



COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Évaluation de deux nouveaux vaccins pneumococciques conjugués pour l'immunisation des enfants au Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Évaluation de deux nouveaux vaccins pneumococciques conjugués pour l'immunisation des enfants au Québec

Comité sur l'immunisation du Québec

Octobre 2010

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

RÉDACTEUR

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

COLLABORATEURS**MEMBRES ACTIFS DU CIQ**

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

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

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, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

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

Philippe Ovetchkine, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Caroline Quach, Hôpital de Montréal pour enfant, Département de pédiatrie, Université McGill

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

Louis Valiquette, Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL SUR LE PNEUMOCOQUE

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

Ruth Bruno, consultante en statistiques

Pierre Déry, Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL)

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

Geneviève Deceuninck, Unité de recherche en santé publique, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Lonny Érickson, consultant en économie de la santé

Arnaud Gagneur, Université de Sherbrooke

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

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

Béatrice Poirier, Direction de la santé publique de l'Estrie

Bruce Tapiero, Hôpital de Sainte-Justine de Montréal

Louis Valiquette, Département de microbiologie et infectiologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

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 – 4^e TRIMESTRE 2010
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-60509-6 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-60510-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2010)

RÉSUMÉ

En 2009, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec de préparer un avis sur l'utilité relative de deux nouveaux vaccins pneumococciques conjugués, tenant compte de la situation épidémiologique actuelle. Un modèle de simulation a été développé, afin d'estimer l'impact des deux vaccins et de calculer des indices coût-efficacité marginaux. Les résultats d'études d'immunogénicité ont été utilisés pour estimer l'efficacité des vaccins en l'absence de données concernant la protection clinique. Il apparaît que le vaccin pneumococcique 13-valent (VPC-13) offre des avantages en termes de prévention des infections invasives, des séquelles de méningite et de décès. Il existe également plus d'incertitude quant à l'impact potentiel du vaccin 10-valent (VPC-10), surtout avec un calendrier comportant 3 doses pour l'immunisation de routine des enfants à faible risque d'infection invasive. Les analyses de sensibilité réalisées indiquent que le différentiel de prix devrait être considérable pour que le VPC-13 devienne une option déraisonnable d'un point de vue économique par rapport au VPC-10. Advenant le choix du VPC-13, on pourrait envisager un programme de rattrapage pour les enfants âgés de plus de 12 mois lors de la transition (ceux ayant déjà reçu le VPC-10). Les analyses réalisées pour le Québec indiquent que le coût d'un rattrapage serait non négligeable pour des bénéfices maigres en termes de prévention des infections invasives et que les indices coût-efficacité sont défavorables pour tous les groupes d'âge. Un rattrapage restreint aux enfants qui présentent un risque élevé d'infection invasive du fait d'une condition médicale pourrait être considéré, car très faisable et d'un coût limité. Advenant un tel choix, il conviendrait d'offrir une dose de rappel à tous les jeunes jusqu'à 17 ans qui présentent un risque accru d'infection invasive à pneumocoque du fait d'une condition médicale prédisposante.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| LISTE DES TABLEAUX | V |
| 1. INTRODUCTION | 1 |
| 2. FARDEAU DE LA MALADIE | 3 |
| 2.1. Infections invasives | 3 |
| 2.2. Pneumonies..... | 4 |
| 2.3. Otites | 4 |
| 3. CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS | 5 |
| 3.1. Composition..... | 5 |
| 3.2. Immunogénicité | 5 |
| 3.3. Sécurité | 8 |
| 3.4. Efficacité | 8 |
| 4. STRATÉGIES D'IMMUNISATION ET FAISABILITÉ DE DIFFÉRENTS SCÉNARIOS | 11 |
| 5. COÛT-EFFICACITÉ DES DEUX NOUVEAUX VACCINS | 13 |
| 6. ÉVALUATION DU PROGRAMME | 17 |
| 7. AUTRES CONSIDÉRATIONS..... | 19 |
| 8. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS | 21 |
| 9. RÉFÉRENCES | 23 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|------------|---|----|
| Tableau 1. | Distribution des sérotypes de <i>Streptococcus pneumoniae</i> identifiés parmi les souches invasives isolées chez des enfants âgés de moins de 5 ans et transmises au Laboratoire de santé publique du Québec, 2004-2009..... | 3 |
| Tableau 2. | Composition des vaccins pneumococciques conjugués homologués au Canada | 5 |
| Tableau 3. | Bénéfices sanitaires, coûts et ratio coût-efficacité d'un rattrapage sur un an avec le PCV-13 dans différents groupes d'âge..... | 16 |
| Tableau 4. | Forces et faiblesses du VPC-10 et du VPC-13..... | 21 |

1. INTRODUCTION

En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a décidé d'offrir gratuitement un vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (VPC-7) à tous les nouveau-nés, en recommandant un calendrier comportant 3 doses pour les enfants à faible risque d'infection invasive et un calendrier comportant 4 doses pour les enfants à haut risque d'infection invasive et pour ceux résidant dans les deux régions nordiques¹. Un rattrapage « passif » a été offert pour les enfants âgés entre 4 mois et 59 mois avec un nombre variable de doses en fonction de l'âge². En décembre 2008, un deuxième produit (VPC-10) a été homologué, contenant 3 sérotypes de streptocoque supplémentaires (1, 5, 7F) ainsi qu'une protéine de conjugaison (protéine D) qui induit l'apparition d'anticorps dirigés contre *Haemophilus influenzae (Hi)*. Une évaluation du VPC-10 a été réalisée et il a remplacé le VPC-7 au cours de l'été 2008 avec les mêmes recommandations quant au calendrier de vaccination³. En février 2010, un troisième vaccin VPC-13, dérivé du VPC-7 et contenant 6 sérotypes supplémentaires a été homologué (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).

En 2010, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec de préparer un avis sur l'utilité relative de ces deux vaccins, tenant compte de la situation épidémiologique actuelle. Afin de quantifier l'impact potentiel des deux nouveaux vaccins et calculer des indices coût-efficacité marginaux relatifs à l'adoption du VPC-10 ou du VPC-13, un modèle de simulation a été développé en profitant d'un financement spécifique offert par le MSSS. Ce modèle est basé sur une structure générique développée dans le cadre d'une comparaison entre le VPC-7 et le VPC-10⁴ et il a été étendu pour permettre une comparaison entre les trois vaccins et des calendriers comportant 3 ou 4 doses dans la situation épidémiologique et le contexte économique du Québec. Les membres du groupe de travail du CIQ sur le pneumocoque ont agi à titre d'experts pour valider les hypothèses et les paramètres du modèle. Le présent avis a été préparé en suivant le cadre d'analyse proposé par Erickson et collaborateurs⁵.

2. FARDEAU DE LA MALADIE

2.1. INFECTIONS INVASIVES

L'analyse du fichier provincial des maladies à déclaration obligatoire (MADO) montre une diminution de l'incidence des infections invasives à pneumocoque dans la population âgée de moins de 5 ans depuis l'implantation du programme de vaccination de tous les enfants. Ainsi, le taux est passé d'une valeur moyenne de 70,0 pour 100 000 personnes-années en 2001-2003 à un minimum de 21,0 en 2006, pour ensuite remonter légèrement à une valeur de 30,4 en 2008. Les données de surveillance de laboratoire indiquent une quasi-disparition des 7 sérotypes figurant dans le vaccin chez les moins de 5 ans, le nombre d'isolats passant de 132 en 2004 à 5 en 2009, une diminution de 96 %, alors que le nombre de souches appartenant à d'autres sérotypes augmentait de 30 à 132 durant la même période. Cette augmentation est attribuable à différents sérotypes, mais le 19A en est le principal responsable, le nombre de cas passant de 9 en 2004 à 61 en 2009, ce qui représente 46 % du total de la dernière année (tableau 1). Il est à remarquer qu'un nombre élevé d'infections invasives causées par le sérotype 7F a été observé en 2009.

