour tous les patients contre 30,9 % (IC95 % -32,2 – 67,4) pour les immunocompétents et 26,9 % (IC95 % -38,6 – 64,8) pour les immunocompromis. Dans cette étude, 13,7 % des cas et 14,4 % des témoins avaient reçu leur VPP-23 au cours des cinq dernières années(57).

La deuxième étude, basée dans quatre hôpitaux communautaires japonais de 2011 à 2014, recrutait tous les patients admis et en ambulatoire, âgés de 15 ans et plus avec un diagnostic de POC, tel que documenté par le médecin traitant. Aux fins de l'étude d'efficacité réelle (sur le terrain), seuls les participants de 65 ans et plus ont été retenus avec la définition de cas suivante : symptômes compatibles avec une pneumonie, nouvel infiltrat à la radiographie pulmonaire ou un CT scan compatible avec un diagnostic de pneumonie. Le diagnostic microbiologique se faisait par une culture d'expectorations (semi-quantitative ou quantitative) et une détection d'antigènes urinaires (BinaxNOW®). Toutes les souches de pneumocoque étaient sérotypées par la méthode de Quellung et les expectorations étaient testées par PCR pour identification des gènes pneumolysine et autolysine. Le statut vaccinal était évalué par revue des dossiers médicaux. Un patient était considéré vacciné si la dose de VPP-23 avait été reçue au cours des cinq années précédant la visite index. Durant la période à l'étude, le programme de vaccination de routine des nourrissons utilisait le VPC-7 jusqu'en 2013, puis le VPC-13. Un devis test-négatif a été utilisé. Les résultats d'EV sont détaillés au tableau 6. En résumé, l'EV ajustée du VPP-23 contre les POC causées par les sérotypes vaccinaux (23-valent) était de 33,5 % (IC95 % 5,6 – 53,1), alors que l'EV contre les POC causées par les sérotypes inclus dans le VPC-13 était de 40,1 % (IC95 % 9,9 60,2). L'EV contre les pneumonies à pneumocoque (tous sérotypes) était de 27,4 % (IC95 % 3,2 – 45,6)(58).

Tableau 6 Efficacité réelle (sur le terrain) du VPP-23 contre les POC, selon les sérotypes(58)

	N cas	EV brute % (IC95 %)	EV ajustée (IC95 %)
POC, tout pneumocoque	419	22,5 % (-1,4 – 40,8)	27,4 % (3,2 – 45,6)
Sérotypes VPP-23	272	30,7 % (3,9 – 5,0)	33,5 % (5,6 – 53,1)
Sérotypes VPC-13	202	39,2 % (10,9 – 58,6)	40,1 % (9,9 – 60,2)
Sérotypes VPP-23 pas VPC-13	70	2,5 % (-73,1 – 45,1)	12,0 % (-62,8 – 52,4)
Sérotype 3	77	43,1 % (-3,1 – 68,6)	41,2 (-10,8 – 68,8)
Sérotypes 6A/B	32	-39,6 % (-256,3 – 45,3)	-35,9 % (-267,7 – 49,8)
Sérotype 10A	64	30,2 % (-31,2 – 62,9)	30,5 % (-36,7 -64,7)
Sérotype 19A	22	89,7 % (22,6 – 98,6)	85,0 % (-19,2 – 98,1)
Sérotype 19F	31	70,9 % (0,7 -91,5)	75,2 % (12,3 -93,0)
Sérotypes non vaccinaux	72	-14,5 % (-101,1 – 34,8)	2,0 % (-78,9 – 46,3)

3.5 Sécurité du vaccin VPC-13

3.5.1 RÉACTIONS LOCALES

Dans une étude clinique où des patients VIH+ recevaient jusqu'à 3 doses de VPC-13, la manifestation clinique la plus fréquemment rapportée, au cours des 14 jours après la vaccination, était la douleur au point d'injection, signalée chez 78,8 % des participants ayant reçu une dose, 81,4 % des participants ayant reçu deux doses et 81,9 % des participants ayant reçu trois doses(59). La douleur modérée au point d'injection était plus courante chez les sujets ayant reçu au moins deux doses de VPC-13 (33,3 % chez les sujets recevant deux doses, et 30,2 % chez ceux recevant trois doses). De l'œdème local avait été observé chez 6,8 %, 12,7 % et 11,2 % des sujets ayant reçu une dose, deux doses et trois doses respectivement, tandis qu'une rougeur avait été constatée dans 5,6 %, 8,2 % et 9,5 % des cas pour une dose, deux doses et trois doses respectivement. Après la troisième dose du vaccin VPC-13, le pourcentage de participants présentant une rougeur ou une enflure était légèrement plus élevé parmi ceux qui avaient reçu auparavant deux doses ou plus du

vaccin VPP-23 (12,3 % et 13,6 %, respectivement) par rapport à ceux qui n'avaient reçu précédemment qu'une dose du vaccin VPP-23 (6,3 % et 8,3 %, respectivement).

Dans l'étude menée par Tinoco *et al.* chez des sujets âgés de 50 à 64 ans, la douleur au point d'injection était aussi la manifestation clinique la plus couramment signalée : 75,5 % des sujets (la douleur modérée n'avait été signalée que chez 21,5 % des sujets). Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la douleur au point d'injection avait été signalée chez 60,6 % des sujets (la douleur modérée n'avait été signalée que chez 8,5 % des sujets). L'œdème et la rougeur avaient été observés chez 21,5 % des participants à l'étude(54).

Dans l'étude menée par Jackson *et al.* comparant l'innocuité du vaccin PNEU-C-13 à celle du vaccin PNEU-P-23 chez des sujets âgés de 60 à 64 ans, la douleur était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé (80,1 % et 73,4 % dans les groupes ayant reçu les vaccins 13-valent et 23-valent, respectivement). La douleur était modérée chez 23,3 % des sujets vaccinés par le PNEU-C-13 et chez 30,0 % des sujets recevant le vaccin PNEU-P-23. Une enflure a été observée chez 19,3 % et 13,1 % des sujets, tandis qu'une rougeur a été constatée chez 20,2 % et 14,2 % des sujets recevant les vaccins PNEU-C-13 et PNEU-P-23, respectivement.

Dans l'essai mené par Bonten *et al.*, chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la douleur était plus fréquente dans le groupe VPC-13 (36,1 %) que dans le groupe placebo (6,1 %). De même, l'œdème avait été observé plus fréquemment dans le groupe VPC-13 (6,8 %) que dans le groupe placebo (1,2 %), et la rougeur avait été constatée chez 4,9 % des sujets recevant le vaccin VPC-13 et chez 1,2 % des sujets recevant le placebo. Dans la plupart des cas, toutes les manifestations cliniques locales étaient peu sévères.

