



## Contents

- 129 Pneumococcal vaccines  
WHO position paper – 2012

## Sommaire

- 129 Vaccins antipneumococciques  
Note de synthèse de l'OMS –  
2012

## Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide.

The papers have been reviewed by external experts and WHO staff, and are reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). The position papers are designed to be used mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine manufacturers, the medical community, the scientific media and the public.

The current document replaces the 2007 position paper on 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Incorporating the most recent developments in the field of pneumococcal vaccines this position paper focuses on the currently available 10-valent and 13-valent conjugate vaccines and their introduction and use in national immunization programmes. It also deals with the 23-valent polysaccharide vaccine, though in less detail than provided in the April 2008 position paper which remains valid.

Recommendations on the use of pneumococcal vaccines were discussed by SAGE at its meetings in November 2006 (conjugate vaccine) and April 2008 (polysaccharide vaccine) and most recently in November 2011. Evidence presented at these meetings can be

## Vaccins antipneumococciques Note de synthèse de l'OMS – 2012

Conformément à son mandat qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie régulièrement des notes de synthèse actualisées relatives à des vaccins et des associations vaccinales contre les maladies qui ont un impact sur la santé publique au niveau international. Ces notes concernent principalement l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations générales essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS sur l'utilisation de ces derniers dans l'ensemble du monde.

Ces notes sont examinées par des spécialistes extérieurs et des membres du personnel de l'OMS et sont également passées en revue par le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Elles sont principalement élaborées à l'intention des responsables nationaux de la santé publique et des directeurs des programmes de vaccination. Elles peuvent aussi intéresser les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le public.

La présente note de synthèse remplace celle de 2007 qui portait sur le vaccin antipneumococciques conjugué heptavalent. Elle fait le point des derniers progrès accomplis dans le domaine des vaccins antipneumococciques en s'attachant notamment aux vaccins conjugués 10-valent et 13-valent actuels et à leur introduction et utilisation dans les programmes de vaccination nationaux. Elle traite aussi du vaccin polysaccharidique 23-valent, mais plus succinctement que la note de synthèse d'avril 2008, qui reste valable.

Les recommandations relatives à l'utilisation des vaccins antipneumococciques ont été étudiées par le SAGE lors de ses réunions de novembre 2006 (vaccin conjugué) et d'avril 2008 (vaccin polysaccharidique) et tout dernièrement en novembre 2011. Les éléments d'appréciation présentés lors de ces réunions peuvent

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

04.2012  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

accessed at <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Epidemiology

Pneumococcal infections include serious diseases such as meningitis, bacteraemia, and pneumonia, as well as milder but more common illnesses, such as sinusitis and otitis media. The causative agent, *Streptococcus pneumoniae*, frequently colonizes the human nasopharynx, and is transmitted mainly through respiratory droplets. Infants and young children are thought to be the main reservoir of this agent with cross-sectional point prevalences of nasopharyngeal carriage ranging from 27% in developed to 85% in developing countries.

*S. pneumoniae* includes >90 serotypes. The distribution of serotypes that cause disease varies by age, disease syndrome, disease severity, geographic region, and over time. Prior to introduction of pneumococcal conjugate vaccines, 6–11 serotypes accounted for ≥70% of all invasive pneumococcal disease (IPD) occurring in children worldwide.<sup>1</sup> IPD is commonly defined as morbidity associated with the isolation of pneumococci from a normally sterile body site, such as the blood stream, or those secondary to blood stream spread, e.g. meningitis or septic arthritis; it does not include sites such as the middle ear which are infected by contiguous spread from the nasopharynx.

Most illnesses are sporadic. Outbreaks of pneumococcal disease are uncommon, but may occur in closed populations, such as nursing homes, childcare centres, or other institutions. However, large outbreaks of meningitis caused by serotype 1 have been reported from the African meningitis belt.<sup>2</sup>

Of the estimated 8.8 million global annual deaths amongst children <5 years of age in 2008, WHO estimated that 476 000 (333 000–529 000) were caused by pneumococcal infections.<sup>3</sup> Disease rates and mortality are higher in developing than in industrialized settings, with the majority of deaths occurring in Africa and Asia. Children with HIV infection are at substantially increased risk of serious pneumococcal disease.<sup>4,5</sup>

Before widespread immunization with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, the mean annual incidence of IPD in children aged <2 years was 44.4/100 000 per year

être consultés sur le site suivant: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

## Épidémiologie

Au nombre des infections à pneumocoques figurent des maladies graves telles que la méningite, les bactériémies et la pneumonie, avec aussi des affections moins graves mais plus courantes comme la sinusite et l'otite moyenne. L'agent étiologique, à savoir *Streptococcus pneumoniae*, colonise souvent le rhinopharynx chez le sujet humain et se transmet principalement par projection de gouttelettes respiratoires. On estime que le principal réservoir de cet agent infectieux est constitué par les nourrissons et les jeunes enfants, l'évaluation transversale de la prévalence ponctuelle révélant un taux de portage rhinopharyngé qui va de 27% dans les pays développés à 85% dans les pays en développement.

*S. pneumoniae* compte >90 sérotypes. La distribution des sérotypes pathogènes dépend de l'âge, du syndrome pathologique, de la gravité de la maladie, de la région géographique et varie également au cours du temps. Avant la mise en place des vaccins antipneumococciques conjugués, on dénombrait, dans l'ensemble du monde, 6 à 11 sérotypes à l'origine d'au moins 70% de toutes les pneumocoques invasives (PI) chez l'enfant.<sup>1</sup> On entend communément par pneumococcie invasive, une pathologie révélée par l'isolement de pneumocoques dans un site corporel normalement stérile, tel que le sang ou encore, consécutivement à la propagation du courant sanguin, dans d'autres sites comme c'est le cas dans la méningite ou l'arthrite septique; cette définition exclut des sites tels que l'oreille moyenne, par exemple, où l'infection se développe par propagation contiguë à partir du rhinopharynx.

Ces affections sont sporadiques, pour la plupart. Les flambées de pneumocoques sont rares mais elles peuvent éclater au sein de populations confinées, par exemple dans les établissements de soins, les crèches et autres types d'établissements. D'importantes flambées de méningite dues au sérotipe 1 ont toutefois été signalées dans la «ceinture africaine de la méningite».<sup>2</sup>

Sur le nombre total de décès survenus en 2008 chez les enfants de <5 ans dans l'ensemble du monde et qui est estimé à 8,8 millions, l'OMS évalue à 476 000 (333 000 à 529 000) ceux qui sont imputables aux infections à pneumocoques.<sup>3</sup> Les taux de morbidité et de mortalité sont plus élevés dans les régions en développement que dans celles qui sont industrialisées, la plupart des cas étant observés en Afrique et en Asie. Les enfants infectés par le VIH courent un risque sensiblement plus important de contracter une pneumococcie grave.<sup>4,5</sup>

Avant que la vaccination au moyen du vaccin conjugué heptavalent ne se répande, l'incidence annuelle moyenne de la PI chez les enfants âgés de <2 ans était de 44,4 pour 100 000 en

<sup>1</sup> Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*, 2010, 7: pii: e1000348.

<sup>2</sup> Yaro S et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43:693–700.

<sup>3</sup> Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 ([http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/Pneumo\\_hib\\_estimates/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html), accessed March 2012).

<sup>4</sup> O'Brien KL et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 2009, 374:893–902.

<sup>5</sup> Roca A et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11:1422–1431.

<sup>1</sup> Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*, 2010, 7: pii : e1000348.

<sup>2</sup> Yaro S et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 43:693-700.

<sup>3</sup> Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008 ([http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/Pneumo\\_hib\\_estimates/en/index.html](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/Pneumo_hib_estimates/en/index.html), consulté en mars 2012).

<sup>4</sup> O'Brien KL et al. Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*, 2009, 374: 893-902.

<sup>5</sup> Roca A et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Tropical Medicine and International Health*, 2006, 11: 1422-1431.

in Europe and 167/100 000 in the United States.<sup>6,7</sup> In comparison, the annual incidence of IPD in children <2 years in Africa ranged from 60/100 000 in South Africa prior to the HIV epidemic to 797/100 000 in Mozambique.<sup>5, 8, 9</sup> Some of the differences could be explained by differences in case ascertainment and surveillance sensitivity, though incidence in Africa did appear to be generally higher than in Europe or North America.

In Europe and the United States, *S. pneumoniae* is estimated to cause approximately 30%–50% of community-acquired pneumonia (CAP) requiring hospitalization in adults. In children, pneumococcal species were found in 78% and 13% of the cases respectively, among the 284 cases of lobar pneumonia and the 515 cases of bronchopneumonia proven to be of bacterial etiology by transthoracic needle aspiration.<sup>10</sup> In children <2 years of age a systematic Cochrane review of pneumococcal conjugate vaccines showed a pooled vaccine efficacy of 27% (95% CI, 15%–36%) against all cause pneumonia as defined by a WHO – consensus case definition.<sup>11</sup>

There is a temporal relation between the incidences of CAP and documented circulation of influenza and respiratory syncytial viruses.<sup>12</sup>

In many countries routine use of pneumococcal conjugate vaccines has dramatically reduced the incidence of IPD and in some places IPD caused by vaccine serotypes has virtually disappeared, even in age groups not primarily targeted by the immunization programme (herd immunity effect).<sup>13</sup>

## Pathogen

*S. pneumoniae* is a Gram-positive, encapsulated diplococcus. The polysaccharide capsule of this bacterium is an essential virulence factor and the >90 distinct pneumococcal serotypes are defined on the basis of differences in the composition of this capsule. In general, immunity following infection is serotype-specific, but cross-protection between related serotypes can occur.

Europe et de 167 pour 100 000 aux États-Unis.<sup>6,7</sup> Par comparaison, l'incidence annuelle de la PI chez les enfants de <2 ans en Afrique allait de 60 pour 100 000 en Afrique du Sud antérieurement à l'épidémie d'infections à VIH, à 797 pour 100 000 au Mozambique.<sup>5, 8, 9</sup> Certaines de ces disparités pourraient s'expliquer par des différences dans la constatation des cas et la sensibilité de la surveillance, mais visiblement, l'incidence est généralement plus élevée en Afrique qu'en Europe ou aux États-Unis.

En Europe et aux États-Unis, on estime que *S. pneumoniae* est à l'origine d'environ 30 à 50% des pneumonies acquises en collectivité (PAC) de l'adulte qui nécessitent une hospitalisation. Chez l'enfant, des pneumocoques ont été retrouvés respectivement dans 78 et 13% des cas chez 284 cas de pneumonie lobaire et 515 cas de bronchopneumonie dont l'origine bactérienne avait été confirmée par ponction transthoracique.<sup>10</sup> Une étude systématique Cochrane a montré que chez les enfants de <2 ans, les vaccins antipneumococciques conjugués faisaient preuve d'une efficacité d'ensemble de 27% (IC à 95%: 15% - 36%) vis-à-vis des pneumonies toutes causes confondues (selon la définition consensuelle de l'OMS).<sup>11</sup>

Il existe une relation temporelle entre l'incidence des PAC et la circulation observée des virus grippaux et du virus respiratoire syncytial.<sup>12</sup>

Dans de nombreux pays, l'usage systématique des vaccins antipneumococciques conjugués a permis un recul spectaculaire des PI et en certains endroits, les PI dues aux sérotypes vaccinaux ont pratiquement disparu, même dans les tranches d'âge qui ne sont pas principalement visées par le programme de vaccination (effet d'immunité collective).<sup>13</sup>

## Agent pathogène

*S. pneumoniae* est un diplocoque encapsulé à Gram positif. Sa capsule polysaccharidique est un facteur de virulence essentiel et sur la base de différences de composition de cette capsule, on peut définir >90 sérotypes pneumococciques distincts. En général, l'immunité consécutive à une infection est spécifique du sérotype en cause, mais on peut observer une protection croisée entre sérotypes apparentés.