Tableau 1. Distribution des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* identifiés parmi les souches invasives isolées chez des enfants âgés de moins de 5 ans et transmises au Laboratoire de santé publique du Québec, 2004-2009

| Sérotype | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|----------|------|------|------|------|------|------|
| PCV-7 | 132 | 67 | 20 | 12 | 4 | 5 |
| 1 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7F | 2 | 3 | 9 | 10 | 7 | 20 |
| 3 | 2 | 5 | 4 | 5 | 6 | 8 |
| 6A | 6 | 0 | 0 | 6 | 1 | 1 |
| 19A | 9 | 12 | 19 | 28 | 58 | 61 |
| Autres | 11 | 26 | 23 | 46 | 47 | 41 |
| Total | 162 | 113 | 76 | 110 | 124 | 137 |

Chez l'adulte, on a observé un léger fléchissement de l'incidence avec une remontée par la suite qui a pratiquement érodé tous les gains. Le fichier MADO montre une diminution de l'incidence chez les personnes âgées de 20 à 59 ans de 8,0/100 000 en 2004 à 5,4/100 000 en 2006 et une remontée à 7,4/100 000 en 2009. Chez les personnes de 60-79 ans, les taux étaient de 22,8/100 000 en 2004, 14,9/100 000 en 2006 et 22,8/100 000 en 2009. Les données de surveillance en provenance des laboratoires des hôpitaux sentinelles montrent une forte diminution des infections invasives causées par les sérotypes figurant dans le VPC-7 dans la population âgée de 5 ans et plus : 162 cas en 2004 et 41 cas en 2009, une diminution de 75 %. Dans le même temps, le nombre de cas associés à des sérotypes ne figurant pas dans le vaccin passait de 162 en 2004 à 321 en 2009. Au total, le nombre de cas de tous sérotypes est passé de 324 en 2004 à un minimum de 225 en 2006 pour remonter à 362 en 2009. Chez les adultes, le remplacement a été causé par un grand nombre de sérotypes incluant le 7F, le 3, le 19A et le 12F.

2.2. PNEUMONIES

L'analyse du fichier provincial des hospitalisations (MedEcho) pour la période 1997-2006 indique une diminution de l'ordre de 13 % de la fréquence des admissions associées à un diagnostic de pneumonie dans la population âgée de moins de 5 ans à la suite de l'implantation du programme universel de vaccination avec le VPC-7⁶. Une telle diminution attribuable au VPC-7 n'a pas été observée chez les adultes (De Wals et collab., données non publiées). Nous ne disposons pas de données concernant l'évolution des causes de pneumonie chez l'enfant. Chez les adultes, on n'a pas observé de diminution de la fréquence des hospitalisations pour pneumonie de toutes causes ni pour celles associées à un diagnostic d'infection à pneumocoque en lien avec l'augmentation de la proportion d'enfants vaccinés avec les VPC-7 en Estrie (Valiquette et collab., données non publiées).

2.3. OTITES

L'analyse des données de remboursement des actes médicaux de la RAMQ pour la période 1996-2007 a mis en évidence une diminution de fréquence de l'ordre de 13 % des consultations associées à un diagnostic d'otite chez les moins de 5 ans à la suite de l'introduction du VPC-7, alors qu'aucun impact n'a été observé chez les enfants âgés de 5 à 9 ans majoritairement non vaccinés⁷. Nous ne disposons d'aucune information sur l'évolution des pathogènes causant les otites au Canada. Plusieurs séries de cas en provenance des États-Unis mettent en évidence l'impact de l'introduction du PCV-7 : diminution de la prévalence des sérotypes vaccinaux, augmentation de la prévalence des sérotypes ne figurant pas dans le vaccin ainsi que d'autres pathogènes, *Hi* principalement^{8, 9}. Dans une série récente de cas sélectionnés indépendamment de critères de sévérité, la proportion des otites bactériennes causées par *Hi* était de 45 % et par *Sp* de 44 %¹⁰. Les otites causées par *Sp* ont tendance à ne pas guérir spontanément et à entraîner des perforations et de rares cas de mastoïdite, tandis que celles causées par *Hi* ont tendance à ne pas répondre à un traitement antibiotique et à récidiver¹¹. Une enquête récente auprès d'un échantillon de parents de jeunes enfants au Canada a révélé que plus de 90 % des épisodes d'otite moyenne aiguë menaient à une prescription d'antibiotique (Dubé, communication écrite). En 2009, des recommandations ont été émises par la Société canadienne de pédiatrie pour promouvoir l'attentisme quant à l'usage d'un antibiotique pour les cas à faible risque de complication¹². Toutefois, l'impact de telles recommandations a été faible aux États-Unis¹³.

3. CARACTÉRISTIQUES DES VACCINS

3.1. COMPOSITION

Le VPC-10 a la particularité de contenir 10 polysaccharides pneumococciques qui sont conjugués à trois protéines différentes, la plus importante étant la protéine D (tableau 1). La protéine D est une lipoprotéine de surface qui est antigéniquement stable et exprimée par pratiquement toutes les souches de *Haemophilus influenzae*¹⁴. L'utilisation de l'anatoxine tétanique pour la conjugaison du sérotype 18C et de l'anatoxine diphtérique pour le sérotype 19F a été faite pour augmenter l'amplitude et la qualité de la réponse immunitaire. Par rapport au VPC-7, le VPC-10 contient 3 polysaccharides pneumococciques supplémentaires : 1, 5 et 7F. Le VPC-10 contient du phosphate d'aluminium à titre d'adjuvant.

Le VPC-13 est un produit dérivé du PCV-7 qui utilise la même protéine de conjugaison, la CRM₁₉₇, un mutant atoxique de l'anatoxine diphtérique¹⁵. Par rapport au VPC-7, le VPC-13 contient 6 polysaccharides pneumococciques supplémentaires : 1, 3, 5, 6A, 7F et 19 A (tableau 2). Le VPC-13 contient du phosphate d'aluminium à titre d'adjuvant.

