

**Impact du programme d'immunisation
contre les maladies invasives à
pneumocoque au Québec, 2010-2014**

Impact du programme d'immunisation contre les maladies invasives à pneumocoque au Québec, 2010-2014

RAPPORT

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Novembre 2017

AUTEURS

Monique Douville-Fradet, M.D., M. Hsc., FRCP(C)

Rachid Amini, M.D., M. Sc.

Manale Ouakki, M. Sc.

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

Geneviève Deceuninck, M.D., M. Sc.

Axe de recherche immunologie-infectiologie, CHU de Québec

Nicole Boulianne, inf., M. Sc.

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

Brigitte Lefebvre, Ph. D.

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

Philippe De Wals, M.D., Ph. D.

Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

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

AVEC LA COLLABORATION DE :

Gaston De Serres, M.D., Ph. D.

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

Monique Landry, M.D.

Unité des maladies infectieuses, Direction de la protection de la santé publique, MSSS

France Markowski, B. Sc.

Bureau de surveillance et de vigie, Direction de la protection de la santé publique, MSSS

Marlène Mercier, M.Sc.

Bureau de surveillance et de vigie, Direction de la protection de la santé publique, MSSS

Eveline Toth, M. Sc.

Unité des maladies infectieuses, Direction de la protection de la santé publique, MSSS

MISE EN PAGES

Marie-France Richard, agente administrative

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

REMERCIEMENTS

Nous adressons un merci tout spécial aux équipes de maladies infectieuses des directions régionales de santé publique, qui assurent le suivi des déclarations obligatoires et qui facilitent le déroulement de l'étude sur l'efficacité vaccinale. Nos remerciements s'adressent aussi au personnel des laboratoires de microbiologie de la province qui réalisent les tests et collaborent à la surveillance. Merci également à l'équipe maladies infectieuses du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec pour leurs commentaires judicieux et le support financier de la Direction de la protection de la santé publique, sans lequel l'évaluation de ce programme n'aurait pu être réalisée.

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

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

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

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 2018

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-80469-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2018)

Table des matières

Liste des tableaux.....	III
Liste des figures.....	V
Liste des sigles et acronymes	VII
Faits saillants 2010-2014	1
Sommaire	3
1 Contexte	7
2 Couverture vaccinale.....	11
2.1 Objectifs.....	11
2.2 Méthodologie.....	11
2.3 Résultats	12
2.4 Discussion.....	14
3 Déclaration obligatoire des infections invasives à pneumocoque	15
3.1 Objectifs.....	15
3.2 Méthodologie.....	15
3.3 Résultats	16
3.4 Discussion.....	20
4 Surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque	23
4.1 Objectifs.....	23
4.2 Méthodologie.....	23
4.3 Surveillance renforcée chez les enfants de moins de 5 ans	24
4.4 Profils de résistance des souches chez les enfants de moins de 5 ans.....	26
4.5 Surveillance chez les 5 ans ou plus.....	27
4.6 Discussion.....	30
5 Mesure de l'efficacité des vaccins pneumococciques conjugués	31
5.1 Objectif.....	31
5.2 Méthodologie.....	31
5.3 Résultats	32
5.4 Discussion.....	36
5.5 Suivi de l'étude	37
6 Morbidité hospitalière et mortalité des infections invasives à pneumocoque	39
6.1 Objectifs.....	39
6.2 Méthodologie.....	39
6.3 Hospitalisations pour pneumonies et autres formes cliniques	41
6.4 Hospitalisations pour empyème pédiatrique.....	46
6.5 Mortalité	47
6.6 Discussion.....	48
7 Défis et perspectives	51
Références	53