<sup>6</sup> Isaacman DJ et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010, 14:e197–209.

<sup>7</sup> Black S et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:531–567.

<sup>8</sup> Karstaedt AS et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2000, 9:454–457.

<sup>9</sup> Cutts FT et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 365:1139–1146.

<sup>10</sup> Vuori-Holopainen E et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32:715–726.

<sup>11</sup> Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

<sup>12</sup> Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118: 285–291.

<sup>13</sup> Bocchini JA Jr et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*, 2010, 126:186–190.

<sup>6</sup> Isaacman DJ et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010, 14: e197-209.

<sup>7</sup> Black S et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*. Cinquième édition, Philadelphie (PA), WB Saunders Company, 2008: 531-567.

<sup>8</sup> Karstaedt AS et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2000, 9: 454-457.

<sup>9</sup> Cutts FT et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 365: 1139-1146.

<sup>10</sup> Vuori-Holopainen E et al. Reappraisal of lung tap : review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*, 2001, 32: 715-726.

<sup>11</sup> Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7: CD004977.

<sup>12</sup> Talbot TR et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *American Journal of Medicine*, 2005, 118: 285-291.

<sup>13</sup> Bocchini JA Jr et al. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV 13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*, 2010, 126:186-190.

While a wide variety of serotypes cause non-invasive diseases such as otitis media and sinusitis, serotypes 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, and 23F are common causes of IPD globally in children <5 years of age. Serotypes 1, 5, and 14 together account for 28%–43% of IPD across regions and for about 30% of IPD in 20 of the world's poorest countries; serotypes 23F and 19F are responsible for 9%–18% of cases globally. Serotype 18C is common in regions with a large proportion of high-income countries (i.e., Europe, North America, and Oceania).<sup>1</sup>

Some serotypes such as 6B, 9V, 14, 19A, 19F, and 23F are more likely than others to be associated with drug resistance.<sup>14</sup>

Laboratory diagnosis of *S. pneumoniae* based on growth in culture media can be made in most clinical microbiology laboratories, although prior antibiotic treatment, improper handling or transport of specimens, or use of inappropriate culture media, may result in failure to isolate the organism. Some of the observed geographical variation in serotype distribution may be attributable to factors including differences in selection of patients, the frequency and quality of blood-culture, pneumococcal vaccination programmes, and antibiotic policy.<sup>15</sup>

## Disease

Pneumococcal infection and disease can affect a variety of organ systems resulting in a number of disease syndromes. Although temporary colonization of the nasopharyngeal mucosa, which is the primary focus of infection, rarely results in disease, certain pneumococcal serotypes may occasionally invade the blood stream causing bacteraemia and possibly infection of secondary sites such as the meninges. In other instances, contiguous spread from the nasopharynx may cause diseases such as otitis media or sinusitis. Pneumonia is often caused by aspiration of pneumococci from the nasopharynx. When associated with bacteraemia, pneumonia is classified as IPD.<sup>16</sup>

Due to its unambiguous microbiological diagnosis, the incidence of IPD is frequently used as a measure of the incidence of severe pneumococcal disease in general.

On average, about 75% of IPD cases and 83% of pneumococcal meningitis occur in children aged <2 years, but these incidences vary considerably, as does the distribution of cases in age strata below 2 years. For pneumonia, between 8.7% and 52.4% of cases occur in infants aged <6 months.<sup>16</sup>

Des sérotypes très divers peuvent être à l'origine d'affections non invasives comme l'otite moyenne ou la sinusite, mais dans l'ensemble du monde, ce sont les sérotypes 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F et 23F qui sont couramment responsables des PI chez les enfants de <5 ans. A eux seuls, les sérotypes 1, 5 et 14 sont à l'origine de 28 à 43% de PI dans les différentes régions et d'environ 30% d'entre elles dans 20 des pays les plus pauvres de la planète. Quant aux sérotypes 23F et 19F, ils sont responsables de 9 à 18% du total mondial des cas. Le sérotype 18C est courant dans les régions qui comptent une forte proportion de pays à revenu élevé (comme l'Europe, l'Amérique du Nord et l'Océanie).<sup>1</sup>

Pour certains sérotypes, comme les sérotypes 6B, 9V, 14, 19A, 19F et 23 F, la probabilité d'une pharmacorésistance est plus élevée que pour les autres.<sup>14</sup>

Le diagnostic analytique de *S. pneumoniae* reposant sur la croissance de cette bactérie sur un milieu de culture, il peut être pratiqué dans la plupart des laboratoires de microbiologie clinique, même si un traitement antibiotique antérieur, une manipulation ou un transport inapproprié des échantillons ou encore l'emploi d'un milieu de culture inadapté peuvent faire échouer l'isolement du microorganisme recherché. Certaines des variations géographiques observées dans la distribution des sérotypes pourraient être attribuées à des facteurs tels qu'une sélection différente des patients, la fréquence et la qualité de l'hémoculture, les programmes de vaccination et la politique suivie en matière d'antibiothérapie.<sup>15</sup>

## La maladie

L'infection pneumococcique ou la maladie qui en résulte peut toucher divers systèmes de l'organisme avec pour conséquence un certain nombre de syndromes pathologiques. Si la colonisation temporaire de la muqueuse rhinopharyngée, qui constitue le principal foyer de l'infection, ne débouche que rarement sur une maladie, certains sérotypes pneumococciques peuvent néanmoins envahir occasionnellement la circulation sanguine et provoquer une bactériémie, ou encore s'étendre à des sites secondaires, comme les méninges, par exemple. Dans d'autres cas, une propagation contiguë à partir du rhinopharynx peut entraîner des affections telles qu'une otite moyenne ou une sinusite. La pneumonie est souvent due à l'aspiration des pneumocoques présents dans le rhinopharynx. Lorsqu'elle est associée à une bactériémie, la pneumonie est classée comme pneumonie invasive.<sup>16</sup>

Comme le diagnostic microbiologique des PI est dépourvu d'ambiguïté, on utilise souvent l'incidence de cette maladie comme mesure de l'incidence des pneumococcies graves en général.

En moyenne, environ 75% des cas de PI et 83% des cas de méningite pneumococcique se produisent chez des enfants de <2 ans, mais cette incidence varie dans d'importantes proportions, de même que la distribution des cas dans les différentes tranches d'âge au-dessous de 2 ans. Pour ce qui est de la pneumonie, entre 8,7 et 52,4% des cas s'observent chez des nourrissons de <6 mois.<sup>16</sup>

<sup>14</sup> Kyaw MH et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354:1455–1463.

<sup>15</sup> Hausdorff WP et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30:100–121.

<sup>16</sup> Russel F et al 2011. *Global review of the distribution of pneumococcal disease by age and region*. SAGE meeting, 8–10 November 2011 ([http://www.who.int/immunization/sage/6\\_Russel\\_review\\_age\\_specific\\_epidemiology\\_PCV\\_schedules\\_session\\_nov11.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific_epidemiology_PCV_schedules_session_nov11.pdf), accessed March 2012).

<sup>14</sup> Kyaw MH et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug - Resistant *Streptococcus pneumoniae*. *New England Journal of Medicine*, 2006, 354: 1455-1463.

<sup>15</sup> Hausdorff WP et al. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30: 100-121.

<sup>16</sup> Russel F et al. *Global Review of the distribution of pneumococcal disease by age and region*. Réunion du SAGE, 8-10 novembre 2011( [http://www.who.int/immunization/sage/6\\_Russel\\_review\\_age\\_specific-epidemiology\\_session\\_nov11.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_Russel_review_age_specific-epidemiology_session_nov11.pdf), consulté en mars 2012).

Case fatality rates (CFR) can be high for IPD, ranging up to 20% for septicaemia and 50% for meningitis in developing countries. Mortality is greatest in younger infants. Even in industrialized countries, the overall CFR for pneumococcal bacteraemia may reach 15%–20% among adults and 30%–40% among elderly patients, despite appropriate antibiotic therapy and intensive care. Among meningitis survivors, long-term neurological sequelae such as hearing loss, mental retardation, motor abnormalities and seizures have been observed in frequencies as high as 58% of cases.<sup>17</sup> Pneumococcal middle-ear infection and sinusitis are less severe, but they are considerably more common health problems worldwide.

Lack of exclusive breastfeeding, nutritional deficiencies, and indoor air pollution are risk factors for pneumonia, including pneumococcal pneumonia, in infants and young children.<sup>18</sup> Apart from the high incidence in children <2 years of age, the risk for pneumococcal disease is increased in the elderly (>65 years of age), and in people who use tobacco or alcohol excessively. This risk is also increased in individuals who suffer from chronic medical conditions, such as heart disease, lung disease, diabetes, or asplenia, or from other conditions that suppress the immune system, such as advanced HIV infection.

Development of pneumococcal resistance to commonly used antibiotics such as penicillins, macrolides, cephalosporins, and co-trimoxazole is a serious problem in some parts of the world. However, following the introduction of large-scale pneumococcal immunization a reduction in the circulation of drug-resistant strains has been observed.<sup>14</sup>

A definitive diagnosis of pneumococcal infection can be made by isolating the bacterium from blood or other normally sterile body sites, such as cerebrospinal fluid, but the etiological diagnosis is problematic in cases of non-bacteraemic pneumococcal pneumonia.

### Pneumococcal vaccines

Vaccines have been used to prevent pneumococcal disease for more than 30 years. Currently, there are 2 different types of pneumococcal vaccines on the market: (1) a 23-valent polysaccharide vaccine (PPV23) available since the early 1980s and (2) 2 conjugate vaccines available since 2009, one 10-valent (PCV10) the other 13-valent (PCV13). The 7-valent conjugate vaccine (PCV7) is gradually being removed from the market.

Pneumococcal polysaccharide vaccines are associated with poor or absent immunogenicity in children <2 years of age and failure at any age to induce an anamnestic antibody response upon revaccination. The term pneumococcal conjugate vaccine refers to vaccines based on chemical coupling of *S. pneumoniae* polysaccharides to

Le taux de létalité des PI peut être élevé, pouvant aller jusqu'à 20% pour la septicémie et 50% pour la méningite dans les pays en développement. C'est chez le jeune enfant que la mortalité est la plus élevée. Même dans les pays industrialisés, le taux général de létalité d'une bactériémie à pneumocoques peut atteindre 15 à 20% chez l'adulte et 30 à 40% chez le sujet âgé, malgré une antibiothérapie appropriée et des soins intensifs. Chez les malades qui survivent à une méningite, on a pu observer, avec une fréquence pouvant atteindre 58% des cas, un certain nombre de séquelles neurologiques de longue durée telles que surdité, retard mental, troubles moteurs et convulsions.<sup>17</sup> L'otite moyenne et la sinusite pneumococciques constituent des problèmes de santé publique moins graves, mais beaucoup plus répandus dans le monde.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'absence d'une alimentation exclusive au sein, les carences nutritionnelles et la pollution intérieure sont des facteurs de risque de pneumonie, y compris de pneumonie à pneumocoques.<sup>18</sup> Outre la forte incidence observée chez l'enfant de <2 ans, le risque de pneumococcie est plus élevé chez le sujet âgé (>65 ans) ainsi que chez les gros fumeurs et les gros consommateurs d'alcool. Il y a également augmentation du risque pour les individus qui souffrent de problèmes médicaux chroniques comme une cardiopathie, une pneumopathie, un diabète, une asplénie ou encore de pathologies qui provoquent la dépression du système immunitaire telles qu'une infection par le VIH à un stade avancé.