Tableau 2. Composition des vaccins pneumococciques conjugués homologués au Canada

| Vaccin | Polysaccharides pneumococciques | Protéines de conjugaison |
|--|--|--|
| VPC-7 Prevnar® (Pfizer) | 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F | CRM ₁₉₇ |
| VPC-10 Synflorix® (GlaxoSmithKline) | 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F | Protéine D Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique |
| VPC-13 Prevar13® (Pfizer) | 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F | CRM ₁₉₇ |

3.2. IMMUNOGÉNÉICITÉ

Les critères immunologiques qui sont utilisés pour l'homologation des nouveaux vaccins pneumococciques conjugués sont les suivants : (i) l'atteinte d'un seuil d'anticorps IgG spécifiques (mesurés par ELISA) chez une grande proportion des vaccinés et pour l'ensemble des sérotypes inclus dans le vaccin à la suite de l'administration d'une série primaire de 3 doses; (ii) une réponse immunitaire qualifiée de non inférieure par rapport à celle induite par le VPC-7 en ce qui concerne les sérotypes communs; (iii) l'induction d'anticorps fonctionnels (mesurés par l'activité opsonophagocytaire in vitro); (iv) la mise en évidence d'une mémoire immunitaire à la suite de l'administration d'une dose de rappel. Il est à remarquer que la méthode utilisée pour doser les anticorps n'est pas la même pour les deux compagnies qui produisent respectivement le VPC-10 et le VPC-13 et des valeurs différentes sont proposées pour définir la séroprotection. GSK a présenté des données qui soutiennent l'hypothèse suivant laquelle un titre IgG de 0,20 µg/mL est équivalent au titre de 0,35 µg/mL mesuré par la compagnie qui produit le VPC-7 et qui est proposé par l'Organisation mondiale de la Santé comme valeur de référence pour l'homologation des

vaccins pneumococciques conjugués¹⁶. Par contre, Pfizer a utilisé le seuil traditionnel de 0,35 µg/mL pour définir la séroprotection conférée par le VPC-13. Le titre OPA semble un meilleur marqueur de la protection que le dosage des IgG par la méthode ELISA¹⁷. Toutefois, cette méthode de mesure n'est pas encore bien standardisée et les comparaisons entre essais, entre sérotypes et entre vaccins doivent être faites avec prudence.

Dans les essais randomisés et non randomisés de phase III, le VPC-10 a démontré sa non-infériorité par rapport au VPC-7 pour ce qui est de l'atteinte du seuil de séroprotection pour antigènes communs (0,20 µg/mL), ainsi que l'atteinte de ce même seuil chez plus de 90 % des vaccinés pour les trois sérotypes additionnels (mesure après 3 doses primaires), l'induction d'anticorps fonctionnels et d'une mémoire immunitaire. Il est à noter que les concentrations en anticorps obtenues après 3 doses primaires sont généralement plus faibles avec le VPC-10 qu'avec le VPC-7, les différences étant plus marquées avec les mesures ELISA qu'avec les mesures OPA et les différences étant moindres après la dose de rappel (essais 001, 003 et 011).

Des anticorps dirigés contre les sérotypes apparentés 6A et 19A ont été détectés après l'administration du VPC-10, avec une activité fonctionnelle comparable à celle observée avec le VPC-7 pour le 6A et une activité fonctionnelle plus élevée pour le 19A. Une réponse immunitaire a également été détectée pour la protéine D avec le VPC-10, mais à ce jour, aucun seuil de référence ou de protection n'a été proposé pour ce paramètre.

Dans un essai (002), un calendrier comportant 3 doses de VPC-10 (2, 4, 11 mois) a été comparé à un calendrier comportant 4 doses (2, 3, 4, 11 mois). De façon générale, les titres mesurés après la série primaire sont plus faibles avec 2 doses qu'avec 3 doses. La proportion de sujets atteignant le seuil de référence (0,20 µg/mL) était d'au moins 93 % avec 2 doses contre 96 % avec 3 doses pour 9 des 10 sérotypes. Une différence plus importante a été constatée pour le sérotype 6B (56 % avec 2 doses contre 63 % avec 3 doses). En ce qui concerne l'activité opsonophagocytaire, des titres ≥ 8 ont été obtenus chez au moins 83 % des vaccinés avec 2 doses et au moins 91 % des vaccinés avec 3 doses pour 8 des 10 sérotypes inclus dans le vaccin. Des réponses moindres ont été constatées pour le sérotype 1 (61 % avec 2 doses contre 63 % avec 3 doses) et 6B (75 % avec 2 doses contre 89 % avec 3 doses). La persistance des anticorps a été mesurée à l'âge de 11 mois, avant l'administration de la dose de rappel. De façon générale, on observe une diminution du titre d'anticorps dans les deux groupes et la proportion de sujets qui conservent des titres supérieurs à la valeur de référence est plus faible avec 2 doses qu'avec 3 doses pour la primovaccination. Après la dose de rappel, une forte réponse est observée pour tous les antigènes et les différences entre les groupes ont tendance à s'atténuer en ce qui concerne l'atteinte des seuils bien que de petites différences persistent en ce qui concerne les GMC et les GMT.

Dans un autre essai (011), les titres d'anticorps ont été mesurés deux mois (âge de 6 mois) après l'administration de 2 doses (respectivement à l'âge de 2 mois et 4 mois) de VPC-7 ou VPC-10. De façon générale, les réponses ont été du même ordre avec les deux vaccins pour les antigènes communs avec des différences un peu plus marquées et en faveur du VPC-10 pour l'activité opsonophagocytaire (sérotypes 6B, 19F 23F), alors que moins de sujets

avaient une réponse faible contre le sérotype 18C avec le VPC-7 qu'avec le VPC-10. La réponse opsonophagocytaire au sérotype 1 a été faible avec 2 doses de VPC-10, contrairement à la réponse mesurée par ELISA. Pour les sérotypes 5 et 7F, la réponse à deux doses de VPC-10 a été excellente pour les deux marqueurs. La réponse opsonophagocytaire croisée a été meilleure avec le VPC-10 qu'avec le VPC-7 contre les sérotypes 6A et 19A et pour ce dernier, pratiquement aucune activité n'était mesurée pour le V6, bien que seulement 5 % des sujets répondaient à 2 doses de VPC-10 (de bien meilleures réponses croisées contre le 19A avaient toutefois été observées avec le VPC-10 dans l'essai 002).

Une étude ouverte a mesuré la réponse immunitaire après une dose de rappel de VPC-10 administrée à l'âge de 12-18 mois chez des enfants ayant reçu 3 doses de VPC-7 pour leur primovaccination (essai 007). Pour les 7 sérotypes inclus dans le VPC-7, la dose de rappel avec le VPC-10 a induit des anticorps ELISA $\geq 0,2$ ug/mL chez au moins 97 % des sujets et des titres OPA ≥ 8 chez 95 % des sujets. En ce qui concerne les sérotypes additionnels, des réponses dépassant le seuil ont été constatées chez au moins 85 % des sujets pour la mesure ELISA et chez 31 %-99 % des sujets pour les sérotypes additionnels.

Il n'existe pas d'étude d'immunogénicité lors d'une vaccination simultanée avec le VPC-10 et le Pentacel®. Toutefois, les résultats présentés pour une vaccination simultanée avec les Infanrix-hexa® et Infanrix-penta® K sont rassurants. Il en est de même pour l'administration simultanée du VPC-10 avec un vaccin antiméningococcique conjugué C-CRM₁₉₇ et avec le Priorix-Tetra® (RROV).

Le VPC-13 a été comparé au VPC-7 dans deux études pivots en suivant des calendriers de vaccination comportant 3 + 1 doses (essais 004 et 006). Un mois après l'immunisation primaire (3 doses), la non-infériorité du VPC-13 par rapport au VPC-7 en ce qui concerne la proportion de vaccinés atteignant le seuil de séroprotection ELISA (0,35µg/ml) pour tous les sérotypes sauf le 6A (essais 004 et 006) et le 9V (étude 004). En ce qui concerne les nouveaux sérotypes, 90 % des sujets ou plus ont atteint le seuil. En ce qui concerne les concentrations en IgG, les moyennes géométriques obtenues après la primovaccination étaient en général plus faibles avec le VPC-13 qu'avec les VPC-7. La dose de rappel induit une bonne réponse immunitaire pour l'ensemble des sérotypes, à l'exception du sérotype 3 pour lequel les concentrations étaient inférieures après la dose de rappel qu'après la primovaccination. Les données concernant les mesures OPA témoignent également de la bonne capacité du VPC-13 à induire des anticorps fonctionnels pour l'ensemble des sérotypes et plus de 90 % des individus atteignent un titre ≥ 8 après la primovaccination avec 3 doses, bien que les moyennes géométriques restent plus faibles qu'avec le VPC-7 pour les sérotypes communs.