3.5.2 RÉACTIONS SYSTÉMIQUES

Dans l'étude de Glesby *et al.* (âge moyen : 47,3 ans), 88,4 %, 85,6 % et 83,3 % des sujets ayant reçu une, deux et trois doses de VPC-13, respectivement, avaient signalé une réaction systémique, tous types confondus. Les effets les plus fréquents étaient la fatigue (signalée chez 60,0 %, 63,3 % et 56,3 % des sujets après une, deux et trois doses, respectivement) et la céphalée (signalée chez 61,6 %, 56,1 % et 46,7 % des sujets après une, deux et trois doses, respectivement). Une nouvelle myalgie généralisée avait été observée chez 65 %, 71,9 % et 65,9 % des sujets ayant reçu une, deux et trois doses du vaccin, respectivement. Chez les sujets âgés de 50 à 64 ans, la myalgie était la réaction la plus fréquente (60,5 %), suivie de la fatigue (47,2 %), de la céphalée (44,3 %) et de la diarrhée (4,0 %)(54). Chez les sujets âgés de 60 à 64 ans, la fatigue était la manifestation la plus fréquente (63,2 % dans le groupe VPC-13 et 61,5 % dans le groupe VPP-23), suivie par une nouvelle myalgie généralisée (56,2 % dans le groupe VPC-13 et 57,8 % dans le groupe VPP-23) et la céphalée (54,0 % dans le groupe VPC-13 et 54,4 % dans le groupe VPP-23)(55). Chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la myalgie était la réaction indésirable la plus courante (43,9 %), suivie par la fatigue (38,6 %), la douleur articulaire (33,3 %) et la céphalée (32,6 %). La diarrhée et les vomissements ont été signalés chez 15,0 % et 1,8 % des sujets respectivement(39). Après la troisième dose, les taux de fatigue, de céphalées et de vomissements avaient tendance à être légèrement plus élevés chez les sujets ayant reçu auparavant au moins deux doses du vaccin VPP-23 (62 %, 51,9 % et 14,8 %, respectivement) que chez ceux n'ayant reçu précédemment qu'une seule dose du vaccin VPP-23 (48,5 %, 40 % et 6,3 %, respectivement).

4 Stratégies de vaccination

Les stratégies de vaccination contre le pneumocoque consistent à l'heure actuelle soit en une dose de VPP-23, administrée à l'âge de 65 ans, sans dose de rappel. La disponibilité du VPC-13 sur le marché privé fait en sorte que certains individus peuvent également recevoir une dose de VPC-13 suivie d'une dose de VPP-23, administrée au moins 2 mois plus tard. L'ACIP a, quant à elle, recommandé pour des raisons logistiques d'administrer le VPP-23 un an après le VPC-13.

Les données supportant une revaccination avec le VPP-23 5 ans après une dose administrée à l'âge de 65 ans ont été recensées par une revue systématique de la littérature(60). Les études incluses dans la revue systématique démontrent qu'une revaccination avec un VPP-23 tend tout de même à produire une réponse immunitaire (ELISA et OPA) au moins aussi bonne que la réponse initiale, pour la majorité des sérotypes testés. Toutefois, les niveaux d'anticorps décroissent rapidement suivant la revaccination. L'intervalle optimal, tel que démontré dans les études, semble être de 5 ans. Du point de vue de la sécurité vaccinale, la proportion de participants avec des manifestations cliniques suivant la vaccination augmentait avec le nombre de doses de VPP-23 reçues.

4.1 Coût-efficacité

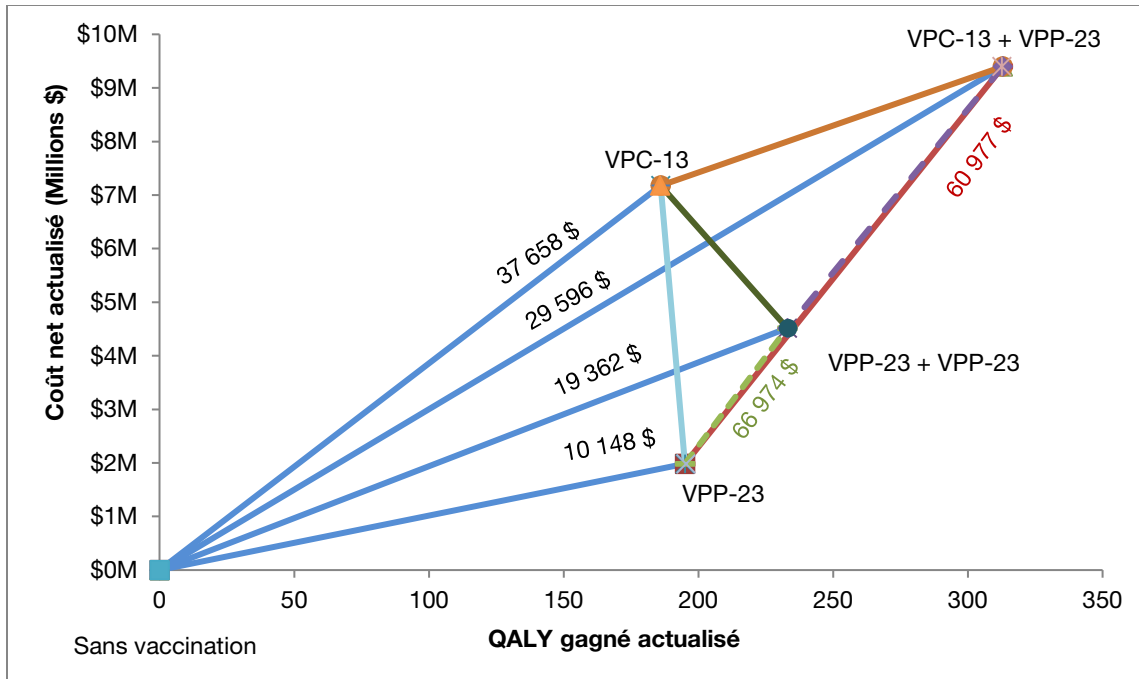
Un modèle statique a été développé pour simuler l'épidémiologie québécoise des IIP et les POC non bactériémiques au sein de la population de 65 ans et plus. L'incidence future des IIP et la distribution des sérotypes ont été projetées à l'aide d'un modèle de régression de Poisson. Dans le scénario de base, une EV du VPC-13, mais pas du VPP-23, existait contre le sérotype 3 et aucune EV n'était accordée au VPP-23 contre les POC non bactériémiques. Les résultats du scénario de base démontraient qu'une dose de VPP-23 était la stratégie la plus coût-efficace, mais sans grand impact sur le fardeau de la maladie. Une revaccination avec un VPP-23 5 ans après la première dose serait une option intéressante avec une protection à court terme contre les IIP et une protection modeste contre les POC non bactériémiques. L'utilisation du VPC-13 suivi du VPP-23 administré un an plus tard serait la stratégie la plus efficace en termes de réduction du fardeau de la maladie, mais serait aussi la plus coûteuse. Avec la diminution progressive de l'incidence des sérotypes couverts par le VPC-13, les ratios coût-efficacité du VPC-13 deviendront de plus en plus défavorables. Le tableau 7 détaille le coût des différentes stratégies(61) pour le scénario de base. Le graphique G illustre les ratios coût-efficacité entre les différentes stratégies.