L'apparition d'une résistance des pneumocoques aux antibiotiques d'usage courant comme les pénicillines, les macrolides, les céphalosporines et le co-trimoxazole pose un sérieux problème dans certaines régions du monde. Toutefois, à la suite de la mise en place de la vaccination antipneumococcique à grande échelle on a observé une réduction dans la circulation des souches pharmacorésistantes.<sup>14</sup>

On peut diagnostiquer avec certitude une infection à pneumocoques en isolant la bactérie à partir du sang ou d'un autre site normalement stérile de l'organisme, comme le liquide céphalorachidien, mais le diagnostic étiologique reste problématique dans le cas des pneumonies à pneumocoques non bactériémiques.

### Vaccins antipneumococques

Voilà plus de 30 ans que l'on a recours à la vaccination pour prévenir les pneumococcies. Actuellement, il existe sur le marché 2 types différents de vaccins antipneumococques: 1) un vaccin polysaccharidique 23-valent qui est disponible depuis le début des années 1980 et 2) 2 vaccins conjugués qui existent depuis 2009 et dont l'un est un vaccin 10-valent et l'autre un vaccin 13-valent. Le vaccin conjugué heptavalent est progressivement retiré du marché.

Chez l'enfant de <2 ans, les vaccins antipneumococques polysaccharidiques sont peu ou pas du tout immunogènes et sont incapables, à quelque âge que ce soit, de susciter une réponse anticorpale anamnestic lors d'une revaccination. Par vaccin conjugué, on entend un vaccin basé sur le couplage chimique des polysaccharides de *S. pneumoniae* avec une protéine immunogène de trans-

<sup>17</sup> Goetghebuer T et al. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. *Tropical Medicine and International Health*, 2000, 5:207–213.

<sup>18</sup> Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP). Geneva, World Health Organization, 2008. Available from [http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO\\_FCH\\_CAH\\_NCH\\_09.04\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_NCH_09.04_eng.pdf), accessed March 2012

<sup>17</sup> Goetghebuer T et al. Outcome of meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b in children in The Gambia. *Tropical Medicine and International Health*, 2000, 5:207–213.

<sup>18</sup> Plan d'action mondial pour prévenir et combattre la pneumonie (GAPP). Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008. Disponible sur le site suivant : [http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO\\_FCH\\_CAH\\_NCH\\_09.04\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_NCH_09.04_eng.pdf), consulté en mars 2012.

an immunogenic protein carrier. This enhances the antibody response and induces immune memory.

### **23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine**

PPV23 includes the serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F and 33F. For primary immunization, PPV23 is administered as a single intramuscular or subcutaneous dose. Revaccination is not normally recommended in immunologically healthy individuals, but 1 or 2 revaccinations have been practiced in immunocompromised individuals.<sup>13</sup>

In some high- or middle-income countries PPV23 is recommended for populations proven to be at increased risk of morbidity and mortality from pneumococcal infection, including adults aged >65 years. PPV23 is also used to supplement the immune response following primary vaccination with one of the pneumococcal conjugate vaccines (see below). Developing countries have not made the use of PPV23 a priority.

Comprehensive meta-analyses of studies assessing PPV23 vaccine efficacy and effectiveness have been conducted, including a 2007 WHO-commissioned meta-analysis and a review of randomized controlled trials (RCTs).<sup>19, 20</sup> On balance, as shown in the meta-analyses, the results of the RCTs of PPV23 are consistent with a protective effect against IPD and all-cause pneumonia among generally healthy young adults and, to a lesser extent, protection against IPD in the general population of elderly people. Such trials have not demonstrated that PPV23 is efficacious against either IPD or all-cause pneumonia in populations at higher risk, such as adults and children with underlying conditions that increase their risk of pneumococcal disease or highly immunosuppressed individuals of any age.<sup>20</sup>

PPV23 is considered safe both in terms of severe immediate reactions and potential long-term adverse consequences.

Detailed information on the PPV23 is provided in the position paper published in 2008.<sup>21</sup> Key conclusions are also stated in the final WHO position in the current text.

### **Conjugate vaccines**

This position paper focuses on PCV10 and PCV13 and their use in children. Evidence in support of the use of PCVs for immunization of older populations and the potential use of such vaccines for immunization in pregnancy to protect newborn babies is currently not considered sufficient to support policy recommendations, but will be reviewed regularly as part of the process of updating the position papers.

port (protéine vectrice). Ce procédé permet d'amplifier la réponse anticorpale et induit une mémoire immunitaire.

### **Vaccin antipneumococcique polysidique 23-valent**

Le vaccin polysidique 23-valent contient les sérotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20F, 22F, 23F et 33F. Pour la primovaccination, ce vaccin est administré en une seule dose par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Normalement, on ne recommande pas de revaccination chez les sujets qui sont en bonne santé sur le plan immunologique, mais on a pratiqué 1 à 2 revaccinations chez des sujets immunodéprimés.<sup>13</sup>

Dans certains pays à revenu élevé ou intermédiaire, le vaccin polysidique 23-valent est recommandé pour les populations qui sont effectivement exposées à un risque accru de morbidité et de mortalité par suite d'infections à pneumocoques, notamment en ce qui concerne les adultes de >65 ans. Ce vaccin est également utilisé pour renforcer la réponse immunitaire après une primovaccination au moyen d'un des vaccins antipneumococciques conjugués (voir plus loin). Les pays en développement n'ont pas mis l'usage du vaccin antipneumococcique polysidique 23-valent au nombre de leurs priorités.

Des méta-analyses exhaustives d'études portant sur l'utilité et l'efficacité de ce vaccin ont été réalisées, notamment une méta-analyse mandatée par l'OMS en 2007 et une revue des essais contrôlés randomisés.<sup>19, 20</sup> Tout compte fait, comme le montrent les méta-analyses, les résultats des essais contrôlés randomisés du vaccin 23-valent sont compatibles avec un effet protecteur contre les PI et les pneumonies toutes causes confondues chez les jeunes globalement en bonne santé et, dans une moindre mesure, chez les personnes âgées de la population générale. Ces essais n'ont pas démontré l'efficacité du vaccin 23-valent contre les PI ou les pneumonies toutes causes confondues chez les populations davantage exposées au risque, comme les adultes et les enfants présentant des pathologies sous-jacentes majorant le risque de pneumococcie ou les sujets fortement immunodéprimés de tous âges.<sup>20</sup>

Le vaccin 23-valent est jugé sans danger en ce qui concerne le risque de réactions immédiates graves ou d'effets indésirables à long terme.

Des informations détaillées sont données au sujet du vaccin 23-valent dans la note de synthèse publiée en 2008.<sup>21</sup> La partie du présent texte consacrée à la position finale de l'OMS contient également un certain nombre de conclusions essentielles relatives à ce vaccin.

### **Vaccins conjugués**

La présente note de synthèse est axée sur les vaccins conjugués 10-valent et 13-valent et leur utilisation chez l'enfant. On estime qu'à l'heure actuelle, les éléments d'appréciation qui militeraient en faveur de l'usage des vaccins conjugués pour vacciner les populations plus âgées et de leur emploi éventuel pour une vaccination durant la grossesse en vue de protéger le nouveau-né, ne sont pas suffisants pour justifier la recommandation d'une politique d'utilisation; ces données seront toutefois réexaminées régulièrement dans le cadre du processus d'actualisation des notes de synthèse.

<sup>19</sup> Moberley SA et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Systemic Reviews*, 2008 (1):CD000422.

<sup>20</sup> Huss A et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 2009, 180:48-58.

<sup>21</sup> See No 42, 2008, pp 373-384.

<sup>19</sup> Moberley SA et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Systemic Reviews*, 2008, 1:CD000422.

<sup>20</sup> Huss A et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 2009, 180:48-58.

<sup>21</sup> Voir le N° 42, 2008, pp. 373-384.

PCV10 is composed of the capsular polysaccharides purified from 10 serotypes: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F. Each is conjugated to a carrier protein, either protein D (an outer membrane protein from non-typable *Haemophilus influenzae*), tetanus toxoid, or diphtheria toxoid. Protein D is used as carrier protein for 8 of the 10 serotypes (serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F); serotype 19F is conjugated to diphtheria toxoid and serotype 18C is conjugated to tetanus toxoid.

PCV10 is adjuvanted with aluminium phosphate, and presented in a single dose syringe or as 1 or 2 dose vial. Latex is contained within the syringe component. The volume per dose is 0.5ml. Each dose contains 1 µg of polysaccharide for serotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F, and 3 µg of serotypes 4, 18C and 19F.

PCV13 contains polysaccharide antigens of the pneumococcal capsular serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, and 23F, individually conjugated to a non-toxic diphtheria CRM 197 (CRM, cross-reactive material) carrier protein. A 0.5ml PCV13 dose contains approximately 2 µg of polysaccharide from each of 12 serotypes and approximately 4 µg of polysaccharide from serotype 6B. The vaccine contains aluminium phosphate as adjuvant. PCV13 is available in single dose, pre-filled syringes that do not contain latex and in single dose vials.<sup>22, 23</sup>

Both PCV10 and PCV13 are preservative-free, their recommended storage temperature is 2–8 °C, and the vaccines must not be frozen.

A systematic review and meta-analysis of IPD serotype data obtained from children <5 years of age during the period 1980–2007, i.e. before national PCV7 introduction, showed that the serotypes included in PCV7 accounted for ≥49% of IPD in each geographic region, although with substantial regional variation (range: 49%–82%), with highest serotype coverage in North America and Europe. The corresponding estimated coverage for serotypes included in PCV10 and PCV13 reached ≥70% of IPD in every region (range: 70%–84% and 74%–88%, respectively).

### Indication and administration

Although the exact labelling details may differ by country, both PCV10 and PCV13 are licensed for active immunization for the prevention of invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by the respective vaccine serotypes of *S. pneumoniae* in infants and children from 6 weeks to 5 years of age. In addition, PCV13 is licensed for the prevention of pneumococcal disease in adults >50 years of age.<sup>22, 23</sup>

Le vaccin conjugué 10-valent est constitué de polysides capsulaires purifiés provenant de 10 sérotypes: les sérotypes 1,4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, et 23F. Chacun d'eux est conjugué à une protéine de transport, soit la protéine D (une protéine de la membrane externe d'*Haemophilus influenzae* non typable), soit l'anatoxine tétanique, soit encore l'anatoxine diphtérique. La protéine D est utilisée comme protéine vectrice pour 8 des 10 sérotypes (les sérotypes 1,4,5,6B, 7F, 9V, 14 et 23F); le sérotype 19F est conjugué à l'anatoxine diphtérique et le sérotype 18C à l'anatoxine tétanique.

Le vaccin conjugué 10-valent est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium et présenté sous la forme d'une seringue à dose unique ou d'un flacon contenant 1 ou 2 doses. Le constituant de la seringue contient du latex. Le volume d'une dose est de 0,5 ml. Chaque dose contient 1 µg de polyside correspondant aux sérotypes 1,5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23 F et 3 µg de polyside correspondant aux sérotypes 4, 18C et 19F.

Le vaccin conjugué 13-valent contient les antigènes polysidiques des sérotypes capsulaires 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F, chacun étant conjugué à la protéine diphtérique CRM 197 non toxique (CRM = cross-reactive material/substance donnant des réactions croisées) qui sert de protéine de transport. Une dose de 0,5 ml de vaccin conjugué 13-valent contient environ 2 µg de polyside provenant de chacun de 12 sérotypes et environ 4 µg de polyside provenant du sérotype 6B. Le vaccin est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium. Le vaccin 13-valent est disponible sous la forme de seringues monodose préremplies qui ne contiennent pas de latex ainsi que sous la forme de flacons monodose.<sup>22, 23</sup>

Le vaccin 10-valent et le vaccin 13-valent sont tous les deux exempts de conservateurs, leur température de stockage recommandée est de 2-8 °C et ils ne doivent pas être congelés.