Des calendriers comportant 2 + 1 doses de VPC-13 ont été testés dans une série d'essais. De façon générale, la proportion d'individus atteignant le seuil de séroprotection est plus faible après 2 doses que 3 doses primaires et il en était de même pour les concentrations en IgG. Après la dose de rappel, les différences entre les calendriers 2 + 1 et 3 + 1 s'atténuent ou même disparaissent. Dans l'essai 007 réalisé au Royaume-Uni, les réponses OPA après

la dose de rappel donnée à 12 mois étaient comparables en ce qui concerne les 7 antigènes communs.

Chez des enfants non vaccinés âgés de 7 à 11 mois, il faut donner 3 doses de VPC-13 pour obtenir des concentrations en anticorps comparables à une primovaccination avec 3 doses et il faut 2 doses pour ceux âgés entre 12 et 24 mois et 1 seule dose après cet âge (essai 3002). Fait intéressant, les titres OPA après une dose de rappel de VPC-13 étaient équivalents chez des enfants qui avaient reçu 3 doses de VPC-7 ou 3 doses de VPC-13 pour la primovaccination.

Les résultats portant sur l'administration simultanée du VPC-13 avec d'autres vaccins pédiatriques est globalement rassurante, particulièrement en ce qui concerne la co-administration avec le Pentacel® et les vaccins viraux RRO et varicelle^{15, 18}. Des interférences peuvent se produire lors de l'administration simultanée ou séquentielle de vaccins conjugués¹⁹. Dans une étude d'immunogénicité, l'administration simultanée du PCV-13 avec un vaccin méningococcique conjugué monovalent C utilisant la protéine CRM₁₉₇, une diminution des titres en anticorps bactéricides contre le méningocoque de type C a été observée par rapport à une administration séquentielle²⁰. Cela pourrait se traduire par une diminution de la durée de protection contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C. Nous ne disposons pas d'étude de co-administration du PCV-13 avec un vaccin méningococcique utilisant l'anatoxine diphtérique ou tétanique.

À ce jour, nous ne disposons pas de résultats d'études d'immunogénicité comparant directement les performances du VPC-10 avec celles du VPC-13, ni d'études portant sur un calendrier mixte comportant 2 ou 3 doses de VPC-10 suivies d'une dose de rappel de VPC-13.

3.3. SÉCURITÉ

Jusqu'à présent, tous les vaccins pneumococciques conjugués ont démontrés un excellent profil de sécurité²¹. Les données fournies par les manufacturiers sur les réactions secondaires associées au VPC-10 et au VPC-13 sont tout à fait rassurantes et aucun problème sérieux n'a été identifié durant les études expérimentales et la surveillance faite lors de l'utilisation des vaccins sur le terrain.

3.4. EFFICACITÉ

À ce jour, nous ne disposons pas de résultats d'études portant sur l'efficacité clinique du VPC-10 ou par le VPC-13 pour prévenir les infections invasives, les pneumonies ou les otites. Des études sont en cours, mais les résultats ne seront pas disponibles avant un certain temps. L'efficacité clinique du VPC-7 et de plusieurs vaccins dérivés a été évaluée dans des études expérimentales et il existe de très nombreuses études publiées quant à l'impact du VPC-7 utilisé dans des programmes de vaccination avec des calendriers différents et des couvertures variables. Les hypothèses concernant l'impact probable du VPC-13 qui est un produit dérivé semblent relativement robustes. Par contre, les hypothèses concernant les effets du VPC-10 sont basées sur les résultats d'un seul essai clinique réalisé

avec un vaccin 11-valent précurseur et des études d'immunogénicité comparant les réponses entre le VPC-7 et le VPC-10, un exercice plus périlleux.

Les résultats d'un essai randomisé avec un vaccin 11-valent utilisant la protéine D et précurseur du VPC-10 ont montré une protection de 34 % (IC95 % : 21 % à 44 %) contre les épisodes d'otite moyenne, de 53 % (IC95 % : 35 % à 66 %) contre les otites causées par des souches de pneumocoque incluses dans le vaccin, de 35 % (IC95 % : 2 % à 57 %) contre les otites causées par des souches *Hi* non typables et de 60 % (IC95 % : -27 % à 88 %) pour la prévention d'un placement d'un tube de ventilation²². Une étude prospective chez des enfants ayant reçu 3 + 1 doses de VPC-10 a mis en évidence une réduction du portage des souches vaccinales et apparentées par rapport à des enfants non vaccinés²³. Comme il est admis qu'un plus faible niveau d'anticorps est suffisant pour prévenir les infections invasives que les infections muqueuses²⁴, on peut raisonnablement penser que le VPC-10 administré suivant un calendrier comportant 3 + 1 dose sera aussi efficace que le VPC-7 pour prévenir les infections invasives, les pneumonies et les otites causées par les sérotypes figurant dans le vaccin.

Une question complexe est celle de la protection clinique qui sera conférée par un calendrier comportant 2 + 1 doses de VPC-10 comme au Québec. À partir des données d'immunogénicité, on peut penser que le VPC-10 sera aussi efficace que le VPC-7 pour les infections invasives causées par les sérotypes communs. Il pourrait en être de même pour les pneumonies et les otites causées par les sérotypes communs. En ce qui concerne les otites causées par des souches *Hi* non typables, un calendrier 2 + 1 dose pourrait être moins efficace qu'un calendrier 3 + 1 doses au vu des réponses en anticorps dirigés contre la protéine D dans l'essai 002.

Une autre question est celle de la protection croisée contre le sérotype 19A conférée par le VPC-10. Le VPC-7 qui contient le sérotype 19F induit l'apparition d'anticorps dirigés contre le sérotype 19A, mais ces anticorps sont peu fonctionnels lors de mesures avec le test OPA²⁵. Par contre, un faible niveau de protection (non statistiquement significatif) a été observé contre les infections invasives dans deux études épidémiologiques^{26, 27}. Nous savons que le VPC-10 induit une meilleure réponse immunitaire que le VPC-7 contre le 19A lors de mesures avec le test OPA (essai 001). Les réponses croisées contre le 19A sont meilleures avec un calendrier comportant 3 + 1 doses que 2 + 1 doses (essai 002). Dans l'essai randomisé avec le précurseur du VPC-10, on a observé une protection (non statistiquement significative) de 67 % contre les otites causées par le 19A²². L'ensemble de ces observations nous laisse croire que l'administration du VPC-10 pourrait conférer une bonne protection croisée contre le 19A dans un calendrier comportant 3 + 1 doses, mais moindre avec un calendrier comportant 2 + 1 doses. Par contre, il n'est pas du tout certain que la protection croisée induite par le VPC-10 soit suffisante pour affecter la transmission du 19A de façon substantielle et générer une protection de groupe de haut niveau. En ce qui concerne la protection croisée contre le sérotype 6A, les réponses immunitaires induites par le VPC-10 avec des calendriers comportant 2 + 1 ou 3 + 1 doses sont rassurantes (essais 001 et 002).