Tableau 7 Impact incrémental et ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) des différentes stratégies de vaccination (scénario de base) par rapport à une absence de vaccination

	VPP-23	VPC-13	VPC13 + VPP23	VPP23 + VPP23
Réduction cas IIP (%)	33,8 %	17,6 %	40,4 %	41,5 %
Réduction cas POC non bactériémiques (%)	0,0 %	8,1 %	8,1 %	0,0 %
Coût programme 100 000 vaccinés	2,7 M \$	8,1 M \$	10,8 M \$	5,3 M \$
RCEI perspective soins de santé (actualisé)	10,148 \$	37,658 \$	29,596 \$	19,362 \$
RCEI perspective sociétale (actualisé)	9,846 \$	37,195 \$	29,196 \$	19,058 \$

Graphique G Ratio coût-efficacité incrémental des différentes stratégies (scénario de base)

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus



5 Recommandations

Les infections invasives à pneumocoque (IIP) et les POC non bactériémiques sont la cause d'une morbidité et d'une mortalité importante dans la population âgée de 65 ans et plus au Québec et entraînent des coûts substantiels pour les services de santé. Il convient donc de définir la meilleure stratégie pour l'utilisation des vaccins disponibles.

Actuellement, une dose de vaccin VPP-23 est offerte à toutes les personnes âgées de 65 ans et plus. Ce vaccin a démontré son efficacité pour prévenir les IIP causées par les sérotypes vaccinaux, à l'exception du sérotype 3. Toutefois, la protection s'atténue avec le temps et semble disparaître de 5 à 10 ans après l'administration d'une dose. Les résultats des études portant sur l'efficacité du VPP-23 à prévenir les POC chez les adultes âgés immunocompétents sont équivoques. On ne peut toutefois éliminer l'hypothèse d'une efficacité de faible amplitude. Le VPP-23 est sécuritaire et de faible coût. Une analyse économique a montré que dans la situation épidémiologique actuelle, l'administration d'une dose de VPP-23 à l'âge de 65 ans permettrait de prévenir 30 % des IIP jusqu'à l'âge de 74 ans avec un indice coût-efficacité de l'ordre de 10 000 \$/QALY.

Pour faire suite aux recommandations intérimaires du CCNI en 2016 sur l'utilisation du vaccin VPC-13 chez les adultes immunocompétents de 65 ans et plus et en réponse à la demande du MSSS d'obtenir un avis sur l'utilisation de ce vaccin pour la prévention des POC et des IIP pour la population adulte, le CIQ a passé en revue les données épidémiologiques sur la situation des infections à pneumocoque au Québec et les données d'efficacité et de coûts/bénéfices des vaccins VPP-23 et VPC-13.

De ces analyses et des échanges entre les membres du CIQ, il ressort que :

Vaccin VPP-23

- L'administration d'une dose du vaccin VPP-23 aux personnes âgées de 65 ans et plus a démontré son efficacité pour prévenir les IIP causées par les sérotypes vaccinaux, à l'exception du sérotype 3. Toutefois, la protection s'atténue avec le temps et semble disparaître de 5 à 10 ans après l'administration d'une seule dose.
- Les résultats des études portant sur l'efficacité du VPP-23 à prévenir les POC chez les adultes âgés immunocompétents sont équivoques. On ne peut toutefois éliminer l'hypothèse d'une efficacité de faible amplitude.
- Le VPP-23 est sécuritaire et de faible coût.
- Une analyse économique a montré que dans la situation épidémiologique actuelle, l'administration d'une dose de VPP-23 à l'âge de 65 ans permettrait de prévenir 30 % des IIP jusqu'à l'âge de 74 ans avec un indice coût-efficacité de l'ordre de 10 000 \$/QALY.

Vaccin VPC-13

- Le VPC-13 a démontré son efficacité à prévenir les IIP et les POC causées par les sérotypes figurant dans sa formulation, incluant le sérotype 3.
- La durée de la protection conférée par ce vaccin n'est pas encore connue.
- Le coût du vaccin est toutefois beaucoup plus élevé que le VPP-23.
- Les résultats de l'analyse économique montrent que dans la situation épidémiologique actuelle, une dose de VPC-13, suivie d'une dose de VPP-23 un an plus tard, serait une stratégie plus

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

efficace, mais avec un indice coût-efficacité de l'ordre de 70 000 \$/QALY, ce qui est généralement considéré comme peu favorable. Avec la diminution progressive de l'incidence des sérotypes couverts par le VPC-13, cet indice deviendra de plus en plus défavorable.

- Des études récentes indiquent qu'une revaccination des adultes avec le VPP-23, 5 à 10 ans après une première dose est sécuritaire et que les niveaux d'anticorps qui sont atteints se comparent à ceux qui sont mesurés après une primo-vaccination.

Le CIQ recommande donc :

- De poursuivre la vaccination gratuite avec une dose de VPP-23 pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Les personnes ayant reçu une dose de VPP-23 avant l'âge de 65 ans devraient se voir offrir une deuxième dose, au moins 5 ans après la dernière;
- De considérer l'introduction du VPC-13 (suivi du VPP-23) dans le programme public de vaccination des adultes de 65 ans et plus, advenant une diminution substantielle de son coût;
- De procéder à une étude sur l'efficacité clinique d'une revaccination avec VPP-23 5 ans après la dose administrée à 65 ans.