Une étude critique systématique ainsi qu'une méta-analyse des données relatives aux sérotypes responsables des PI et obtenues sur des enfants de <5 ans au cours de la période 1980-2007, c'est-à-dire avant l'introduction du vaccin conjugué heptavalent dans les programmes nationaux, ont montré que les sérotypes contenus dans le vaccin heptavalent étaient à l'origine d'au moins 49% des PI dans chaque région géographique, avec toutefois des variations régionales importantes (fourchette: 49% - 82%), la couverture sérotypique la plus importante étant observée en Amérique du Nord et en Europe. La couverture estimative correspondante pour les sérotypes présents dans les vaccins 10-valent et 13-valent était ≥ 70% des PI dans chacune de ces régions (fourchettes respectives: 70% - 84% et 74% - 88%).

### Indications et administration

Bien que l'étiquetage puisse varier dans les détails d'un pays à l'autre, le vaccin 10-valent comme le vaccin 13-valent sont homologués pour une immunisation active visant à prévenir les pneumococcies invasives, la pneumonie et l'otite moyenne aiguë provoquées par les sérotypes correspondants de *S. pneumoniae* chez les nourrissons et les jeunes enfants de 6 semaines à 5 ans. En outre, le vaccin 13-valent est homologué pour la prévention des pneumococcies chez les adultes de >50 ans.<sup>22, 23</sup>

<sup>22</sup> Food and Drug Administration. Vaccines: approved products. Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). Available at <http://www.fda.gov/Biologics-BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm201667.htm>, accessed March 2012.

<sup>23</sup> EMA Oct 2011: European public assessment report (EPAR) for PCV10 (First published in May 2009, last updated in October 2011). EMA/562289/2011

<sup>22</sup> Food and Drug Administration. Vaccines: approved products: Prevnar 13 (pneumococcal 13-valent conjugate vaccine). Disponible sur le site suivant: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ApprovedProducts/ucm201667.html>, consulté en mars 2012.

<sup>23</sup> EMA Oct 2011: European public assessment report (EPA) for PCV10 (première publication en mai 2009, dernière mise à jour en octobre 2011). EMA/562289/2011

PCVs are not indicated for treatment of pneumococcal disease and are unlikely to prevent infection caused by *S. pneumoniae* serogroups that are not included in the vaccines. The immune responses to the PCV carrier proteins diphtheria cross-reactive protein (PCV13), and tetanus and diphtheria toxoids (PCV10), have not been studied. However, with PCV10, one trial showed a protective effect (35.3%; 95% CI, 1.8-57.4) against otitis media caused by non-typable *H. influenzae*, possibly attributable to the vaccine's *H. influenzae*-derived carrier protein.<sup>24</sup>

The vaccines are given by injection into the anterolateral aspect of the thigh in infants and into the deltoid muscle in older age groups. For PCV10 and PCV13, the manufacturers recommend 3 primary doses with an interval of at least 4 weeks between doses, plus a booster at least 6 months after the third dose (3p+1 schedule). The first can be given as early as 6 weeks of age; the booster dose is given preferably between 11 and 15 months of age. An alternative schedule consists of 2 primary doses given 2 months apart, starting at 2 months of age, followed by a booster at least 6 months after the second dose (2p+1 schedule).

The manufacturers further recommend that previously unvaccinated infants aged 7–11 months should receive 2 doses, the second dose at least 4 weeks after the first, followed by a third dose in the second year of life. For PCV10, unvaccinated children 12 months to 5 years of age should receive 2 doses, with an interval between the first and second dose of at least 2 months. For PCV13, unvaccinated children aged 12–24 months should receive 2 doses, children aged 2–5 years should receive a single dose; adults >50 years of age should receive a single dose.

A variety of off-label schedules have been evaluated, as discussed later in this paper, and some of these are being used in national immunization programmes.

### Serological criteria for evaluation of pneumococcal conjugate vaccines

Results of studies on vaccine efficacy or effectiveness against IPD, otitis media, or pneumonia were not available at the time of initial licensure of PCV10 and PCV13. Since non-inferiority trials comparing these vaccines against PCV7, using clinical end-points, would require very large sample sizes and would be prohibitively expensive, licensure both of PCV10 and PCV13 was based on non-inferiority trials using serological end-points. These trials demonstrated similar immunogenicity profiles between the latter vaccines and PCV7 against most of their common serotypes, as well as a favourable immunogenicity profile also for the additional serotypes of PCV10 and PCV13.

For the serotypes common to the new vaccine and the licensed comparator, WHO has defined serological criteria for non-inferiority that should be used in the

Ces vaccins ne sont pas indiqués pour le traitement des pneumocoques et il est peu probable qu'ils soient capables de prévenir une infection due à des sérogroupes de *S. pneumoniae* qu'ils ne contiennent pas. La réponse immunitaire aux protéines de transport présentes dans le vaccin, à savoir la protéine diphtérique CRM<sub>197</sub> (vaccin 13-valent) ainsi que les anatoxines tétanique et diphtérique (vaccin 10-valent), n'a pas été étudiée. Toutefois, dans le cas du vaccin 10-valent, un essai a mis en évidence un effet protecteur (35,3%; IC à 95%: 1,8-57,4) contre l'otite moyenne due à *H. influenzae* non typable et qui pourrait être attribué à la protéine de transport tirée de *H. influenzae* présente dans le vaccin.<sup>24</sup>

Les vaccins sont administrés par injection dans la face antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés. Dans le cas des vaccins 10-valent et 13-valent, les fabricants recommandent d'administrer 3 premières doses à intervalle d'au moins 4 semaines, puis de procéder à un rappel au moins 6 mois après la troisième dose (schéma 3p+1). Les premières doses peuvent être administrées dès l'âge de 6 mois, la dose de rappel étant injectée de préférence entre 11 et 15 mois. On peut aussi adopter un schéma consistant à administrer 2 premières doses à 2 mois d'intervalle en commençant dès l'âge de 2 mois, suivies d'un rappel au moins 6 mois après la deuxième dose (schéma 2p+1).

Les fabricants recommandent en outre d'administrer 2 doses aux nourrissons de 7 à 11 mois encore non vaccinés, la seconde dose étant administrée au moins 4 semaines après la première, suivies d'une troisième dose au cours de la deuxième année de vie. Dans le cas du vaccin 10-valent, les enfants non vaccinés âgés de 12 mois à 5 ans doivent recevoir 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle. Dans le cas du vaccin 13-valent, les enfants non vaccinés âgés de 12 à 24 mois doivent recevoir 2 doses, ceux qui sont âgés de 2 à 5 ans ne doivent recevoir qu'une seule dose et les adultes de >50 ans ne doivent également recevoir qu'une seule dose.

Comme on le verra dans la suite de la présente note, divers schémas non mentionnés sur l'étiquette ont été évalués et certains d'entre eux sont utilisés dans des programmes nationaux de vaccination.

### Critères sérologiques pour l'évaluation des vaccins antipneumococciques conjugués

Lors de l'homologation initiale des vaccins 10-valent et 13-valent, on ne disposait pas encore des résultats des études sur l'utilité ou l'efficacité de ces vaccins pour la prévention des PI, de l'otite moyenne ou de la pneumonie. Comme des essais de non infériorité comparant ces vaccins au vaccin conjugué heptavalent sur la base de paramètres cliniques auraient nécessité des échantillons de très grande taille et auraient été d'un coût prohibitif, c'est sur la base de paramètres sérologiques que les essais de non infériorité ont été effectués pour l'homologation des vaccins 10-valent et 13-valent. Ces essais ont montré que les 2 vaccins et le vaccin heptavalent avaient des profils d'immunogénicité similaires vis-à-vis des de la plupart de leurs sérotypes communs et qu'en outre, le profil d'immunogénicité vis-à-vis des autres sérotypes présents dans le vaccin 10-valent et le vaccin 13-valent était favorable.

Pour les sérotypes communs au nouveau vaccin et au comparateur homologué, l'OMS a défini les critères sérologiques de non infériorité qui doivent être utilisés lors de l'analyse

<sup>24</sup> Prymula R et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to PD for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*, 2006, 367: 740–748.

<sup>24</sup> Prymula R et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to PD for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*, 2006, 367:740-748.



primary analysis.<sup>25</sup> The criteria include (a) the percentage of subjects with serotype-specific IgG  $\geq 0.35$   $\mu\text{g/ml}$  using a WHO reference assay (or an alternative and well-justified threshold value based on a specific in-house assay) and (b) the serotype-specific IgG geometric concentration ratios. In addition, in the secondary analysis, it is recommended that comparisons of opsonophagocytic antibody titres of serotypes that are common to the new vaccine and the licensed comparator should focus on serotype-specific geometric mean titres (GMT) ratios rather than the previously used threshold functional titer  $\geq 1:8$ .

### Outcomes of PCV immunization

Two recent systematic reviews<sup>26, 27</sup> have assessed clinical and immunological outcomes of PCV vaccination using data from RCTs and observational studies. Most of the available evidence presented in these reviews pertains to PCV7 or the investigational vaccines PCV9 and PCV11 although available studies on PCV10 and PCV13 were also included.

One review<sup>26</sup> identified 10 RCTs using either 3p+1 or 3p+0 PCV schedules and reporting at least one clinical outcome. RCTs of 3p+1 schedules were carried out in high-income countries (Finland, USA) using PCV7, while RCTs of 3p+0 schedules were performed in low- or middle-income countries (Gambia, South Africa, Philippines) using investigational PCV9 or PCV11, respectively.

A further 5 RCTs compared catch-up (toddler) schedules to no PCV immunization. Otitis media was the only clinical outcome reported for most of these 5 RCTs.

For IPD caused by vaccine serotypes, vaccine efficacy (VE) estimates for 3p+0 schedules were 71% (95% CI, 52%–82%,  $I^2$  0%, 2 RCTs) and for 3p+1 schedules 93% (95% CI, 76%–98%,  $I^2$  0%, 2 RCTs) using intention-to-treat (ITT) data in individually randomized trials, and 86% (95% CI, 40%–97%) in the cluster-randomized trial (3p+1). Estimates were similar in HIV-infected and HIV-uninfected infants vaccinated with a 3p+0 schedule.

For radiologically confirmed pneumonia (first episode), estimated VE for 3p+0 schedules using ITT data was 24% (95% CI, 9%–37%,  $I^2$  70%, 2 RCTs); the heterogeneity was not explained by the inclusion of HIV-infected

primaire.<sup>25</sup> Ces critères sont notamment les suivants: a) pourcentage de sujets dont le taux sérique d'anticorps IgG spécifiques des sérotypes pneumococques est  $\geq 0.35$   $\mu\text{g/ml}$ , taux mesuré par le test de référence de l'OMS (ou une autre valeur seuil parfaitement justifiée basée sur un test effectué en interne) et b) moyenne géométrique des rapports de concentration des IgG spécifiques des sérotypes pneumococques. En outre, lors de l'analyse secondaire, il est recommandé, lorsqu'on procède à la comparaison des titres d'anticorps opsonophagocytiques communs au nouveau vaccin et au comparateur homologué, de prendre en considération la moyenne géométrique des rapports des titres d'anticorps spécifiques du sérotype, de préférence à la précédente valeur seuil du titre fonctionnel ( $\geq 1:8$ ).

### Résultats de la vaccination au moyen des vaccins conjugués

Deux revues systématiques ont été récemment consacrées à l'évaluation des résultats cliniques et immunologiques de la vaccination au moyen des vaccins conjugués, en s'appuyant sur les données des essais randomisés contrôlés et sur des études observationnelles.<sup>26, 27</sup> Les données disponibles qui sont analysées dans ces études critiques concernent pour la plupart le vaccin conjugué heptavalent ou les vaccins conjugués expérimentaux 9-valent et 11-valent, mais les travaux relatifs aux vaccins 10-valent et 13-valent sont également pris en compte.