Pour le VPC-13, on peut prédire, sur base des données d'immunogénicité, un excellent niveau de protection avec des calendriers comportant 3 + 1 ou 2 + 1 doses contre la plupart des sérotypes contenus dans le vaccin pour les infections invasives et, probablement, contre les pneumonies et les otites même si les niveaux d'anticorps sont sensiblement plus faibles qu'avec le VPC-7. Par contre, il existe une incertitude quant à la protection contre le sérotype 3. Certains clones bactériens appartenant au sérotype 3 se caractérisent par une capsule abondante qui pourrait contrecarrer l'action opsonisante des anticorps²⁸. Par ailleurs, la réponse immunitaire spécifique à ce sérotype est atypique. Dans plusieurs essais avec le VPC-10, on a observé une bonne réponse après l'immunisation primaire, mais l'absence d'un effet de rappel lors d'une revaccination durant la deuxième année de vie¹⁵. Ce même phénomène a été observé avec un vaccin 11-valent de GSK²⁸. On observe également une discordance entre les concentrations mesurées par ELISA et l'activité opsonophagocytaire qui est variable en fonction de la souche choisie pour réaliser le test²⁸.

Les données du tableau 1 sur la distribution des sérotypes parmi les infections invasives chez les < 5 ans en 2009 indiquent que les 3 antigènes streptococciques supplémentaires figurant dans le VPC-10 représentent 15,4 % (21/137) du total des cas, alors que les 6 antigènes supplémentaires figurant dans le VPC-13 représentent 66 % (91/137) du total. Il serait faux de déduire directement de ces chiffres l'utilité relative des deux vaccins, car il faut tenir compte de l'efficacité de chaque vaccin pour chaque sérotype, de la protection croisée, de la distribution des personnes vaccinées complètement et incomplètement dans la population, de l'immunité de groupe et du remplacement. Ces différents paramètres ne peuvent être pris en compte que dans un modèle de simulation.

4. STRATÉGIES D'IMMUNISATION ET FAISABILITÉ DE DIFFÉRENTS SCÉNARIOS

L'objectif du Programme national de santé publique au Québec est de réduire, d'ici 2012, de 60 % l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans²⁹. On peut affirmer que cet objectif a été atteint à la suite de la mise en place d'un programme de vaccination gratuite de routine des jeunes enfants comportant 2 + 1 doses de VPC-7 en 2004 et le rattrapage qui a accompagné cette mesure^{30, 31}. L'introduction du VPC-10 dans le programme régulier de vaccination en 2009 a été faite pour bonifier l'effet de ce programme en élargissant la protection contre 3 nouveaux sérotypes et en offrant une certaine protection contre les otites causées par des souches non typables de *H³*.

Le choix qui s'offre aujourd'hui au Québec est de conserver le VPC-10 ou adopter le VPC-13 suivant différentes modalités : transition sans rattrapage ou transition avec rattrapage. Un rattrapage est motivé si on veut protéger rapidement les enfants âgés entre 4 et 18 mois, voire jusqu'à 5 ans et/ou si l'on veut induire rapidement une immunité de groupe et ainsi protéger indirectement les adultes en réduisant la transmission des bactéries pathogènes à partir du réservoir pédiatrique. Une stratégie de rattrapage passif est peu dispendieuse et facile à implanter, mais a des limites : une dose de rattrapage donnée lors de la visite prévue à 18 mois ne couvrirait qu'une demi cohorte d'enfants et il n'y a plus d'autres vaccins offerts avant l'âge de 5 ans. Une vaccination opportuniste offerte lors de visites dictées pour d'autres raisons entre 18 mois et 2 ans ou même 5 ans ne permettrait probablement pas d'atteindre des taux de couverture suffisants pour générer une forte immunité de groupe. Un rattrapage actif serait possible, mais exigerait une planification soigneuse, une motivation du personnel de santé, une promotion intense auprès des parents et des ressources supplémentaires pour organiser des cliniques de vaccination spécifiques et administrer entre 64 000 doses (une cohorte) et 290 000 doses (4 cohortes) supplémentaires de vaccins dans une année (en supposant que 80 % des personnes ciblées seraient rejointes). Un tel effort aurait l'avantage de générer rapidement une immunité de groupe, ce qui serait intéressant pour contrôler l'extension du sérotype 19A. Toutefois, il est à prévoir que d'autres sérotypes se précipiteront dans la niche écologique laissée vacante et que les bénéfices de l'opération seraient partiellement érodés au bout de quelques années.

On pourrait également envisager de passer d'un programme d'immunisation de routine comportant 2 + 1 doses de VPC-10 à un programme comportant 3 + 1 doses de VPC-10 ou de VPC-13. Les coûts et avantages de tels scénarios sont évalués dans le cadre du modèle de simulation qui est présenté dans la section suivante.

Un calendrier mixte comportant 2 ou 3 doses de VPC-10 et une dose de rappel avec le VPC-13 a été évoqué comme une solution pouvant procurer, à la fois, une protection précoce contre les otites causées par *Hi* et une protection individuelle élevée contre le sérotype 19A. En effet, une seule dose de rappel de VPC-13 chez des enfants déjà vaccinés avec le VPC-7 est très immunogène pour le 19A¹⁵. On peut prédire le même type de réponse chez des enfants vaccinés avec le VPC-10 bien que nous ne disposions pas de données pour confirmer cette hypothèse. Une telle stratégie aurait l'inconvénient de ne pas offrir de protection directe contre le 19A au cours de la première année de vie, mais une protection

indirecte dans ce groupe d'âge (et dans l'ensemble de la population) pourrait être rapidement installée si un programme de rattrapage actif avec le VPC-13 est mis en place et réussit à rejoindre rapidement une grande proportion des enfants âgés entre 1 et 5 ans. Une autre possibilité serait d'envisager un calendrier mixte après quelques années d'utilisation du VPC-13 en se basant sur la dose de rappel avec ce dernier vaccin pour entretenir l'immunité de groupe. En tout état de cause, des données d'immunogénicité sur les calendriers mixtes devraient être générées avant d'aller de l'avant avec de telles propositions.

Il existe une problématique particulière dans la population inuite avec un fardeau considérable des infections respiratoires et des otites de toutes causes, et un risque particulier d'éclosion d'infection invasive et de pneumonie sévère avec le sérotype 1 (éventuellement 5). Nous ne disposons pas de données concernant les rôles respectifs de *Hi* et de *Sp* dans l'étiologie des otites aiguës dans les populations nordiques du Québec. Dans ces populations, un calendrier de vaccination mixte serait intéressant à considérer.

Comme pour tous les programmes de vaccination, les décisions devront se prendre principalement en fonction des impacts cliniques, épidémiologiques et économiques des différentes options, ainsi que de considérations opérationnelles.

5. COÛT-EFFICACITÉ DES DEUX NOUVEAUX VACCINS

Un modèle de simulation épidémiologique et économique a été développé à partir de travaux antérieurs^{4, 32}. L'objectif était de comparer les coûts et les avantages de programmes de vaccination comportant 2 + 1 ou 3 + 1 doses de VPC-10 ou de VPC-13 dans un contexte d'utilisation du VPC-7 au Québec. Le modèle tient compte des données de couverture vaccinale disponibles au Québec, des données de surveillance épidémiologique concernant les infections invasives et des résultats des analyses des bases de données provinciales sur la fréquence des hospitalisations pour pneumonie et des consultations médicales pour otite. Des hypothèses sur l'efficacité des vaccins contre les différents sérotypes causant les infections invasives et les otites ont été élaborées à partir des données d'immunogénicité concernant le VPC-10 et le VPC-13. Des prédictions ont été faites quant à l'immunité de groupe qui pourrait être générée par différents programmes ainsi que sur le remplacement partiel qui pourrait survenir.