Références

1. National Advisory Committee on Immunization. Update on the use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PNEU-C-13) in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PNEU-P-23) in immunocompetent adults 65 years of age and older – Interim Recommendation Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2016 [Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-use-of-13-valent-pneumococcal-conjugate-vaccine-pneu-c-13-in-addition-to-23-valent-pneumococcal-polysaccharide-vaccine-pneu-p-23-immunocompetent-adults-65-years-and-older-interim-recommendation.html>]
2. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, Low DE, Green K, Plevneshi A, *et al.* Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. *Vaccine*. 2013;31(49):5863-71.
3. Active Bacterial Core Surveillance. *Streptococcus pneumoniae* Surveillance Report 2015. 2016 August 2016, 8 p.
4. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani NJ, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(6):629.
5. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, *et al.* Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*. 2014;32(22):2553-62.
6. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, *et al.* Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517.
7. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Ronning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013;31(52):6232-8.
8. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, *et al.* Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):329-37.
9. Knol MJ, Wagenvoort GH, Sanders EA, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, *et al.* Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(11):2040-4.
10. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013;32(1):133-45.
11. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, *et al.* Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(1):e51-e9.
12. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(3):301-9.
13. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imohl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PLoS One*. 2015;10(7):e0131494.
14. Zhou Z, Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P. Forecasting Trends in Invasive Pneumococcal Disease among Elderly Adults in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017;2017:7.

15. Slotved HC, Dalby T, Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Casadevante VF, Espenhain L, *et al.* The incidence of invasive pneumococcal serotype 3 disease in the Danish population is not reduced by PCV-13 vaccination. *Heliyon*. 2016;2(11):e00198.
16. McGeer A. Surveillance for pneumococcal disease in Metropolitan Toronto and Peel Region, Canada. 2015.
17. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2010;61(2):114-24.
18. Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 5:45-51.
19. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67(1):71-9.
20. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infect Chemother*. 2013;45(4):351-66.
21. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Team AAPBS, *et al.* Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One*. 2013;8(4):e60273.
22. Rozenbaum MH, Pechlivanoglou P, van der Werf TS, Lo-Ten-Foe JR, Postma MJ, Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32(3):305-16.
23. Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, *et al.* Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1632-41.
24. Sherwin RL, Gray S, Alexander R, McGovern PC, Graepel J, Pride MW, *et al.* Distribution of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine *Streptococcus pneumoniae* serotypes in US adults aged ≥ 50 years with community-acquired pneumonia. *J Infect Dis*. 2013;208(11):1813-20.
25. Simonetti AF, Viasus D, Garcia-Vidal C, Grillo S, Molero L, Dorca J, *et al.* Impact of pre-hospital antibiotic use on community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):O531-7.
26. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, *et al.* Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015;373(5):415-27.
27. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, *et al.* The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1642-50.
28. Marrie TJ, Huang JQ. Epidemiology of community-acquired pneumonia in Edmonton, Alberta: an emergency department-based study. *Can Respir J*. 2005;12(3):139-42.
29. McNeil SA, Qizilbash N, Ye J, Gray S, Zanotti G, Munson S, *et al.* A Retrospective Study of the Clinical Burden of Hospitalized All-Cause and Pneumococcal Pneumonia in Canada. *Can Respir J*. 2016;2016:3605834.
30. Nelson JC, Jackson M, Yu O, Whitney CG, Bounds L, Bittner R, *et al.* Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine*. 2008;26(38):4947-54.
31. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, Jr., Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB, *et al.* Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1709-18.

32. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Karkola K, Korppi M, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol.* 1993;137(9):977-88.
33. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, Kallinen S, Kleemola M, Koskela M, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis.* 2001;32(8):1141-54.
34. Palmu AA, Saukkoriipi A, Snellman M, Jokinen J, Torkko P, Ziegler T, et al. Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(4):250-9.
35. Capelastegui A, Espana PP, Bilbao A, Gamazo J, Medel F, Salgado J, et al. Study of community-acquired pneumonia: incidence, patterns of care, and outcomes in primary and hospital care. *J Infect.* 2010;61(5):364-71.
36. Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al. The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0122247.
37. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged ≥ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study. *Clin Infect Dis.* 2014;58(7):909-17.
38. Vila-Corcoles A, Ansa X, Ochoa-Gondar O, Satue E, de Diego C, Rodriguez-Blanco T, et al. Pneumococcal pneumonia in adults 60 years or older: Incidence, mortality and prevention. *Med Clin (Barc).* 2016;146(5):199-202.
39. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1114-25.
40. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Mendez C, Garcia A, de Miguel AG. The burden of hospitalisations for community-acquired pneumonia (CAP) and pneumococcal pneumonia in adults in Spain (2003-2007). *Vaccine.* 2011;29(3):412-6.
41. Harat R, Alexander R, Gray S, Gutterman EM, Pluta J, Pride M, et al. Prospective, population-based surveillance of the burden of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia in older adults, Chrzanow County, Poland, 2010 to 2012. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84(2):95-103.
42. Griffin MR, Grijalva CG. Distribution of pneumococcal serotypes in adult pneumococcal pneumonia cases: filling the evidence gap to inform vaccination policies. *J Infect Dis.* 2013;208(11):1734-6.
43. van Mens SP, Meijvis SC, Endeman H, van Velzen-Blad H, Biesma DH, Grutters JC, et al. Longitudinal analysis of pneumococcal antibodies during community-acquired pneumonia reveals a much higher involvement of *Streptococcus pneumoniae* than estimated by conventional methods alone. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(5):796-801.
44. Alpkvist H, Athlin S, Naucler P, Herrmann B, Abdeldaim G, Slotved HC, et al. Clinical and Microbiological Factors Associated with High Nasopharyngeal Pneumococcal Density in Patients with Pneumococcal Pneumonia. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140112.
45. Elberse K, van Mens S, Cremers AJ, Meijvis SC, Vlamincx B, de Jonge MI, et al. Detection and serotyping of pneumococci in community acquired pneumonia patients without culture using blood and urine samples. *BMC Infect Dis.* 2015;15:56.
46. Choi MJ, Song JY, Cheong HJ, Jeon JH, Kang SH, Jung EJ, et al. Clinical usefulness of pneumococcal urinary antigen test, stratified by disease severity and serotypes. *J Infect Chemother.* 2015;21(9):672-9.