Liste des tableaux

Tableau 1	Comparaison des différents vaccins introduits contre le pneumocoque dans le programme de vaccination selon les sérotypes couverts par ceux-ci, province de Québec.....	8
Tableau 2	Couverture vaccinale contre le pneumocoque selon la cohorte de naissance.....	13
Tableau 3	Variations relatives des taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à pneumocoque (par 100 000 personnes-années) par périodes et selon certains groupes d'âge, province de Québec, 2000-2014.....	18
Tableau 4	Distribution (%) des diagnostics cliniques spécifiés chez les cas déclarés d'IIP de moins d'un an et les 1-4 ans par année, province de Québec, 2005-2014	20
Tableau 5	IIP : répartition des sérotypes identifiés chez les enfants < 5 ans de 2005 à 2014 - Ensemble des laboratoires du Québec	25
Tableau 6	IIP : résistance aux antibiotiques (%) des souches isolées chez les enfants < 5 ans de 2007 à 2014 - Ensemble des laboratoires du Québec	26
Tableau 7	Efficacité vaccinale observée contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) selon le vaccin pneumococcique utilisé et le sérotype	33
Tableau 8	Efficacité vaccinale de 2 doses ou plus selon le calendrier vaccinal reçu.....	34
Tableau 9	Efficacité vaccinale(EV) avec intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) observés selon le sérotype, le vaccin utilisé, l'âge, la période et le nombre de doses reçues.....	35
Tableau 10	Codes CIM-9 et CIM-10 des regroupements diagnostics utilisés	40
Tableau 11	Variation des taux d'hospitalisation pour les différents codes analysés en DX principal. Comparaisons de la période avant l'introduction des vaccins conjugués à la période d'analyse 2010-2014	43
Tableau 12	Variation des taux d'hospitalisation pour les différents codes analysés en DX principal. Comparaisons de la période post-introduction du vaccin VPC-7 (2006-2008) à celles des périodes post-introduction successives des vaccins conjugués VPC-10 et VPC-13	45

Liste des figures

Figure 1	Nombre de cas déclarés d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par mois et par année, tous âges, province de Québec, 2010-2014	16
Figure 2	Nombre et taux d'incidence standardisé des cas déclarés d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par année, tous âges, province de Québec, 2000-2014	17
Figure 3	Taux d'incidence des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par année d'âge, province de Québec, 2010-2014	17
Figure 4	Taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par année et par groupes d'âge chez les moins de 10 ans, province de Québec, 2000-2014	19
Figure 5	Distribution des souches de pneumocoque selon les sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10 ou VPC-13 chez les enfants < 5 ans – Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2001 à 2014.....	24
Figure 6	IIP : données historiques concernant les souches de sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10 ou VPC-13 chez les ≥ 5 ans - Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2001-2014	28
Figure 7	IIP : données historiques concernant les souches de sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10, VPC-13 ou VPP-23 chez les 5 à 64 ans – Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2009-2014	28
Figure 8	IIP : données historiques concernant les souches de sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10, VPC-13 ou VPP-23 chez les ≥ 65 ans - Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2009-2014	29
Figure 9	Taux annuel d'hospitalisations dues à toutes pneumonies dont les pneumonies à pneumocoque et autres pneumonies, aux méningites, aux septicémies et aux arthrites à pneumocoque en diagnostic principal chez les 3 mois à 59 mois, province de Québec, 2000 à 2014.....	41
Figure 10	Taux annuel d'hospitalisations dues aux pneumonies toutes causes, incluant les pneumonies à pneumocoque et les pneumonies lobaires de cause indéterminée en diagnostic principal, par groupes d'âge chez les 3 mois-59 mois et les 5 à 9 ans, province de Québec, 2000 à 2014	42
Figure 11	Taux d'hospitalisation pour empyème pédiatrique et taux d'hospitalisation pour empyème dans toute la population, province de Québec, 2008 à 2014	47

Liste des sigles et acronymes

CAI	Centre d'accès à l'information
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	Concentration minimale inhibitrice
IIP	Infections invasives à pneumocoque
IMPACT	Programme canadien de surveillance active de l'immunisation
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SAI	Sans autre indication
VPC-7	Vaccin pneumococcique conjugué heptavalent
VPC-13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent

Faits saillants 2010-2014

Le programme universel d'immunisation contre les maladies invasives à pneumocoque a été implanté par le ministère de la Santé et des Services sociaux en 2004. Dès sa première année d'implantation, il a rejoint près de 90 % des enfants québécois. L'introduction des trois vaccins conjugués a d'ailleurs été suivie d'une baisse substantielle de l'incidence des cas déclarés d'infections invasives à pneumocoque chez les moins de 5 ans. Ce rapport s'inscrit en suivi des deux rapports d'évaluation précédents et présente les données recueillies pour les différents volets de l'évaluation entre 2010 et 2014.