Un scénario de base a été élaboré et des analyses de sensibilité univariées et multivariées ont été réalisées. Toutes les hypothèses figurant dans le modèle ont été validées par des experts et les membres du Groupe de travail du CIQ sur le pneumocoque.

Dans tous les scénarios, les nouveaux vaccins procurent plus d'avantages sanitaires que le VPC-7. Dans le scénario de base, un programme comportant 2 + 1 doses de VPC-13 préviendrait chaque année 90 cas d'infection invasive de plus qu'un programme comportant 2 + 1 doses de VPC-10, incluant la protection indirecte conférée aux adultes. Cela se traduit par 14 décès évités et la prévention d'un cas de séquelle de méningite. Par contre, le programme utilisant le VPC-10 préviendrait environ 1 600 épisodes d'otite et 155 placements de tube par année, par rapport à un programme utilisant le VPC-13. Au total, le programme utilisant le VPC-13 est celui qui procure le plus d'avantages sanitaires en termes d'années de vie gagnées et d'années de vie ajustées pour la qualité, tout en minimisant le coût résiduel de la maladie pour le système de santé et la société.

À prix égal, un programme utilisant 2 + 1 doses de VPC-13 est dominant par rapport à un autre utilisant 2 + 1 doses de VPC-10, tant pour la société que pour le système de santé. Des analyses de sensibilité ont été faites pour estimer quel devrait être le différentiel de prix entre les deux vaccins pour que le VPC-10 devienne une option plus intéressante en termes d'indice coût-efficacité marginal. Le critère de 40 000 \$ par année de vie gagnée et ajustée pour la qualité a été retenu comme seuil d'acceptabilité. Pour le système de santé, ce seuil est atteint lorsque le coût du VPC-10 est de 25 \$ ou plus inférieur à celui du VPC-13. Dans une perspective sociétale incluant les bénéfices indirects (gain de productivité), il faudrait que le coût du VPC-10 soit 35 \$ inférieur à celui du VPC-13 pour que le premier vaccin devienne l'option la plus coût-efficace. Il est à noter que ces prédictions ont été faites à partir des données épidémiologiques concernant l'incidence des infections invasives au Québec observées en 2007 et 2008.

Des programmes comportant 3 + 1 doses de vaccin plutôt que 2 + 1 doses procurent plus d'avantages sanitaires, mais les gains sont faibles par rapport au coût excédentaire, tant pour le VPC-10 que pour le VPC-13. Au total, ces options ne sont pas intéressantes tant dans la perspective du système de santé que pour la société.

Les analyses de sensibilités confirment que les résultats sont assez robustes aux variations de la plupart des paramètres épidémiologiques et économiques inclus dans le modèle. D'une façon générale, l'hypothèse d'un effet d'immunité de groupe concernant les otites favorise le VPC-10 et l'augmentation d'un effet d'immunité de groupe concernant les infections invasives (ou une diminution du remplacement) favorise le VPC-13. L'existence ou l'inexistence d'une efficacité du VPC-13 pour le sérotype 3 n'affecte que peu les résultats. Par contre, une variation de la protection croisée conférée par le VPC-10 contre le sérotype 19A influence les résultats de façon substantielle.

L'ensemble des résultats de l'analyse économique doit être pris avec prudence vu le grand nombre d'hypothèses concernant la distribution des pathogènes causant les infections invasives, les pneumonies et les otites, ainsi que l'ampleur des effets indirects induits par les programmes de vaccination et le phénomène de remplacement qui devrait inévitablement survenir.

Une analyse économique complémentaire a été réalisée, afin d'estimer quels seraient les bénéfices sanitaires et les coûts associés à un programme de rattrapage avec le PCV-13 des enfants âgés entre 1 et 4 ans au Québec, c'est-à-dire ceux qui ne pourront bénéficier de ce vaccin dans le cadre de l'immunisation de routine.

Pour effectuer une simulation, nous avons supposé que chaque cohorte comportait environ 80 000 individus. L'incidence des infections invasives causées par les 6 sérotypes inclus dans le VPC-13, mais non dans le VPC-7 est basée sur les données de surveillance des laboratoires colligées par le Laboratoire de santé publique du Québec (Lefèbvre B., communication écrite). Ainsi, on a comptabilisé 118 cas chez des enfants âgés entre 1 et 4 ans durant les années 2008-2009, incluant 2 cas de sérotype 1, 13 cas de sérotype 3, 2 cas de sérotype 6A, 16 cas de sérotype F et 85 cas de sérotype 19A. Le taux de létalité est basé sur les données du fichier des maladies à déclaration obligatoire pour les années 2000-2009 (6/1000 chez les enfants âgés entre 1 et 4 ans). La proportion de méningites parmi les IIP est fixée à 8 % en fonction de la distribution observée chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Québec en 2005-2008 (fichier MADO). Le taux de séquelles chez les survivants de méningite à pneumocoque est de 32 % en fonction d'une méta-analyse récente³³. La perte de qualité de vie associée aux séquelles de méningite est censée être de 20 % en moyenne³⁴. Les espérances de vie ajustées ou non pour la qualité et actualisées au taux de 3 % par an sont basées sur les statistiques démographiques canadiennes (30,0 ans et 31,5 ans respectivement).

Nous avons supposé que le rattrapage se ferait de manière passive à l'occasion de visites de contrôle de routine ou de consultations médicales pour des problèmes bénins. Les taux de couverture qui seraient atteints sont basés sur l'opinion d'experts : 80 % entre 12 et 23 mois et respectivement 70 %, 60 % et 50 % pour les enfants âgés de 2, 3 et 4 ans. Les

vaccins sont administrés au milieu de l'année, en moyenne. Le prix d'achat du vaccin est fixé à 70 \$ par dose et le coût d'administration est de 13 \$ par dose pour le système de santé et de 12 \$ pour les familles³⁴. Il n'a pas été tenu compte des coûts associés au traitement des malades dans l'analyse, car ils sont minimes comparés à ceux du programme de vaccination.

La protection conférée par une dose de VPC-13 est censée être de 70 % pour les infections invasives causées par les sérotypes 1, 3, 5 et 7F en fonction des résultats de l'étude cas-témoin au Québec²⁷. Pour les sérotypes 6A et 19A, la protection a été fixée à 90 % en supposant qu'un *priming* immunologique serait procuré par une immunisation primaire avec les sérotypes 6B et 19F. Aucune perte d'efficacité avec le temps n'est prise en compte et la protection se termine au cinquième anniversaire, les infections invasives chez les enfants sans facteur de risque étant rares après cet âge. L'analyse ne tient compte que des bénéfices sanitaires associés aux infections invasives, ce qui constitue la principale justification d'un rattrapage.

Les résultats des analyses sont présentés dans le tableau 3. La cohorte des enfants âgés d'un an est celle qui bénéficierait le plus d'un rattrapage, mais les bénéfices restent très modestes en termes de décès et de prévention de séquelles. Les bénéfices sanitaires diminuent rapidement pour les cohortes plus âgées. Les coûts d'un rattrapage sont substantiels, surtout pour le système de santé. Ainsi, un rattrapage des enfants de moins de 2 ans entraînerait des dépenses de plus de 5 millions pour le système de santé et un rattrapage jusqu'à 5 ans coûterait plus de 17 millions.