47. Domenech A, Ardanuy C, Tercero A, Garcia-Somoza D, Santos S, Linares J. Dynamics of the pneumococcal population causing acute exacerbations in COPD patients in a Barcelona hospital (2009-12): comparison with 2001-04 and 2005-08 periods. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(4):932-9.
48. Mendes RE, Hollingsworth RC, Costello A, Jones RN, Isturiz RE, Hewlett D, Jr., *et al.* Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes recovered from hospitalized adult patients in the United States in 2009 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(9):5595-601.
49. Perez-Trallero E, Marimon JM, Larruskain J, Alonso M, Ercibengoa M. Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolates from elderly patients with pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2729-34.
50. van Werkhoven CH, Hollingsworth RC, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly. *Vaccine.* 2016;34(28):3275-82.
51. Huijts SM, Pride MW, Vos JM, Jansen KU, Webber C, Gruber W, *et al.* Diagnostic accuracy of a serotype-specific antigen test in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1283-90.
52. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. Corrigendum to "The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis" [*Vaccine* 34 (2016) 1540-1550]. *Vaccine.* 2016;34(34):4083-4.
53. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2016;34(13):1540-50.
54. Tinoco JC, Juergens C, Ruiz Palacios GM, Vazquez-Narvaez J, Enkerlin-Pauwells HL, Sundaraiyer V, *et al.* Open-label trial of immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults \geq 50 years of age in Mexico. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(2):185-92.
55. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, *et al.* Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine.* 2013;31(35):3577-84.
56. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169368.
57. Dominguez A, Soldevila N, Toledo D, Torner N, Force L, Perez MJ, *et al.* Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination in preventing community-acquired pneumonia hospitalization and severe outcomes in the elderly in Spain. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171943.
58. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, *et al.* Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):313-21.
59. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, Greenberg RN, Lalezari JP, Skiest D, *et al.* Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212(1):18-27.

60. Caya CA, Boikos C, Desai S, Quach C. Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: a systematic review. *Vaccine*. 2015;33(11):1302-12.
61. De Wals P, Zhou Z, Deceuninck G. Economic Analysis of Pneumococcal Vaccination. Submitted. 2017.
62. Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):165-9.
63. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Borrás M, Pareja A, Beingolea D, *et al*. [Pneumococcal pneumonia in the era of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(4):250-6.
64. Pride MW, Huijts SM, Wu K, Souza V, Passador S, Tinder C, *et al*. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 *Streptococcus pneumoniae* serotype-specific polysaccharides in human urine. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(8):1131-41.
65. Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Medina MJ, Warren FC, Barer M, *et al*. Randomised controlled trial and health economic evaluation of the impact of diagnostic testing for influenza, respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* infection on the management of acute admissions in the elderly and high-risk 18- to 64-year-olds. *Health Technol Assess*. 2014;18(36):1-274, vii-viii.
66. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2013;51(7):2303-10.
67. Athlin S, Kaltoft M, Slotved HC, Herrmann B, Holmberg H, Konradsen HB, *et al*. Association between serotype-specific antibody response and serotype characteristics in patients with pneumococcal pneumonia, with special reference to degree of encapsulation and invasive potential. *Clin Vaccine Immunol*. 2014 Nov;21(11):1541-9.
68. Benfield T, Skovgaard M, Schønheyder HC, Knudsen JD, Bangsbo J, Østergaard C, *et al*. Serotype Distribution in Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia: Association with Disease Severity and Implications for Pneumococcal Conjugate Vaccines. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72743.
69. Domenech A, Ardanuy C, Calatayud L, Santos S, Tubau F, Grau I, *et al*. Serotypes and genotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing pneumonia and acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66(3): 487-493.
70. Horacio AN, Diamantino-Miranda J, Aguiar SI, Ramirez M, Melo-Cristino J, the Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. The Majority of Adult Pneumococcal Invasive Infections in Portugal Are Still Potentially Vaccine Preventable in Spite of Significant Declines of Serotypes 1 and 5. *PLoS ONE*. 2013;8(9): e73704.
71. Horacio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J, the Portuguese Group for the Study of Streptococcal Infections. Non-Invasive Pneumococcal Pneumonia in Portugal—Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance. *PLoS ONE*. 2014;9(7): e103092.
72. Payeras A, Villoslada A, Garau M, Salvador MN, Gallegos MC. Evolution of pneumococcal infections in adult patients during a four-year period after vaccination of a pediatric population with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Int J Infect Dis*. 2015 Apr;33:22-7.
73. Pletz MW, Ewig S, Rohde G, Schuette H, Rupp J, Welte T, *et al*. Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay. *Vaccine*. 2016 Apr 29;34(20):2342-8.

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

74. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Tyrrell G, Demczuk WH, Gold WL, *et al.*. Association of serotype with respiratory presentations of pneumococcal infection, Ontario, Canada, 2003-2011. *Vaccine*. 2016;34(6):846-53.
75. Vila-Corcoles A, Ansa X, Ochoa-Gondara O, Satuea E, de Diego C, Rodriguez-Blanco T, EPIVAC Research Team. Pneumococcal pneumonia in adults 60 years or older: Incidence, mortality and prevention. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(5):199-202

Annexe 1

**Tests utilisés pour l'identification des pneumocoques
dans les pneumonies non bactériémiques**

Tests utilisés pour l'identification des pneumocoques dans les pneumonies non bactériémiques(20)

- Gram/Culture d'expectorations :
 - Gram : habituellement la méthode diagnostique utilisée pour les pneumonies non invasives, le problème principal réside dans la difficulté d'obtenir des expectorations de qualité et le manque de sensibilité et de spécificité de cette méthode (Sn : 15-100 %, Sp 11-100 %). Par contre, quand on dispose d'expectorations de bonne qualité (critères microscopiques à l'appui), la sensibilité et la spécificité sont grandement améliorées (57-82 % et 93-97 %)(20). La détection du *S. pneumoniae* (Spn) est altérée par la prise d'antibiotiques avant le test(62).
 - Culture : la sensibilité varie, entre 29 et 94 % selon les études. La spécificité n'est pas optimale, vu l'existence de porteurs sains, particulièrement chez les enfants. La performance de la culture d'expectorations est améliorée quand on la limite aux spécimens de bonne qualité (tels que diagnostiqués par le Gram).
 - Culture naso-pharyngée : manque de spécificité, en effet, il y a de nombreux porteurs sains dans la population.
 - Culture de liquide de lavage broncho-alvéolaire (BAL) : pourrait être la référence, mais très invasif et donc n'est pas utilisé systématiquement.
 - PCR sur sang, NP, expectorations, BAL : pas encore utilisés de manière répandue et systématique, sensibilité et spécificité variables selon l'origine des échantillons (meilleure spécificité si sang, liquides stériles, BAL), amorces utilisées (ply, lytA, Spn9802) et seuils de positivité utilisés.
 - Réponses immunitaires à l'infection, biomarqueurs (CRP, procalcitonine) : rarement utilisés dans les études.
 - Tests de détection antigéniques dans les urines sont actuellement très utilisés.