L'une de ces études<sup>26</sup> cite 10 essais randomisés contrôlés portant sur le schéma 3p+1 ou le schéma 3p+0 et faisant état d'au moins un résultat d'ordre clinique. Les essais randomisés contrôlés relatifs au schéma 3p+1 ont été effectués dans des pays à revenu élevé (Finlande, États-Unis) et concernent le vaccin conjugué heptavalent, alors que les essais relatifs au schéma 3p+0 ont été effectués dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (Gambie, Afrique du Sud, Philippines) et concernent respectivement les vaccins conjugués expérimentaux 9-valent et 11-valent.

Cinq autres essais randomisés contrôlés ont consisté à comparer des schémas de rattrapage (enfants commençant à marcher) à l'absence de vaccination au moyen des vaccins conjugués. L'otite moyenne était la seule conséquence, sur le plan clinique, observée dans la majorité de ces 5 essais.

En ce qui concerne les PI dues aux sérotypes vaccinaux, l'efficacité vaccinale estimée des schémas 3p+0 était de 71% (IC à 95%: 52% – 82%,  $I^2$  0%, 2 essais randomisés contrôlés) et celle des schémas 3p+1 de 93% (IC à 95%: 76% - 98%,  $I^2$  0%, 2 essais randomisés contrôlés) en ayant recours à une analyse en intention de traiter (ITT) pour les essais randomisés individuellement; l'efficacité vaccinale atteignait 86% (IC à 95%: 40% - 97%) pour l'essai randomisé en grappes (3p + 1). Des estimations similaires ont été obtenues pour des nourrissons infectés et non infectés par le VIH et vaccinés selon le schéma 3p+0.

Dans le cas de la pneumonie confirmée par examen radiologique (premier épisode), l'efficacité vaccinale estimée des schémas 3p+0 en utilisant une analyse en intention de traiter était de 24% (IC à 95%: 9% - 37%,  $I^2$  70%, 2 essais randomisés contrôlés).

<sup>25</sup> Expert committee on biological standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines ([http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo\\_final\\_23APRIL\\_2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf), accessed March 2012).

<sup>26</sup> Scott P et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2011, 29: 9711-9721. See also [http://www.who.int/immunization/sage/2\\_Ad\\_hoc\\_expert\\_consultation\\_PCvschedules\\_Report12Sept2011\\_nov11.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/2_Ad_hoc_expert_consultation_PCvschedules_Report12Sept2011_nov11.pdf)

<sup>27</sup> Conklin L et al. Landscape analysis of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules: A systematic review Sub-report on the 3-dose schedules A Project of the AVI Technical Assistance Consortium (AVI-TAC) Final Report 1.0, 17 October 2011. [http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_november2011/en/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/)

<sup>25</sup> Comité d'experts de la standardisation biologique, Genève, 19 au 23 octobre 2009. Recommandations en vue d'assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins antipneumococques conjugués ([http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo\\_final\\_23APRIL\\_2010.pdf](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf), consulté en mars 2012).

<sup>26</sup> Scott P et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2011, 29:9711-9721; voir également le site suivant: [http://www.who.int/immunization/sage/2\\_Ad\\_hoc\\_expert\\_consultation\\_PCvschedules\\_Report12Sept2011\\_nov11.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/2_Ad_hoc_expert_consultation_PCvschedules_Report12Sept2011_nov11.pdf)

<sup>27</sup> Conklin L et al. Landscape analysis of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules: A systematic review Sub-report on the 3-dose schedules A Project of the AVI Technical Assistance Consortium (AVI-TAC) Final Report 1.0, 17 octobre 2011([http://www.who.int/immunization/sage/previous\\_november2011/en/](http://www.who.int/immunization/sage/previous_november2011/en/), consulté en mars 2012).

children. For 3p+1 using ITT data, VE was 25% (95% CI, 6%–41%, 1 trial).

For otitis media, only 3p+1 and catch-up schedules were investigated. 3p+1 schedules protected against pneumococcal (VE 46%, 95% CI, 10%–55%, I<sup>2</sup> 17%, 2 RCTs) but not all-cause otitis media (VE 6%, 95% CI, 4%–9%, I<sup>2</sup> 0%) in healthy children (ITT data).

Generally, few deaths were reported in RCTs, with only 2 reporting >25 deaths. In both of these RCTs, fewer deaths occurred in the vaccinated group. In the Gambia, vaccination reduced overall all-cause mortality by 16% (95% CI, 3%–28%) (per-protocol data) using the investigational PCV9 vaccine.<sup>9</sup>

There are no published studies directly comparing PCV10 and PCV13, and so far, an effectiveness study is available only for PCV13. In England and Wales, where PCV13 replaced PCV7 in April 2010, effectiveness was estimated for the 6 new serotypes included in PCV13. The effectiveness for 2 doses in age group <1 year was 78% (95% CI, 18%–96%) and for 1 dose (age group >1 year) 77% (95% CI, 38%–91%). Vaccine effectiveness for 7F and 19A was 76% (21%–93%) and 70% (10%–90%) respectively, for ≥1 dose. Vaccine effectiveness for serotypes 1 and 3 was 62% and 66% respectively, although confidence intervals spanned zero. IPD due to PCV13-only serotypes halved in children aged <2 years in the study period.<sup>28</sup>

### Optimal schedules

Currently, countries using PCVs in their routine immunization programmes choose with similar frequency the 3p+0, 2p+1, or 3p+1 schedules. The systematic reviews cited above<sup>26,27</sup> found substantial evidence in support of using a 3p+0 (and 3p+1) schedule(s) which in these studies were administered typically at 6, 10, and 14 weeks or 2, 4, and 6 months (plus a booster at 1–2 years of age with the 3p+1 schedule).

Emerging evidence also supports the use of 2p+1 as an alternative schedule, with the third dose (the +1 dose) given between 9 and 15 months. Data from observational studies and post-introduction evaluation have reported high levels of protection against IPD following this schedule.<sup>29</sup> In a 2-dose schedule with PCV7, the 2-month interval group (vaccine given at 2 months and at 4 months of age) had higher levels of seropositivity 1 month after vaccination than the 1-month interval group (2-month and 3-month schedules). Similar results were seen at 12 months of age.<sup>30</sup>

lés); l'hétérogénéité constatée ne s'expliquait pas par l'inclusion d'enfants infectés par le VIH. En ce qui concerne le schéma 3p+1, l'efficacité vaccinale estimée en utilisant une analyse en intention de traiter était de 25% (IC à 95%: 6% - 41%, 1 essai).

Dans le cas de l'otite moyenne, on n'a analysé que les schémas 3p+1 et les schémas de rattrapage. Les schémas 3p+1 ont conféré une protection contre l'otite moyenne à pneumocoques (efficacité vaccinale de 46%, IC à 95%: 10% - 55%, I<sup>2</sup> 17%, 2 essais randomisés contrôlés), mais pas contre l'otite moyenne toutes causes confondues (efficacité vaccinale de 6%, IC à 95%: 4% - 9%, I<sup>2</sup> 0%) chez les enfants en bonne santé (données d'analyse en intention de traiter).

En règle générale, peu de décès ont été signalés lors de ces essais, 2 d'entre eux seulement faisant état de >25 décès, mais avec une moindre mortalité dans le groupe vacciné. En Gambie, la vaccination au moyen du vaccin conjugué expérimental 9-valent a réduit la mortalité globale toutes causes confondues dans la proportion de 16% (IC à 95%: 3% - 28%) (analyse per protocole).<sup>9</sup>

On n'a pas publié d'études comportant une comparaison directe des vaccins conjugués 10-valent et 13-valent et pour l'instant, la seule étude d'efficacité disponible concerne le vaccin 13-valent. En Angleterre et au Pays de Galles, où le vaccin conjugué 13-valent remplace le vaccin conjugué heptavalent depuis avril 2010, on a estimé l'efficacité vaccinale pour les 6 nouveaux sérotypes qui figurent dans le vaccin 13-valent. L'efficacité du schéma à 2 doses chez les <1 an a été de 78% (IC à 95%: 18% - 96%) et celle du schéma à 1 dose chez les >1 an, de 77% (IC à 95%: 38% - 91%). L'efficacité vaccinale vis-à-vis des sérotypes 7F et 19A a été respectivement égale à 76% (21% - 93%) et à 70% (10% - 90%) avec des doses ≥1. Vis-à-vis des sérotypes 1 et 3, l'efficacité vaccinale a été respectivement égale à 62% et 66%, mais l'intervalle de confiance contenait la valeur nulle. Pendant la période de l'étude, les PI dues aux seuls sérotypes présents dans le vaccin 13-valent ont diminué de moitié chez les enfants de <2 ans.<sup>28</sup>

### Schéma de vaccination optimaux

Actuellement, les pays qui ont inclus les vaccins antipneumococques conjugués dans leur programme de vaccination systématique utilisent avec une fréquence similaire les schémas 3p+0, 2p+1 ou 3p+1. Les études critiques systématiques citées plus haut<sup>26,27</sup>, ont permis de trouver des éléments d'appréciation substantiels en faveur de l'utilisation du schéma 3p+0 (et du schéma 3p+1), schémas qui, lors des essais analysés, étaient habituellement appliqués à 6, 10 et 14 semaines ou à 2, 4 et 6 mois (plus un rappel à l'âge de 1-2 ans dans le cas du schéma 3p+1).

On commence à avoir un certain nombre de résultats qui militent en faveur de l'utilisation du schéma 2p+1 comme autre schéma possible, la troisième dose (dose +1) étant administrée entre 9 et 15 mois. Selon les données fournies par des études observationnelles et l'évaluation consécutive à l'introduction des vaccins, ce schéma a permis d'obtenir un niveau de protection élevé contre les PI.<sup>29</sup> Avec un schéma à 2 doses utilisant le vaccin conjugué heptavalent, on a constaté que le groupe vacciné à intervalle de 2 mois (une dose à 2 mois, puis une autre à 4 mois) présentait, 1 mois après la vaccination, un niveau de séropositivité plus élevé que le groupe vacciné à 1 mois d'intervalle (une dose à 2 mois, puis une autre à 3 mois). Des effets analogues ont été constatés à l'âge de 12 mois.<sup>30</sup>

<sup>28</sup> Miller E et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*, 2011, 29:9127–9131.

<sup>29</sup> Fritzell B et al. Pneumococcal polysaccharide-protein (CRM197) conjugate vaccines, 7- or 9-valent, in the 2 + 1 schedule. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10:263–290.

<sup>30</sup> Goldblatt D et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:401–405.

<sup>28</sup> Miller et al. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*, 2011, 29:9127–9131.

<sup>29</sup> Fritzell B et al. Pneumococcal polysaccharide-protein (CRM197) conjugate vaccines, 7- or 9-valent, in the 2+1 schedule. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10: 263-290.

<sup>30</sup> Goldblatt D et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29: 401-405.

There is some evidence for the additional benefit of a booster dose in terms of immunogenicity, reduced nasopharyngeal carriage of vaccine type serotypes, and prevention of invasive pneumococcal disease. For certain serotypes (e.g. 6B, 23F), 2p+1 may result in lower antibody levels than 3p+0 during the interval between the last primary dose and the booster dose. In contrast, higher antibody levels are induced by the third (booster) dose in a 2p+1 schedule compared to the third dose in a 3p+0 schedule. This boosting effect may be important for duration of protection and effectiveness against certain serotypes (e.g. serotype 1). However, additional studies are needed to evaluate these potential benefits of the 2p+1 schedule in developing country settings. Evidence suggests that differences in clinical outcomes between 3p+0 and 2p+1 may be minimal in the presence of herd protection.