Les ratios coût-efficacité dans une perspective sociétale ne sont pas favorables. Chez les enfants les plus jeunes, chaque décès évité coûterait 18 millions de dollars et le coût marginal moyen par année de vie de pleine qualité gagnée serait de 346 000 \$, ce qui est bien supérieur à la limite généralement admise de 40 000 \$ (PIB par habitant au Canada).

Dans cette analyse, il n'a pas été tenu compte des effets potentiels indirects d'un rattrapage. Toutefois, pour espérer obtenir un effet de protection de groupe, il faudrait certainement cibler plusieurs cohortes et étendre le rattrapage jusqu'à l'âge de 4 ans, comme ce fut le cas lors de l'introduction du VPC-7 en 2004.

Tableau 3. Bénéfices sanitaires, coûts et ratio coût-efficacité d'un rattrapage sur un an avec le PCV-13 dans différents groupes d'âge

| | Groupes d'âge | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | 1 an | 2 ans | 3 ans | 4 ans |
| Bénéfices du rattrapage | | | | |
| Cas prévenus | 48,2 | 25,6 | 10,1 | 3,9 |
| Décès prévenus | 0,3 | 0,2 | 0,1 | 0,0 |
| Séquelles évitées | 1,2 | 0,7 | 0,3 | 0,1 |
| Années de vie gagnées | 11 | 5 | 2 | 1 |
| Années de vie gagnées ajustées pour la qualité | 18 | 9 | 3 | 1 |
| | | | | |
| Coût du rattrapage | | | | |
| Système de santé | 5 312 000 \$ | 4 648 000 \$ | 3 984 000 \$ | 3 320 000 \$ |
| Familles | 768 000 \$ | 672 000 \$ | 576 000 \$ | 480 000 \$ |
| Sociétal | 6 080 000 \$ | 5 320 000 \$ | 4 560 000 \$ | 3 800 000 \$ |
| | | | | |
| Ratio coût-efficacité sociétal | | | | |
| \$/cas prévenu | 126 026 \$ | 208 105 \$ | 451 306 \$ | 984 775 \$ |
| \$/décès prévenu | 18 003 719 \$ | 34 684 191 \$ | 75 217 736 \$ | 164 129 144 \$ |
| \$/année de vie gagnée | 571 547 \$ | 1 101 085 \$ | 2 387 865 \$ | 5 210 449 \$ |
| \$/année de vie gagnée ajustée pour la qualité | 346 606 \$ | 623 816 \$ | 1 352 837 \$ | 2 951 963 \$ |

6. ÉVALUATION DU PROGRAMME

Au Québec, un plan d'évaluation exhaustif du programme de vaccination contre le pneumocoque a été mis en place, incluant le monitoring de la couverture vaccinale et la surveillance des infections invasives, des pneumonies acquises dans la communauté et des otites³⁰. Une étude cas-témoin portant sur l'efficacité clinique des vaccins est en cours²⁷ et devrait être poursuivie jusqu'en 2014. Une autre étude est en cours sur les otites et les infections respiratoires dans la région 17 qui est principalement habitée par une population inuite. Ce programme de surveillance et d'évaluation est soutenu par un financement octroyé par le MSSS et étalé sur dix ans, ainsi que par des financements octroyés par des compagnies pharmaceutiques pour des études spécifiques. Les résultats des études réalisées au Québec ont eu un retentissement mondial et il serait indispensable de maintenir en place les équipes et d'assurer la continuité de leurs travaux par un financement adéquat. Les résultats des études qui seront réalisées dans les prochaines années au Québec à partir des données de surveillance et des bases de données administratives devraient fournir des informations importantes concernant l'impact d'un programme d'immunisation comportant 2 + 1 doses de VPV-10 ou de VPC-13.

7. AUTRES CONSIDÉRATIONS

En 2009, la transition du VPC-7 au VPC-10 s'est faite sans heurt ni polémique. Il devrait en être de même advenant une transition du VPC-10 au VPC-13. Une bonne information peut convaincre les professionnels de la santé et les parents des choix qui sont faits pour optimiser la santé des enfants tout en respectant des contraintes budgétaires qui imposent des programmes d'immunisation conservant des critères coût-efficacité acceptables.

À l'heure actuelle, deux provinces canadiennes utilisent le VPC-10 suivant un calendrier 2 + 1 doses au Québec et 3 + 1 doses en Ontario. Les autres provinces ont conservé le VPC-7 (ou ont déjà migré vers le VPC-13) avec un calendrier 2 + 1 doses en Colombie-Britannique et un calendrier 3 + 1 doses ailleurs. Il n'est pas impossible que d'autres provinces soient tentées par un calendrier 2 + 1 doses, surtout si le VPC-13 est choisi.

L'introduction du VPC-7 aux États-Unis a été suivie par une période de pénurie dans l'approvisionnement en vaccins. Il serait important de s'assurer qu'une telle histoire ne se renouvelle pas avec un nouveau vaccin.

8. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Les deux nouveaux vaccins pneumococciques semblent supérieurs au VPC-7 en termes d'impact sur la santé. Les principales forces et faiblesses du VPC-10 et du VPC-13 sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4. Forces et faiblesses du VPC-10 et du VPC-13

| VPC-10 | VPC-13 |
|--|---|
| Forces | Forces |
| Technologie novatrice utilisant une protéine de conjugaison active | Technologie éprouvée utilisant la même protéine de conjugaison que pour le VPC-7 |
| Forte probabilité de protection directe contre les sérotypes 1, 5 et 7F | Forte probabilité de protection directe contre les sérotypes 1, 5, 6A, 7F et 19A |
| Probabilité élevée de protection croisée contre le sérotype 6A | Probabilité élevée de contrôle du sérotype 19A au niveau populationnel |
| Protection partielle contre les infections muqueuses, otites principalement, causées par des souches <i>Hi</i> non typables surtout avec un calendrier comportant 3 + 1 dose | Impact élevé contre les infections invasives et non invasives les plus graves et donnant le plus de complications |
| Sécurité élevée | Sécurité élevée |
| Impact potentiel sur la consommation de services de première ligne et les prescriptions d'antibiotiques | |
| | Extrapolations relativement robustes quant aux effets indirects à partir de l'expérience avec le VPC-7 |
| Probabilité élevée de prix unitaire plus faible que le VPC-13 | |
| Faiblesses | Faiblesses |
| Technologie novatrice peu testée sur le terrain | |
| Absence de protection directe contre le sérotype 19A et niveau de protection indirecte incertain | Incertitude quant au niveau de protection contre le sérotype 3 |
| Protection incertaine contre les infections muqueuses causées par des souches <i>Hi</i> non typables avec un calendrier 2 + 1 dose | Probabilité élevée de prix unitaire plus élevé que le VPC-10 |
| Extrapolations difficiles quant aux effets indirects à partir de l'expérience avec le VPC-7 | Impact potentiel moindre sur la consommation de services de première ligne et les prescriptions d'antibiotiques |
| Impact moindre contre les infections invasives et non invasives les plus graves et donnant le plus de complications | |
| Incertitude quant à l'effet sur les pneumonies non bactériémiques | Incertitude quant à l'effet sur les pneumonies non bactériémiques |

Dans le contexte épidémiologique qui prévaut aujourd'hui au Québec, le VPC-13 offre des avantages en termes de prévention des infections invasives, des séquelles de méningite et de décès. Il existe également plus d'incertitude quant à l'impact potentiel du VPC-10 que celui du VPC-13. Comme toujours, le choix d'un vaccin plutôt qu'un autre doit être conditionné par des considérations sanitaires, mais également économiques. Il est à prévoir que le coût unitaire du VPC-10 dans un contexte d'appel d'offre soit plus intéressant que celui du VPC-13. Les analyses que nous avons réalisées indiquent que le différentiel de prix devrait être considérable pour que le VPC-13 devienne une option déraisonnable d'un point de vue économique.