- Binax :

Le test immunochromatographique Binax Now pour le *S. pneumoniae* est une technique de détection urinaire rapide du polysaccharide C, antigène de la paroi commun à tous les sérotypes de pneumocoques. Ces dernières années, ce test a été de plus en plus utilisé dans les études. Chez les adultes, on a observé une bonne performance du Binax (Sn = 74-75 %, Sp = 94-97 %), mais plusieurs études font état d'une sensibilité moindre de ces tests en cas de pneumonie non bactériémique (Sn = 52-78 %). Une étude a observé que, parmi les cas de pneumonies à pneumocoque confirmées par culture (sang, expectorations de haute qualité ou BAL), la présence d'antigène urinaire était associée à la bactériémie(63), ce qui nous indique que ce test est moins sensible pour les pneumonies non bactériémiques. Il peut cependant détecter les antigènes pneumococciques après l'administration d'antibiotiques.

- Tests urinaires spécifiques à certains sérotypes (SS-UAD) :

Les tests de détection antigénique urinaire spécifiques à certains sérotypes (SS-UAD) ont été développés pour détecter certains sérotypes, généralement les sérotypes inclus dans le VPC-13; ils ne sont disponibles qu'en laboratoires de recherche. Leur sensibilité a été estimée entre 79 % et 97 % en cas de pneumonie bactériémique due à un des sérotypes recherchés, avec une excellente spécificité (99-100 %). Un manque de spécificité a cependant été récemment discuté pour les sérotypes 5 et 14.

Annexe 2

Revue de la littérature : quelle proportion des pneumonies hospitalisées et quelle proportion des pneumonies non bactériémiques à pneumocoque seraient dues aux sérotypes vaccinaux?

Objectif

Évaluer la proportion des pneumonies à pneumocoque acquises dans la communauté qui sont dues aux sérotypes inclus dans le vaccin VPC-13 et comparer cette proportion aux sérotypes retrouvés dans les infections invasives.

Objectif secondaire : évaluer la proportion de toutes les POC qui sont dues au *S pneumoniae* en tenant compte du manque de sensibilité du test de détection du pneumocoque urinaire générique (Binax®).

Méthodes

Recherche de littérature

La recherche de littérature portant sur les sérotypes retrouvés dans les pneumonies à pneumocoque acquises dans la communauté a été limitée aux articles publiés après 2010 et retrouvés dans PubMed. Seules les études menées en Europe et en Amérique du Nord et incluant des patients âgés de 65 ans et plus hospitalisés pour POC et publiées en anglais, français, espagnol, italien, néerlandais ou allemand ont été retenues. Nous avons exclu les études qui se limitaient à des populations ou des patients avec des facteurs de risque particuliers et les études sur les séries de POC-Spn, celles qui n'utilisaient pas de critère diagnostique radiologique pour le diagnostic de POC et celles qui se limitaient à des patients traités en ambulatoire. Les listes de références des articles révisés ont aussi été consultées et celles qui répondaient aux critères de départ ont également été analysées. Deux séries de mots-clés ont été utilisées, en date du 27 septembre 2016 :

A. ("Streptococcus pneumoniae"[Mesh] OR "Pneumococcal Infections"[Mesh] OR "streptococcus pneumoniae"[all fields] OR "pneumococcal"[all fields] OR "diplococcus pneumoniae"[all fields] OR "pneumococcus"[all fields] OR "pneumococci"[all fields] OR "S. pneumoniae"[all fields] OR "pneumococcal infection") AND (("Pneumonia"[Mesh] OR "pneumonia")) AND "Serotyping"

et

B. ("Pneumococcal Infections"[all fields] OR "streptococcus pneumoniae"[all fields] OR "pneumococcus"[all fields] OR "pneumococci"[all fields] OR "S. pneumoniae"[all fields] OR "pneumococcal infection") AND (("community acquired Pneumonia"[all fields] OR "pneumonia" [all fields])) AND "Serotype" AND Adults

Relecture de la littérature :

1. Articles utilisant les tests urinaires spécifiques à certains sérotypes et le test urinaire générique à tous pneumocoques (Binax) :

Comparaison de la performance du Binax à celle du test urinaire spécifique à certains sérotypes (SS-UAD) en supposant une bonne sensibilité et une bonne spécificité de ce dernier test(64) et une bonne spécificité du Binax(65, 66); la sensibilité du Binax est déterminée en calculant la proportion des cas détectés par le SS-UAD qui le sont également par le Binax. Les articles ont été révisés en recherchant les résultats à ces deux tests, avec le nombre de cas positifs aux 2 tests (A), ceux positifs uniquement au Binax (B) et ceux positifs uniquement au SS-UAD (C) (sensibilité du Binax = $A / (A + C)$).

Avis sur l'utilisation des vaccins pneumococciques conjugués 13-valent VPC-13 et polysaccharidiques (VPP-23) pour la prévention des infections invasives à pneumocoque et les pneumonies d'origine communautaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus

Estimation de la proportion des POC-Spn dues aux sérotypes inclus dans le VPC-13 par $A/(A + B)$, en supposant toujours une bonne performance du SS-UAD et en supposant que la proportion des pneumonies détectées par le Binax et positives au SS-UAD reflète la vraie proportion des POC-Spn dues aux 13 sérotypes détectés par le SS-UAD.

Estimation du nombre de POC dues au *S. pneumoniae* par POCTure-recapture $((A + C)*(A + B)/A)$ et estimation de la vraie proportion des POC-Spn parmi toutes les POC incluses dans l'étude en utilisant le nombre estimé de POC-Spn par capture-recapture divisé par le nombre de toutes les POC incluses dans l'étude.

	SSUAD +	SSUAD-	
Binax +	A	B	A + B
Binax -	C	D	C + D
	A + C	B + D	A + B + C + D

Études comparant les sérotypes retrouvés dans les hémocultures aux sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques

Dans ces études, on compare la proportion de sérotypes inclus dans le VPC-13 trouvés dans les pneumonies (/infections) à pneumocoque non bactériémiques à ceux retrouvés dans les pneumonies (/infections) à pneumocoque bactériémiques. Le ratio entre la proportion de sérotypes inclus dans le VPC-13 retrouvés dans les POC-Spn non bactériémiques et la proportion retrouvée dans les POC bactériémiques (et/ou IIP) est calculé, afin de savoir si les sérotypes vaccinaux sont davantage impliqués dans une catégorie de pathologie (POC-Spn bactériémique (B) ou non bactériémique (NB)) de manière relativement constante à travers les études.

Résultats

Recherche de littérature

À la suite de la recherche A, dans PubMed, on retrouve un total de 196 titres publiés après 2010, après exclusion de 159 articles sur bases de leur titre, 36 résumés ont été revus, parmi lesquels 12 sont pertinents. À la suite de la recherche B, sur base des mêmes critères, 159 articles ont été retenus par PubMed, dont 26 résumés ont été analysés, parmi lesquels 20 étaient pertinents, mais 8 avaient déjà été retenus dans la première série. On se retrouve donc avec un total de 24 articles à analyser.