### Co-administration

The immunogenicity and reactogenicity of the involved vaccines have been shown not to be significantly altered when PCVs are given concomitantly with monovalent or combination vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis (acellular and whole-cell vaccines), hepatitis B, polio (inactivated and live oral vaccines), *Hib*, measles, mumps, rubella, varicella, meningococcus serogroup C (conjugate vaccine), and rotavirus.<sup>22, 23</sup>

### Duration of protection

In South Africa, results of surveillance showed that 6.3 years after vaccination with a 9-valent vaccine, vaccine efficacy remained significant against IPD (78%; 95% CI, 34%–92%). This was consistent with immunogenicity data showing that specific antibody concentrations among HIV-uninfected children remained above the assumed protective levels compared to unvaccinated HIV-uninfected controls during this period. HIV-infected children who had received a 9-valent PCV at 6, 10 and 14 weeks of age showed some evidence of waning immunity over a mean follow-up period of 2.3 years with serotype-specific IgG levels below 0.35 µg/ml; the levels were not significantly different between vaccine recipients and controls for 3 of 7 serotypes evaluated.<sup>31</sup> However, at follow up about 5 years after vaccination these vaccinees demonstrated a partial loss of anamnestic responses to PCV.<sup>32</sup>

### Impact of PCVs on serotype replacement

A review of available surveillance data from Australia, Canada, England and Wales, South Africa and the USA collected during the period 1998–2009 showed rapid and substantial reductions of IPD caused by PCV-serotypes of the target group for vaccination (children aged <5 years) in all settings, although the magnitude of reductions from the pre-vaccine baseline varied. Reduction in IPD was evident also in individuals older than

Il existe quelques données selon lesquelles un rappel aurait des effets bénéfiques supplémentaires : meilleure immunogénicité, réduction du portage rhinopharyngé des sérotypes vaccinaux et prévention des pneumocoques invasifs. Dans le cas de certains sérotypes (par exemple, le 6B et le 23 F), le schéma 2p+1 pourrait susciter des titres d'anticorps plus faibles que le schéma 3p+0 dans l'intervalle entre l'administration de la dernière des 2 premières doses et le rappel. En revanche, les titres d'anticorps induits par la troisième dose (rappel) du schéma 2p+1 sont plus élevés que ceux que produit la troisième dose du schéma 3p+0. Cet effet renforteur du rappel peut être important en termes de durée de protection et d'efficacité vis-à-vis de certains sérotypes (par exemple le sérotype 1). Il faudra toutefois mener d'autres études afin d'évaluer ces avantages potentiels du schéma 2p+1 dans le contexte des pays en développement. On est fondé à penser que les différences constatées sur le plan des résultats cliniques entre les schémas 3p+0 et 2p+1 pourraient être minimales en présence d'une immunité collective.

### Co-administration

On a montré que l'immunogénicité et la réactogénicité des vaccins en cause n'est pas sensiblement modifiée lorsque ces vaccins conjugués sont administrés en même temps que les vaccins monovalents ou associés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccins acellulaire et vaccins entiers), l'hépatite B, la poliomyélite (vaccin inactivé ou vaccin buccal vivant), le *Hib*, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, le méningocoque du sérotype C (vaccin conjugué) et les rotavirus.<sup>22, 23</sup>

### Durée de la protection

En Afrique du Sud, il ressort des résultats de la surveillance que, 6,3 ans après la vaccination au moyen d'un vaccin 9-valent, l'efficacité vaccinale était encore importante contre les PI (78%; IC à 95%: 34% - 92%). Ces observations concordent avec les données d'immunogénicité qui indiquent que, chez les enfants non infectés par le VIH, la concentration des anticorps spécifiques est restée supérieure, durant cette période, au niveau considéré comme protecteur comparativement aux témoins non vaccinés et non infectés par le VIH. Les enfants infectés par le VIH qui avaient reçu le vaccin conjugué 9-valent à l'âge de 6, 10 et 14 semaines ont présenté, lors d'un suivi de 2,3 ans, certains signes traduisant une immunité déclinante, avec des concentrations d'anticorps IgG spécifiques des sérotypes inférieures à 0,35 µg/ml; pour 3 des 7 sérotypes soumis à évaluation, il n'y avait pas de différence sensible de concentration entre les sujets vaccinés et les témoins.<sup>31</sup> Cependant, 5 ans environ après la vaccination, on a observé chez ces sujets vaccinés une disparition partielle des réponses anamnestiques au vaccin conjugué.<sup>32</sup>

### Effet des vaccins antipneumococques conjugués sur le remplacement des sérotypes

En passant en revue les données de surveillance dont on disposait pour l'Afrique du Sud, l'Angleterre et le Pays de Galles, l'Australie, le Canada et les États-Unis et qui avaient été recueillies entre 1998 et 2009, on a observé dans toutes les situations un recul important et rapide des PI dues à des sérotypes présents dans les vaccins conjugués chez les enfants éligibles à la vaccination (enfants de <5 ans), avec toutefois des variations dans l'ampleur de ce recul par rapport à l'état initial (avant la vacci-

<sup>31</sup> Klugman KP et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349:1341–1348.

<sup>32</sup> Madhi SA et al. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199:1168–1176.

<sup>31</sup> Klugman KP et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 2003, 349:1341–1348.

<sup>32</sup> Madhi SA et al. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199:1168–1176.

the targeted age group for vaccination (reflecting herd protection). For IPD caused by non-PCV serotypes, increases were evident among hospitalized cases aged <5 years in some settings and also for some age groups in the non-targeted population. For IPD caused by any serotype the incidence was reduced among those aged <5 years in all settings whereas for older age groups some settings experienced decreases, some no change, and one setting experienced an increase in some age strata.<sup>33</sup>

Non-vaccine factors may influence recorded rates of serotype-specific disease and thereby confound interpretation of the relationship between PCV introduction and serotype changes. Such factors include variation in the proportion of isolates serotyped before and after vaccine introduction, changes in blood culture practice, and outbreaks of pneumococcal disease. Thus there is a need for caution in interpreting pneumococcal disease surveillance data.<sup>33</sup>

### Safety of PCVs

The favourable safety profile of PCV7 vaccine is well established.<sup>34, 35</sup> Several studies have shown that PCV10 and PCV13 have similar safety profiles to that of PCV7 when administered to infants and young children.<sup>36, 37, 38, 39, 40, 41</sup> In a study of 4429 healthy infants who received PCV13 co-administered with routine paediatric vaccines, injection-site reactions, fever, irritability, decreased appetite, and increased and/or decreased sleep occurred in about 10% of the vaccinees. Injection site reactions were reported more often in children aged >12 months compared to rates observed in infants. Pyrexia >39 °C was observed (1/100 to <1/10), vomiting and diarrhoea in 1/1000 to <1/100, and hypersensitivity reactions (including rash, facial oedema, dyspnoea) and nervous system disorders (including convulsions and hypotonic-hyporesponsive episodes) were reported in 1/10 000 to <1/1000 of the vaccinees.<sup>23</sup> A review of 5 ran-

tion). Le recul des PI était également évident chez les sujets plus âgés que le groupe d'âge éligible à la vaccination (ce qui témoignait de la présence d'une immunité collective). En ce qui concerne les PI dues à des sérotypes non présents dans les vaccins conjugués, il y avait visiblement augmentation parmi les malades hospitalisés de <5 ans dans certaines situations et également dans certains groupes d'âge de la population non visée par la vaccination. En ce qui concerne les PI dues à un sérotype quelconque, on notait une diminution de l'incidence chez les <5 ans dans toutes les situations, alors que dans les tranches d'âge plus élevé, on observait soit une diminution, soit aucun changement, soit, dans un cas, une augmentation dans certaines strates d'âge.<sup>33</sup>

Des facteurs non vaccinaux peuvent influencer sur les taux observés de maladies spécifiques d'un sérotype donné et par voie de conséquence, brouiller l'interprétation de la relation entre la mise en place des vaccins conjugués et les changements de sérotypes. Au nombre de ces facteurs figurent les variations dans la proportion d'isolements sérotypés avant et après la mise en place du vaccin, des modifications dans la façon d'effectuer les hémocultures ou encore les flambées de pneumococcies. Il convient donc d'interpréter avec prudence les données de la surveillance relatives aux pneumococcies.<sup>33</sup>

### Innocuité des vaccins conjugués

Il est bien établi que le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent présente un profil d'innocuité favorable.<sup>34, 35</sup> Plusieurs études ont montré que lorsqu'ils sont administrés à des nourrissons et à de jeunes enfants, les vaccins 10-valent et 13-valent présentent un profil d'innocuité similaire à celui du vaccin heptavalent.<sup>36, 37, 38, 39, 40, 41</sup> Une étude portant sur 4429 nourrissons en bonne santé qui avaient reçu le vaccin 13-valent co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels a montré que des réactions au point d'injection, de la fièvre, une irritabilité, une diminution de l'appétit et une augmentation ou une réduction du temps de sommeil ont été observées chez environ 10% des personnes vaccinées. Des réactions au point d'injection ont été signalées plus souvent chez des enfants de >12 mois que chez les nourrissons. Une pyrexie >39°C a été observée (de 1/100 à <1/10 doses), ainsi que des vomissements et de la diarrhée (de 1/1000 à <1/100 doses) tandis que les réactions d'hypersensibilité (notamment éruption cutanée, œdème de la face, dyspnée) et des

<sup>33</sup> See No. 1, 2012, 87, 1–16.

<sup>34</sup> DeStefano F et al. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bulletin of the World Health Organization*, 2008, 86:373–380.

<sup>35</sup> Wise RP et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 2004, 292:1702–1710.

<sup>36</sup> Bernal N et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PCV10) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28: 589–96.

<sup>37</sup> Chevallier B et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28:5109–118.

<sup>38</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Human Vaccines*, 2011, 7:1137–1145.

<sup>39</sup> Grimprel E et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine*, 2011, 29: 9675–9683.

<sup>40</sup> Nunes MC et al. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10: 951–980.

<sup>41</sup> Kieninger DM et al. Safety, tolerability, and immunogenic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*, 2010, 28: 4192–4203.

<sup>33</sup> Voir N° 1, 2012, pp. 1-16.

<sup>34</sup> De Stefano F et al. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines : systematic review of pre- and post-licensure data. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2008, 86: 373-380.

<sup>35</sup> Wise RP et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 2004, 292: 1702-1710.

<sup>36</sup> Bernal N et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PCV 10) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28:589-96.

<sup>37</sup> Chevallier B et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2009, 28:5109-118.

<sup>38</sup> Ruiz-Palacios GM et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHi-CV) in Mexican infants. *Human Vaccines*, 2011, 7:1137-1145.

<sup>39</sup> Grimprel E et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine*, 2011, 29:9675-9683.

<sup>40</sup> Nunes MC et al. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddler. *Expert Review of Vaccines*, 2011, 10: 951-980.

<sup>41</sup> Kieninger DM et al. Safety, tolerability and immunogenic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*, 2010, 28:4192-4203.

domized controlled studies including a total of 4004 vaccinees concluded that the safety and reactogenicity profiles of PCV10 and PCV7 were within the same range when administered for primary and booster vaccination in coadministration with other routinely used paediatric vaccines.<sup>36</sup>

If immunization using both a PCV and PPV23 is considered appropriate in immunodeficient individuals  $\geq 2$  years, to avoid induction of hyporesponsiveness the PCV should always be administered first, allowing an interval of at least 2 months before the PPV23 booster.

Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, or other causes, may have a reduced antibody response to active immunization. Safety, efficacy, and immunogenicity data for individuals with increased risk for pneumococcal infections (e.g. sickle cell disease, congenital and acquired splenic dysfunction, HIV infection, malignancy, nephrotic syndrome) are not yet available for these vaccines.