Advenant le choix du VPC-13, on pourrait envisager un programme de rattrapage pour les enfants âgés de plus de 12 mois lors de la transition (ceux ayant déjà reçu 2 + 1 ou 3 + 1 doses de VPC-10). Une telle recommandation a été émise par le Comité consultatif national sur l'immunisation comme cela a été le cas aux États-Unis. Les analyses réalisées pour le Québec indiquent que le coût d'un rattrapage serait non négligeable pour des bénéfices maigres en termes de prévention des infections invasives et que les indices coût-efficacité sont défavorables pour tous les groupes d'âge. Un rattrapage restreint aux enfants qui présentent un risque élevé d'infection invasive du fait d'une condition médicale n'a pas été étudié et cette option pourrait être considérée, car très faisable et d'un coût limité. Advenant un tel choix, il conviendrait d'offrir une dose de rappel à tous les jeunes jusqu'à 17 ans qui présentent un risque accru d'infection invasive à pneumocoque du fait d'une condition médicale prédisposante.

Quel que soit le choix final du vaccin, les recommandations générales sur l'utilisation des vaccins pneumococciques qui figurent dans le Protocole d'immunisation du Québec ne devraient pas être modifiées. Dans le même ordre d'idée, les activités de surveillance et d'évaluation de programme en cours au Québec devraient être poursuivies et bonifiées sachant qu'il n'existe aucune donnée sur l'efficacité clinique des nouveaux vaccins. De nouvelles données pourraient entraîner une modification du présent avis.

9. RÉFÉRENCES

- 1 Comité sur l'immunisation du Québec. Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué - Édition révisée. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2005, 40 p.
- 2 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec: ministère de la Santé et des Services sociaux, 2009, 447 p.
- 3 De Wals, P., Boulianne, N., Deceuninck, G., Déry, P., Guay, M., Petit, G., *et al.* Évaluation de la pertinence d'un nouveau vaccin antipneumococcique conjugué au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2009, 31 p.
- 4 De Wals, P., Black, S., Borrow, R., et Pearce, D. Modeling the impact of a new vaccine on pneumococcal and nontypable *Haemophilus influenzae* diseases: a new simulation model. *Clin Ther.* 2009;31(10):2152-69.
- 5 Erickson, L. J., De Wals, P., et Farand, L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine.* 2005;23(19):2470-6.
- 6 De Wals, P., Robin, E., Fortin, E., Thibeault, R., Ouakki, M., et Douville-Fradet, M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(11):963-8.
- 7 De Wals, P., Carbon, M., Sévin, É., Deceuninck, G., et Ouakki, M. Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Ped Inf Dis J.* 2009;28(9):e271-e5.
- 8 Block, S. L., Hedrick, J., Harrison, C. J., Tyler, R., Smith, A., Findlay, R., *et al.* Community-wide vaccination with the heptavalent pneumococcal conjugate significantly alters the microbiology of acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):829-33.
- 9 Pichichero, M. E., et Casey, J. R. Evolving microbiology and molecular epidemiology of acute otitis media in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(10 Suppl):S12-6.
- 10 Grubb, M. S., et Spaugh, D. C. Microbiology of acute otitis media, Puget Sound region, 2005-2009. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(8):727-30.
- 11 Rodgers, G. L., Arguedas, A., Cohen, R., et Dagan, R. Global serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates causing otitis media in children: potential implications for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2009;27(29):3802-10.
- 12 Forgie, S., Zhanel, G., et Robinson, J. Management of acute otitis media. *Paediatr Child Health.* 2009;14(7):457-64.
- 13 Vergison, A., Dagan, R., Arguedas, A., Bonhoeffer, J., Cohen, R., Dhooge, I., *et al.* Otitis media and its consequences: beyond the earache. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(3):195-203.

- 14 Forsgren, A., Riesbeck, K., et Janson, H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable *H. influenzae* antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2008;46(5):726-31.
- 15 Wyeth Canada. Prevnar® 13. Monographie clinique [En ligne]. <http://www.wyeth.ca/fr>.
- 16 World Health Organisation. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Annex 2. *World Health Org Tech Rep Ser*. 2005;927:64-98.
- 17 Schuerman, L., Prymula, R., Henckaerts, I., et Poolman, J. ELISA IgG concentrations and opsonophagocytic activity following pneumococcal protein D conjugate vaccination and relationship to efficacy against acute otitis media. *Vaccine*. 2007;25(11):1962-8.
- 18 GlaxoSmithKline. Synflorix™. Product Monograph [En ligne]. http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Synflorix_PM_20090505_EN.pdf.
- 19 Dagan, R., Poolman, J., et Siegrist, C. A. Glycoconjugate vaccines and immune interference: A review. *Vaccine*. 2010;28(34):5513-23.
- 20 Diez Domingo, J., Gurtman, A., Bernaola, E., *et al.* Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccinations in Spain. Poster presentation. 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Disease, Brussels, Belgium, 2009.
- 21 Destefano, F., Pfeifer, D., et Nohynek, H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):373-80.
- 22 Prymula, R., Peeters, P., Chrobok, V., Kriz, P., Novakoya, E., Kaliskova, E., *et al.* Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006;4(367):740-8.
- 23 Prymula, R., Hanovcova, I., Splino, M., *et al.* Effects on serotype 6B and 6A nasopharyngeal carriage following immunization with 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD - CV). Poster presentation. 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, France, 2010.
- 24 Jokinen, J. T., Ahman, H., Kilpi, T. M., Makela, P. H., et Kayhty, M. H. Concentration of antipneumococcal antibodies as a serological correlate of protection: an application to acute otitis media. *J Infect Dis*. 2004;190(3):545-50.
- 25 Hausdorff, W. P., Hoet, B., et Schuerman, L. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? *BMC Pediatr*. 2010;10:4 (Review).
- 26 Whitney, C. G., Pilishvili, T., Farley, M. M., Schaffner, W., Craig, A. S., Lynfield, R., *et al.* Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495-502.

- 27 Deceuninck, G., De Wals, P., Boulianne, N., et De Serres, G. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine Using a 2+1 Infant Schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(6):546-9.
- 28 Poolman, J., Kriz, P., Feron, C., Di-Paolo, E., Henckaerts, I., Miseur, A., *et al.* Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccine.* 2009;27(24):3213-22.
- 29 Ministère de la Santé et des Services sociaux. Programme national de santé publique 2003-2012. Québec: Direction de la communication du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2003, 133 p.
- 30 Boulianne, N., De Wals, P., Deceuninck, G., Douville-Fradet, M., Fortin, E., Jetté, L., *et al.* Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7), au Québec, Canada. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2007, 48 p.
- 31 De Wals, P., Jetté, L., Sévin, É., Ouakki, M., Boulianne, N., Douville-Fradet, M., *et al.* Changes in the epidemiology of invasive pneumococcal disease (IPD) following implementation of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) program in Quebec, Canada. Poster presentation. 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 25-28, 2008.
- 32 De Wals, P., Petit, G., Erickson, L. J., Guay, M., Tam, T., Law, B., *et al.* Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine.* 2003;21:3757-64.
- 33 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.
- 34 Poirier, B., De Wals, P., Petit, G., Erickson, L. J., et Pepin, J. Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2009;27(50):7105-9.