Après lecture, on retrouve plusieurs publications portant sur la même étude, parmi ces publications, seule la plus pertinente ou la plus complète est retenue, ce qui nous mène à exclure 6 articles. Une revue et deux articles, ne portant que sur des cas de pneumonies à pneumocoque déjà identifiés ne permettant pas nos comparaisons, ont été également exclus ainsi que l'étude de van Mens 2011, car on n'y retrouvait pas le détail des résultats d'analyse au Binax. On se retrouve avec 14 articles à analyser qui sont les suivants :

1. Athlin 2014,
2. Benfield 2013,
3. Domenech 2011,
4. Elberse 2015,
5. Harat 2016,
6. Horacio 2014,
7. Huijts 2013,
8. Payeras 2011,
9. Perez-Trallero 2011,
10. Pletz 2016,
11. Rodrigo 2015,
12. Sherwin 2013,
13. Shigayeva 2016,
14. Vila-Corcoles 2016.

À ces articles recensés, on a ajouté 4 études pertinentes qui n'avaient pas été retrouvées par la recherche dans PubMed (Bonten 2015, Mendes 2015, Palmu 2014 et Payeras 2015).

Études utilisant les 2 tests urinaires sur séries de POC

On remarque au tableau 8 que la proportion de toutes les POC analysées dues aux sérotypes vaccinaux oscille entre 6 et 23 %. On remarque que les trois études qui présentent des proportions au-dessus de 15 % ont eu lieu soit avant l'introduction du VPC-13, soit détectent également le sérotype 8 qui n'est pas inclus dans le vaccin (Huijts 2013 : 23 %, Elberse 17 %, Rodrigo 18 %).

Les proportions détectées par le SS-UAD parmi les pneumonies détectées par le Binax oscillent entre 33 et 44 %, sauf pour l'étude de Elberse (60 %), mais cette étude s'est terminée bien avant l'introduction du VPC-13. Les autres études ont été réalisées peu après ou au moment de la transition des programmes universels de vaccination vers le VPC-13. Dans l'étude de Rodrigo, on a observé que cette proportion diminuait après l'implantation du programme de vaccination avec le vaccin VPC-13 chez les enfants.

Le Binax semble effectivement avoir une sensibilité moindre qu'attendu dans les POC non bactériémiques avec une faible sensibilité pour les POC-Spn détectées par le SS-UAD, allant de 19 à 51 % dans les études analysées. La proportion des pneumonies à pneumocoque est donc probablement sous-estimée dans la plupart de ces études. D'après les 6 publications retenues pour ces analyses, la proportion de POC associées au pneumocoque est estimée entre 11 et 36 %, avec une médiane à 25 %. Après correction pour le manque de sensibilité du Binax, on retrouve une proportion de 22 à 44 % de pneumocoques parmi les POC hospitalisées, avec une médiane calculée à 40 %. Par contre, il est difficile de ne pas parler de la récente étude de Jain qui n'avait trouvé des pneumocoques que dans 5 % des cas, cependant la sensibilité recalculée du Binax dans leur série n'arrive qu'à 33 %. Si on ajoutait ce résultat à notre série, la médiane serait alors à 31 %.

Tableau 8 Articles utilisant le test urinaire spécifique aux 13 sérotypes vaccinaux et le Binax

Références	Paramètres	Proportion de l'ensemble des POC qui sont détectées par le SS-UAD	Sensibilité du Binax vs SS-UAD (A/(A + C))	% SS-UAD+ parmi les Binax+ (A/(A + B))	Nombre total de POC-Spn estimé par capture/recapture ((A + C)*(A + B)/A) et proportion recalculée des POC qui sont dues aux pneumocoques
Bonten 2015(39) (non vaccinés) 2008-2013	A = 41/B = 59/C = 60 Total POC : 787	13 %	41 %	41 %	246 31 % (publié : 22 %)
Elberse 2015(45) IMIA / *sérotipe 8 inclus NL 2007-2010	Parmi les 223 testés par Binax et IMIA : A = 16, B = 23, C = 23	17 %*	41 %	41 %* Si corr. ST8 : 32 %	95 43 % (publié : 32 %)
Harat 2016(41) ≥ 50 ans, Pologne 2010-2011	1 195 POC 1 166 POC/RX+ 60 % externe et 40 % hospitalisés > 50 % des POC-Spn sont hospitalisées A = 32, B = 37, C = 65	6 %	46 %	33 %	209 Parmi les POC : 17 % (publié : 131/1 166 = 11 %) (Estimé pour hospitalisés : 22,5 %**)
Huijts 2013(51) NL 2008-2009	A = 127/B = 84/C = 122 Total POC : 1 095 Nombre POC Spn estimé : 357	23 %	51 % Bact : 71 % Non bact : 46 %	60 % B : 73 % NB : 56 %	414 38 % (publié : 32,6 %)
Rodrigo 2015(23) *! sérotipe 8 aussi détecté UK 2008-2013	A = 172/B = 235/C = 239 Total POC : 2 229	18 %*	42 %	42 %*	923 44 % (publié : 29 %)
Sherwin 2013(24)	A = 15 /B = 19 / C = 63 Total POC = 708	11 %	19 %	44 %	177 25 % (publié : 14 %)

** Moitié des POC-Spn estimée par capture recapture, divisé par 40 % des POC-RX+).

Études comparant les sérotypes retrouvés dans les hémocultures aux sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques

Parmi les 13 études retenues, 11 études permettent la comparaison, 7 études montrent que la proportion des POC-Spn non bactériémiques dues aux 13 sérotypes vaccinaux est inférieure à celle retrouvée parmi les POC-Spn bactériémiques (tableau 9). Deux études montrent des proportions identiques dans les 2 types de POC-Spn et 2 études montrent la possibilité que la proportion des sérotypes vaccinaux soit supérieure parmi les pneumonies non bactériémiques. L'une de ces deux dernières présente des résultats équivoques, l'autre concerne de petits nombres. Les ratios des proportions de sérotypes VPC-13 dans les pneumonies non bactériémiques vs pneumonies bactériémiques vont de 0,53 à 1,5, la médiane se situe à 0,85.

En conclusion, il semble que les sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques sont plus diversifiés que dans les pneumonies bactériémiques, avec une proportion moindre de sérotypes inclus dans le vaccin VPC-13.