Although there is no information on the safety of PCV10 and PCV13 during pregnancy in humans, animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of PCV with respect to reproductive toxicity.<sup>22, 23</sup>

PCV10 and PCV13 are contraindicated in individuals with known hypersensitivity to the active substances, the excipients, or to any of the carrier proteins. As with other vaccines, the administration of PCVs should be postponed in subjects suffering from acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in deferral of the vaccination.

### Cost-effectiveness

A recent review<sup>42</sup> compared publicly available PCV decision-making tools in relation to the WHO guidelines for economic evaluations of immunization programmes.<sup>43</sup> The results were compared based on a standardized set of input parameters and assumptions. Vaccine cost (dose price and number of doses), vaccine efficacy, and epidemiology of critical endpoints (e.g. incidence of pneumonia, distribution of serotypes causing pneumonia) were influential parameters in the models compared.

A review of 15 economic analyses of pneumococcal conjugate vaccines published between 2002 and 2006, found a great diversity in assumptions (e.g. vaccine efficacy parameters, incidence rates for both invasive and non-invasive disease) mainly due to local variation in data

troubles du système nerveux (notamment les convulsions et des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité) étaient signalés chez les personnes vaccinées (de 1/10 000 à  $<1/1000$  doses).<sup>23</sup> Une étude critique de 5 essais randomisés contrôlés portant sur 4004 sujets vaccinés a conclu que les profils d'innocuité et de réactogénicité des vaccins 10-valent et heptavalent étaient du même ordre lorsque ces vaccins étaient administrés pour la primovaccination et le rappel en même temps que les autres vaccins pédiatriques habituels.<sup>36</sup>

Si la vaccination à l'aide des vaccins conjugués et du vaccin antipneumococcique polysidique 23-valent est jugée appropriée pour les sujets immunodéficients d'âge égal ou supérieur à 2 ans, il faut toujours, afin d'éviter de provoquer une hyporéactivité, que les vaccins conjugués soient administrés en premier, en observant un délai d'au moins 2 mois avant le rappel avec le vaccin polysidique 23-valent.

Les sujets dont la réactivité immunitaire est amoindrie, soit en raison d'un traitement immunosuppresseur, soit en raison d'un défaut génétique, d'une infection par le VIH ou pour d'autres causes, peuvent avoir une réponse en anticorps réduite lors d'une immunisation active. On ne possède pas encore de données sur l'innocuité, l'efficacité et l'immunogénicité de ces vaccins chez les sujets exposés à un risque accru d'infection à pneumocoques (par exemple en cas d'anémie falciforme, de dysfonctionnement splénique congénital ou acquis, d'infection par le VIH, de cancer ou de syndrome néphrotique).

On manque également d'informations sur l'innocuité des vaccins 10-valent et 13-valent pendant la grossesse dans l'espèce humaine, mais l'expérimentation animale ne révèle aucun effet reprotoxique direct ou indirect imputable aux vaccins conjugués.<sup>22, 23</sup>

Les vaccins conjugués 10-valent et 13-valent sont contre-indiqués chez les sujets qui présentent une hypersensibilité connue aux substances actives, aux excipients ou à l'une quelconque des protéines vectrices. Comme dans le cas des autres vaccins, il faut surseoir à l'administration d'un vaccin conjugué si le sujet se trouve dans la phase aiguë d'une grave affection fébrile. Toutefois, en présence d'une infection mineure, comme un rhume par exemple, il n'y a pas lieu de différer la vaccination.

### Rapport coût/efficacité

Dans une revue récente<sup>42</sup>, on a comparé les outils d'aide à la décision relatifs aux vaccins conjugués en rapport avec les lignes directrices de l'OMS concernant l'évaluation économique des programmes de vaccination.<sup>43</sup> Les résultats ont été comparés en s'appuyant sur un ensemble normalisé de paramètres d'entrée et d'hypothèses. Dans les modèles qui ont été ainsi comparés, le coût du vaccin (prix d'une dose et nombre de doses), l'efficacité vaccinale ainsi que l'épidémiologie des paramètres déterminants (par ex. l'incidence de la pneumonie, la distribution des sérotypes responsables de la pneumonie) ont une influence sur le rapport coût/efficacité.

En passant en revue 15 analyses économiques portant sur les vaccins antipneumococciques conjugués publiés entre 2002 et 2006, on a constaté une grande diversité dans les hypothèses (par exemple, les paramètres d'efficacité vaccinale, le taux d'incidence des affections invasives et non invasives) due principalement à des

<sup>42</sup> Chaiyakunapruk N et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Medicine*, 2011, 9:53.

<sup>43</sup> Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system. World Health Organization Geneva, 2002. Available at [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_V&B\\_02.11.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.11.pdf), accessed March 2012.

<sup>42</sup> Chaiyakunapruk N et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccine: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Medicine*, 2011, 9:53.

<sup>43</sup> Guidelines for estimating the cost of introducing new vaccines into the national immunization system. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2002. Disponible sur le site [http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO\\_V&B\\_02.11.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_V&B_02.11.pdf), consulté en mars 2012.

and opinions.<sup>44</sup> Accordingly, the results varied greatly, from total net savings to a cost of over €100 000 per discounted QALY gained. The cost of the vaccination programme (determined by price per dose and schedule, 4 or 3 doses, or fewer), and likely herd immunity impacts are highly influential though rarely explored in these published studies. The authors concluded that if the net long-term impact (determined by a mixture of effects related to herd immunity, serotype replacement, antibiotic resistance and cross reactivity) remained beneficial, and if a 3-dose schedule conferred near-equivalent protection to a 4-dose schedule, the cost-effectiveness of vaccination programmes using (the then available) PCV7 could be viewed as attractive in developed countries.

## WHO position

Currently available PCVs are safe and efficacious and the increased number of serotypes present in these vaccines, compared to the first licensed PCV7, represent significant progress in the fight against pneumococcal morbidity and mortality, in particular from a developing country perspective.<sup>45, 46</sup>

WHO recommends the inclusion of PCVs in childhood immunization programmes worldwide. In particular, countries with high childhood mortality (i.e. under 5 mortality rate of >50 deaths/1000 births) should make the introduction of these multicomponent PCVs a high priority.

The use of pneumococcal vaccine should be seen as complementary to the use of other pneumonia control measures, such as appropriate case management, promotion of exclusive breastfeeding for first 6 months of life, and the reduction of known risk factors, such as indoor pollutants and tobacco smoke.<sup>18</sup>

Planning for national use of pneumococcal vaccines should take into consideration the locally or regionally available estimates of disease burden, age distribution of cases, as well as the distribution of pneumococcal serotypes in different age groups.

PCV10 and PCV13 have comparable safety and efficacy profiles for the serotypes contained in the vaccines. The choice of PCV vaccine depends on factors such as the vaccine serotypes compared to serotypes prevalent in the locally identified target groups, vaccine supply, and cost-effectiveness considerations.

When primary immunization is initiated with one of these vaccines, it is recommended that remaining doses are administered with the same product. Interchangeability between PCV10 and PCV13 has not yet been documented. However, if it is not possible to complete the series with the same type of vaccine, the other PCV product should be used.

<sup>44</sup> Beutels P et al. Convincing or confusing? Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination—a review (2002-2006). *Vaccine*, 2007, 25:1355-1367.

<sup>45</sup> Grading of scientific evidence – Table I (evidence of protection). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf).

<sup>46</sup> Grading of scientific evidence – Table II (evidence of safety). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf).

variations locales dans les données et les points de vue.<sup>44</sup> De ce fait, les résultats étaient très variables, allant d'une économie nette à un coût de plus de 100 000 euros par année de vie ajustée sur la qualité gagnée (après actualisation). Le coût du programme de vaccination (déterminé par le prix d'une dose et le schéma de vaccination à 4 ou 3 doses ou moins) ainsi que l'impact probable sur l'immunité collective sont des facteurs qui ont une grande influence, mais qui sont rarement analysés dans ces publications. Les auteurs ont conclu que si l'impact net à long terme (déterminé par une palette d'effets liés à l'immunité collective, au remplacement des sérotypes, à l'antibiorésistance et la réactivité croisée) restait favorable, et si un schéma à 3 doses conférait un degré de protection presque équivalent à un schéma à 4 doses, le rapport coût/efficacité des programmes de vaccination utilisant le vaccin conjugué heptavalent (le vaccin commercialisé à ce moment-là) pourrait être jugé intéressant pour les pays développés.

## Position de l'OMS

Les vaccins antipneumococques conjugués qui sont actuellement disponibles sont efficaces et sans danger et le plus grand nombre de sérotypes présents dans ces vaccins, comparativement au vaccin heptavalent qui a été le premier à être homologué, représente un progrès important dans la lutte contre la morbidité et la mortalité imputables aux pneumocoques, notamment dans le contexte des pays en développement.<sup>45, 46</sup>

L'OMS recommande que, partout dans le monde, des vaccins antipneumococques conjugués soient inclus dans les programmes de vaccination de l'enfant. Il faut notamment que les pays qui connaissent une forte mortalité juvénile-infantile (c'est-à-dire un taux de mortalité des <5 ans >50 décès pour 1000 naissances) accordent un rang élevé de priorité à la mise en place de la vaccination au moyen de vaccins antipneumococques conjugués multicomposants.

Il faut voir dans la vaccination antipneumococque un complément aux autres mesures de lutte contre la pneumonie: prise en charge appropriée des cas, encouragement d'une alimentation exclusive au sein pendant les 6 premiers mois et réduction des facteurs de risque comme la pollution intérieure et la fumée de tabac.<sup>18</sup>

Dans la planification de l'usage, à l'échelon national, des vaccins antipneumococques conjugués, il faut prendre en considération les estimations disponibles, au niveau local et régional, de la charge de morbidité, de la distribution par âge des cas ainsi que de la distribution des sérotypes de pneumocoque selon les diverses tranches d'âge.

Relativement aux sérotypes qu'ils contiennent, les vaccins 10-valent et 13-valent présentent un profil d'efficacité et d'innocuité comparable. Le choix de tel ou tel vaccin conjugué va dépendre de facteurs tels que la comparaison entre les sérotypes vaccinaux et ceux qui sont présents parmi les groupes cibles identifiés localement, l'approvisionnement en vaccin ou encore des considérations relatives au rapport coût/efficacité.

Lorsqu'on entame une primovaccination au moyen de l'un de ces vaccins, il est recommandé que les doses encore à administrer soient des doses du même produit. Il n'est pas démontré, pour l'instant, que le vaccin 10-valent et le vaccin 13-valent soient interchangeables. Cela étant, s'il n'est pas possible d'administrer toute la série de doses avec le même type de vaccin, on devra utiliser l'autre produit.

<sup>44</sup> Beutels P et al. Convincing or confusing? Economic evaluation of childhood pneumococcal conjugate vaccination- a review ( 2002-2006). *Vaccine*, 2007, 25: 1355-1367.

<sup>45</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau I (preuve de protection). Disponible sur le site suivant: [http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf).

<sup>46</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau II (preuve d'innocuité). Disponible sur le site suivant: [http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf)

For PCV administration to infants, WHO recommends 3 primary doses (the 3p+0 schedule) or, as an alternative, 2 primary doses plus a booster (the 2p+1 schedule).<sup>47</sup> In choosing between the 3p+0 and 2p+1 schedules, countries should consider locally relevant factors including the epidemiology of pneumococcal disease, the likely coverage, and the timeliness of the vaccine doses.

If disease incidence peaks in young infants (<32 weeks of age), a 2p+1 schedule might not offer optimal individual protection for certain serotypes (e.g. 6B, 23F) compared to a 3p+0 schedule, particularly in the absence of herd protection. In contrast, higher antibody levels are induced by the third (booster) dose in a 2p+1 schedule compared to the third dose in a 3p+0 schedule. This may be important for duration of protection or effectiveness against some serotypes. The magnitude of herd protection after implementation of a pneumococcal conjugate immunization programme will depend on the immunization strategy, the coverage achieved, the degree of reduction in carriage of vaccine serotype pneumococci among vaccinees and their contacts, the proportion of pneumonias caused by vaccine serotypes, and the population composition.