Tableau 9 Articles comparant les sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques et les pneumonies bactériémiques

Auteurs	Contexte	% VPC-13 parmi pneumonies non bactériémiques	% VPC-13 parmi IIP/POC bactériémiques	Remarques
Athlin Clin Vacc Imm 2014(67)	Suède novembre 1999-avril 2002 RX conf + clin Sur 235 POC, 70 POC-Spn analysées	24/30 expectorations 80 %	16/20 hémocultures 80 %	Parmi les expectorations, on ne sait pas qui était bactériémique Ratio VPC-13 B/NB : 1
Benfield 2013(68)	Danemark, 2011 POC RX + clin/lab conf Spécimens respiratoires bas vs hémocultures	272 cas VPC-10 : 17 % VPC-13 : 34 %	192 VPC-10 : 39 % VPC-13 : 64 %	Ratio VPC-13 : 0,34/0,64 = 0,53
Domenech 2011(69)	Espagne (Barcelone) Lab based COPD, Âge m. 70 ans 2001-2008 356 exacerbations COPD, 255 Pneumonies. - bactériémiques (94 +7) et - non bactériémiques (149 + 4BAL + 1TTasp)	(figure 2) : 56 % des POC-Spn-non bactériémiques chez les COPD sont des sérotypes VPC-13 (37 % dans les exacerbations COPD à Spn)	POC-Spn-B chez les BPCO : 69 %	Ratio POCnB/B : 0,56/0,69 = 0,81

Tableau 9 Articles comparant les sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques et les pneumonies bactériémiques (suite)

Auteurs	Contexte	% VPC-13 parmi pneumonies non bactériémiques	% VPC-13 parmi IIP/POC bactériémiques	Remarques
Horacio Plos One 2013 (IPD) et 2014 (pneumonies (70-71))	2 articles Portugal 1999-2011 Lab based surveillance 2013 : IPD 2014 : POC non bact.	2009-2011 : 44 % VPC-13	2009-2011 : 2009 : env. 65 % 2010 : env. 59 % 2011 : 53,5 %	Ratio VPC-13 : 0,44/0,59 = 0,75
		Mêmes graphiques directement comparables dans les 2 articles : % des IPD dans l'un et % des POC-Spn-NB qui sont dus aux sérotypes 13 selon année		
Huijts 2013(51)	NL 2008-2009	N = 162 Parmi les 162 Binax + non bactériémiques, 91 SS-UAD+ : 56 %	N = 77 Parmi les 77 bactériémiques, 51 SS-UAD+ 51/77 = 66 %	Ratio VPC-13 : 0,56/0,63 = 0,85
Mendes 2015(48)	États-Unis 2009-2012, > 18 ans, 2 927 Spn. NB : pas forcément POC, aussi surinf. MPOC Sérotypes des souches de Spn isolées de sites non stériles (87 % voies respiratoires basses, 13 % vs respiratoires hautes)	%VPC-13 évolue : 36 % 2009 vs 28 % en 2012	-	
		Stabilité de % seroPPSVadd (24-26 %) mais augmentation de % sérotypes non vaccinaux (37 – 43 %) Éventuellement comparé aux données publiées pour les IPD pour les mêmes périodes : 63 et 31 % (Moore 2015, réf. 12)		
Palmu 2014(34)	2005-2007, avant implantation pg universel VPC	N = 51 VPC-10 45 % VPC-13 57 % PPSV23 63 %	N = 9 VPC-10 67 % VPC-13 78 % PPSV23 89 %	Ratio VPC-13 B/NB : 0,57/0,78 = 0,73
Payeras 2011(63)	Espagne 2006-2010 Sn Binax sur 299 cas (dont 130 bactériémiques+) : 54 %			Pas assez de précisions pour comparer les proportions

Tableau 9 Articles comparant les sérotypes retrouvés dans les pneumonies non bactériémiques et les pneumonies bactériémiques (suite)

Auteurs	Contexte	% VPC-13 parmi pneumonies non bactériémiques	% VPC-13 parmi IIP/POC bactériémiques	Remarques
Payeras 2015(72)	Espagne 2010/11 (201 cas, dont 51 IIP) vs 2012/14 (206 cas dont 66 IIP) NB : inconsistances dans le texte : présente des chiffres et % que l'on ne retrouve pas quand on fait le calcul	Toutes POC (IIP aussi) 2012/14 : 58,2 % dans le texte, recalculé à 57/103 = 55 % COPD -2010/11 : 53,6 % -2012/13 : 60,7 %	40,8 % dans le texte, mais 40 cas de sérotypes inclus dans le VPC-13/66 IPD en 2012/14 donc 60,6 %	Doute sur les chiffres et %, Pneumonies : bactériémiques et non bactériémiques ensemble Ratio VPC-13 B/NB : 1, incertain
Perez-Trallero 2011(49)	2005 - 2008 401 épisodes Compare surtout les Spn dans pneumonies vs COPD 164 POC chez des COPD, 230 chez des patients non COPD	76 % id crachats, 23 % id sang, 1 % eff pl. 60 % VPC-13. "No significant differences (Table 2) in serotype distributions of pneumococci from invasive (blood or pleural liquid) and respiratory samples for patients with pneumonia stratified according to the presence or absence of COPD"		Pas de chiffres pour comparer les POC-Spn-nonB aux POC-Spn-B (Différences entre pneumonies (60 % VPC-13) et AECOPD (40 % VPC-13)) Ratio VPC-13 B/NB : 1
Pletz Vaccine 2016(73)	391 POC Binax+ 23 POC-Spn B	Non bactériémiques 2002-06 : 61,5 % 2007-11 : 59,7 %	Bactériémiques 2002-06 : 78,6 % 2007-11 : 78,9 %	Ratio % sero VPC-13 POC non bact/bact : Pré VPC-7 (2002/2006) : 61,5 %/78,6 % = 0,78 Post VPC-7 (2007/2011): 59,7/78,9 = 0,76
Shigayeva 2015(74)	Toronto 2003-2011 2 060 POC-Spn B 1 542 POC-Spn NB	2010/11 : POC-Spn non B : 41 % (Ô ARI : 25 % Colonisation : 33 %) 2003-2011 : POC-Spn-nB : 53 %	2010/11 : POC-Spn-B : 63 % Bact. sans POC : 42 % 2003-2011 : POC-Spn-B : 60 % Toutes bactériémies : 53 %	Ratio VPC-13 : 2010/11 : POC-Nb/B : 0,65 2003-2011 : POC-Nb/B : 0,81 POC-Nb/toutes bactériémies : 0,88
Vila-Corcoles 2016 (38)	Espagne 2008-2011 Même étude que Ochoa-Gondar, POCAMIS, ≥ 60ans	N = 109, % VPC-13 : 10/16 = 62,5 %	N = 16 % VPC-13 : 5/12 = 42 %	Ratio VPC-13 : 0,625/0,417 = 1,5 (NB : p = 0,54, NS!)

Centre d'expertise
et de référence

www.inspq.qc.ca