If the 3p+0 schedule is used, vaccination can be initiated as early as 6 weeks of age with an interval between doses of 4–8 weeks, with doses given at 6, 10, and 14 weeks or at 2, 4, and 6 months, depending on programmatic convenience.

If the 2p+1 schedule is selected, the 2 primary doses should be given during infancy as early as 6 weeks of age at an interval preferably of 8 weeks or more for the youngest infants and 4–8 weeks or more between primary doses for infants aged  $\geq 7$  months. One booster dose should be given between 9–15 months of age.

Previously unvaccinated or incompletely vaccinated children who recover from invasive pneumococcal disease should be vaccinated using the recommended age-appropriate regimens. HIV-positive infants and pre-term neonates who have received their 3 primary vaccine doses before reaching 12 months of age may benefit from a booster dose in the second year of life. Interrupted schedules should be resumed without repeating the previous dose.

Catch-up vaccination as part of introduction will accelerate herd protection and therefore the PCV impact on disease and carriage. Maximized protection at the time of introduction of PCV10 or PCV13 can be achieved by providing 2 catch-up dose(s) at an interval of at least 2 months to unvaccinated children aged 12–24 months and to children aged 2–5 years who are at high risk of pneumococcal infection. When injected at different sites, PCVs can be administered concurrently with any other vaccines in infant immunization programmes.

PCVs are considered safe in all target groups for vaccination, also in immunocompromised individuals. The vaccines are not currently licensed for use in age groups that include women of childbearing age. Although theoretically highly unlikely to be harmful, there is no information on the safety of PCV10 and PCV13 during pregnancy.

En ce qui concerne l'administration des vaccins conjugués au nourrisson, l'OMS recommande soit 3 doses en primovaccination (schéma 3p+0), soit 2 doses en primovaccination suivies d'un rappel (schéma 2p+1).<sup>47</sup> Pour faire leur choix entre le schéma 3p+0 et le schéma 2p+1, il faut que les pays prennent en considération les facteurs qui peuvent être importants sur le plan local tels que l'épidémiologie des pneumocoques, le taux de couverture probable et l'administration des doses dans les délais prévus.

Si c'est chez le très jeune enfant (<32 semaines) que la maladie atteint son pic d'incidence, il est possible que, comparativement au schéma 3p+0, le schéma 2p+1 n'assure pas une protection optimale contre certains sérotypes (par exemple, le 6B et le 23F), notamment en l'absence d'immunité collective. En revanche, les titres d'anticorps sont plus élevés avec la troisième dose du schéma 2p+1 (rappel) qu'avec la troisième dose du schéma 3p+0. C'est là un point qui peut être important eu égard à la durée de la protection ou à l'efficacité du vaccin vis-à-vis de certains sérotypes. L'ampleur de l'immunité collective consécutive à la mise en œuvre d'un programme de vaccination antipneumococcique au moyen des vaccins conjugués va dépendre de divers facteurs: stratégie de vaccination, taux de couverture obtenu, degré de réduction du portage des sérotypes vaccinaux chez les sujets vaccinés et leurs contacts, proportion de pneumonies causées par des sérotypes vaccinaux et composition de la population.

Si l'on utilise le schéma 3p+0, on peut commencer la vaccination dès l'âge de 6 semaines avec un intervalle de 4 à 8 semaines entre les doses, celles-ci étant administrées à 6, 10 et 14 semaines ou à 2, 4 et 6 mois, selon ce qui sera le plus commode pour le programme.

Si c'est le schéma 2p+1 qui est retenu, il faut administrer les 2 premières doses au nourrisson dès l'âge de 6 semaines avec de préférence un intervalle entre les doses qui soit de 8 semaines au moins pour les nourrissons les plus jeunes et au moins de 4 à 8 semaines pour ceux dont l'âge est égal ou supérieur à 7 mois. La dose de rappel doit être administrée entre 9 et 15 mois.

Les enfants non encore ou incomplètement vaccinés qui se remettent d'une pneumococcie invasive doivent être vaccinés selon les schémas recommandés pour leur âge. Chez les nourrissons positifs pour le VIH et les prématurés qui ont reçu leurs 3 doses en primovaccination avant d'atteindre l'âge de 12 mois, un rappel au cours de la deuxième année peut être bénéfique. En cas d'interruption d'un schéma de vaccination, il faut le reprendre sans réadministrer la dose précédente.

Une vaccination de rattrapage dans le cadre de l'introduction des vaccins conjugués va avoir pour effet d'accélérer l'installation d'une immunité collective et par voie de conséquence, permettre à ces vaccins d'impacter plus rapidement la morbidité et le portage pneumococciques. Il est possible d'obtenir une protection maximale lors de l'introduction des vaccins 10-valent et 13-valent en administrant 2 doses de rattrapage à intervalle d'au moins 2 mois aux enfants non vaccinés de 12 à 24 mois et aux enfants de 2 à 5 ans qui sont exposés à un risque élevé d'infection à pneumocoques. On peut procéder à l'administration simultanée d'un vaccin conjugué et des autres vaccins prévus par le programme de vaccination infantile si l'on choisit un site d'injection distinct.

Les vaccins conjugués sont considérés comme sûrs pour toutes les tranches d'âge visées par la vaccination, y compris les sujets immunodéprimés. Pour l'instant, ils ne sont pas homologués pour les groupes d'âge qui incluent les femmes en âge de procréer. En théorie, il est tout à fait improbable que ces vaccins aient des effets nocifs, mais on ne possède pas d'informations sur l'innocuité des vaccins 10-valent et 13-valent pendant la grossesse.

<sup>47</sup> Grading of scientific evidence – Table III (choice of schedule). Available at [http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf).

<sup>47</sup> Cotation des preuves scientifiques – Tableau III (choix du calendrier). Disponible sur le site suivant: [http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal\\_grad\\_carriage.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pneumococcal_grad_carriage.pdf)

Except for very rare anaphylactic reactions that may follow the administration of any medicine, there are no contraindications to the use of these vaccines. However, it is advisable to defer vaccination until after an acute infection with temperature >39 °C.

Further data are needed from different epidemiological settings on the impact of large-scale PCV vaccination of individuals >50 years of age in order to establish the relative priority of immunization programmes in that age group. However, given the documented effects of herd protection in adult age groups following routine infant immunization with PCV7, higher priority should normally be given to introducing and maintaining high coverage of infants with PCVs.

In resource-limited settings where there are many competing health priorities, evidence does not support routine immunization of the elderly and high-risk populations with PPV23. Also, because of the low level of evidence for benefit, routine PPV23 vaccination of HIV-infected adults is not recommended in such settings. In countries that do not routinely administer PPV23 to high-risk populations, data are insufficient to recommend introducing this vaccine to reduce the morbidity and mortality associated with influenza.<sup>48</sup>

Health workers and travellers are not at increased risk for serious pneumococcal disease.

WHO recommends that the epidemiological impact of PCV be carefully monitored as part of routine sentinel surveillance. Serotype replacement should not be an impediment to PCV introduction; the observed increases in non-vaccine serotype IPD with the use of PCV7 are likely to be further mitigated by the use of PCVs with broader serotype coverage.

When interpreting observations of changing rates of non-vaccine type IPD, one must consider the larger context of overall IPD rates, variability of observations in pneumococcal epidemiology across sites and over time, differences in surveillance methods and in environmental factors, and all possible explanations for increases in non-vaccine-type pneumococcal disease, including but not limited to the use of PCV.

High-quality surveillance should be conducted in selected countries and defined populations that represent different epidemiological profiles worldwide. Surveillance of disease incidence should begin at least 2 years prior to PCV introduction and continue for at least 5 years post-introduction. However, lack of population-based surveillance should not be an impediment to PCV introduction. ■

À l'exception de très rares réactions anaphylactiques, qui peuvent d'ailleurs faire suite à l'administration de tout médicament, il n'y a aucune contre-indication à l'usage de ces vaccins. Toutefois, en cas d'épisode infectieux aigu avec une température >39°C, il est conseillé d'attendre que celui-ci soit passé pour effectuer la vaccination.

Il faudrait disposer de données complémentaires, recueillies dans diverses situations épidémiologiques, concernant l'impact de la vaccination à grande échelle des >50 ans par les vaccins conjugués afin d'établir la priorité relative de programmes de vaccination destinés à ce groupe d'âge. Quoiqu'il en soit, compte tenu de l'effet protecteur collectif qui a été constaté chez les adultes après la vaccination systématique des nourrissons par le vaccin heptavalent, la mise en place et le maintien d'une couverture importante des nourrissons par les vaccins conjugués sont, en principe, davantage prioritaires.

Là où les ressources sont limitées et où il faut arbitrer entre nombre de priorités sanitaires, les faits ne sont pas en faveur d'une vaccination systématique des personnes âgées et des populations à haut risque au moyen du vaccin antipneumococcique polysidique 23-valent. De plus, la vaccination systématique par le vaccin polysidique 23-valent n'est pas recommandée chez les adultes infectés par le VIH dans ce type de situation en raison de la faiblesse des preuves de son effet bénéfique. Dans les pays où les populations à haut risque ne sont pas systématiquement vaccinées avec le vaccin polysidique 23-valent, les données sont insuffisantes pour recommander l'introduction de ce vaccin en vue de réduire la morbidité et la mortalité liées à la grippe.<sup>48</sup>

Le personnel de santé et les voyageurs ne sont pas exposés à un risque accru de pneumococcie grave.

L'OMS recommande de suivre avec soin l'impact des vaccins conjugués dans le cadre de la surveillance systématique par sentinelles. Le remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes ne doit pas empêcher la mise en place d'une vaccination à l'aide de ces vaccins; il est probable que le recours à des vaccins conjugués couvrant une plus large gamme de sérotypes fera encore fléchir l'augmentation des PI dues à des sérotypes non vaccinaux qui a été observée à la suite de l'utilisation du vaccin conjugué heptavalent.

Lorsque l'on cherche à interpréter les observations faisant état de changements dans les taux de PI dues à des sérotypes non vaccinaux, il faut prendre en considération le contexte plus large du taux global de pneumococcies invasives, la variabilité des observations relatives à l'épidémiologie des pneumococcies d'un lieu à l'autre et au cours du temps, les différences au niveau des méthodes de surveillance et des facteurs environnementaux ainsi que toutes les explications possibles à l'augmentation des pneumococcies dues à des sérotypes non vaccinaux, y compris, mais pas uniquement, l'utilisation des vaccins conjugués.

Il convient d'assurer une surveillance de grande qualité dans un certain nombre de pays et dans des populations qui, dans l'ensemble du monde, soient représentatives de la diversité des profils épidémiologiques. La surveillance de l'incidence des pneumococcies doit commencer au moins 2 ans avant que ne soit lancée la vaccination au moyen des vaccins conjugués et se poursuivre pendant les 5 ans qui suivent sa mise en place. Cela dit, si la surveillance de la population est inexistante, cela ne doit pas empêcher la mise en route de cette vaccination. ■

<sup>48</sup> Grading of scientific evidence, PPV23 Grading tables 1–7 ([http://www.who.int/immunization/pp\\_pneumo\\_grade\\_tables/en/index.html](http://www.who.int/immunization/pp_pneumo_grade_tables/en/index.html))

<sup>48</sup> Cotation des preuves scientifiques, PPV 23 – Tableaux 1 à 7 ([http://www.who.int/immunization/pp\\_pneumo\\_grade\\_tables/en/index.html](http://www.who.int/immunization/pp_pneumo_grade_tables/en/index.html))