- Entre 2010 et 2014, la couverture vaccinale a atteint de 92 % à 95 % des cohortes, cette proportion étant croissante depuis 2005. Une proportion très élevée de 97 % a reçu au moins deux doses du vaccin. Non seulement les couvertures sont élevées, mais les enfants sont de plus en plus nombreux à être vaccinés en temps opportun, diminuant ainsi la fenêtre de vulnérabilité.
- L'incidence des cas déclarés d'infections invasives à pneumocoque chez les moins de 5 ans a fluctué pour atteindre le taux le plus bas de 9,1/100 000 en 2013 avant d'augmenter à 11,9/100 000 en 2014. Ce taux est semblable à celui enregistré en 2006 qui marquait une baisse substantielle des cas déclarés depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7).
- L'introduction des vaccins VPC-10 (2009) et VPC-13 (2011) a été suivie chez les moins de 5 ans d'une diminution du nombre de cas d'infections invasives à pneumocoque, dont les sérotypes étaient inclus dans ceux-ci. En 2014, la vaste majorité des souches invasives isolées (85 %) appartiennent à des sérotypes non inclus dans le VPC-13. Une baisse des souches de sérotypes 7F et surtout 19A est constatée. Ces sérotypes ont également baissé chez les 65 ans ou plus. Par contre, le nombre de souches de sérotype 22F est en recrudescence, passant de 10 (7,3 %) en 2010 à 23 (18,0 %) en 2014.
- Les trois vaccins conjugués contre le pneumocoque ont montré un niveau élevé de protection contre les infections invasives à pneumocoque causées par les sérotypes inclus dans leur composition. Bien que le VPC-10 ne contienne pas le sérotype 19A, il a fourni un niveau de protection aussi élevé que le VPC-13 contre ce sérotype. Aucune différence substantielle entre la vaccination avec le VPC-10, le VPC-13 ou un calendrier hybride VPC-10 + VPC-13 n'a été observée.
- Entre 2010 et 2014, la baisse des hospitalisations pour infections pouvant être causées par le pneumocoque dans la population québécoise s'est légèrement accentuée chez les moins de 5 ans ciblés par le programme. Les hospitalisations pour pneumonies sont celles qui restent de loin les plus fréquentes par rapport aux septicémies et aux méningites.
- Néanmoins, les bénéfices de l'immunité de groupe générée par les vaccins conjugués ont été érodés du fait du remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes non couverts par ces vaccins.

Sommaire

En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec implantait un programme universel d'immunisation contre le pneumocoque à trois doses chez les enfants (VPC-7 en primo-vaccination à 2 et 4 mois avec une dose de rappel à 12 mois). À l'introduction du programme, un programme de rattrapage passif jusqu'à 5 ans a aussi été implanté. Le présent rapport s'inscrit en suivi des deux rapports d'évaluation précédents et présente les données recueillies pour les différents volets de l'évaluation entre 2010 et 2014. L'analyse porte essentiellement sur la population âgée de moins de 5 ans, bien que des données sur le reste de la population y soient aussi présentées pour tenir compte de l'impact indirect possible du programme dans la population. De plus, puisque le premier mandat de dix ans d'évaluation confié par le ministère à l'Institut national de santé publique du Québec pour l'évaluation du programme prend fin en 2014, des données sont aussi présentées pour l'ensemble de la période. Chez les enfants, un nouveau vaccin 10-valent (Synflorix ou VPC-10) a été introduit au Québec au cours de l'été 2009. Enfin, le vaccin Prevnar-13 (VPC-13) a été introduit dans le programme québécois en janvier 2011 et a remplacé le VPC-10. Aucun rattrapage n'a été recommandé lors de l'introduction du VPC-10 et du VPC-13.

Couverture vaccinale

Au Québec, l'évaluation de la couverture vaccinale chez les jeunes enfants est réalisée dans le cadre d'enquêtes postales bisannuelles. Ces enquêtes sont menées depuis 2006 et la dernière a été réalisée en 2014. Leur objectif principal est d'obtenir un estimé de la couverture vaccinale à l'âge de 15 mois et de 24 mois. Les cinq enquêtes menées à ce jour ont permis d'obtenir un portrait de la couverture vaccinale de dix cohortes d'enfants visés par le programme de vaccination contre le pneumocoque depuis son introduction au calendrier de vaccination. Il s'agit d'études descriptives transversales réalisées auprès d'un échantillon d'enfants sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées de la Régie de l'assurance maladie du Québec. L'ensemble des études totalise 6 192 enfants provenant de dix cohortes de naissance. Le taux de réponse aux différentes enquêtes varie de 61 % à 76 % selon l'année de l'enquête et la cohorte. Depuis l'implantation du programme en décembre 2004, plus de 97 % des enfants ont reçu au moins une dose de vaccin contre le pneumocoque conjugué et entre 89,6 (cohorte 2004) et 95,7 % (cohorte 2012) ont reçu trois doses ou plus. Ces proportions diminuent légèrement si l'on considère valides uniquement les 3^{es} doses administrées à l'âge de 12 mois et plus. Les retards dans l'administration de la 3^e dose tendent à diminuer avec les années.

Déclaration obligatoire des infections invasives à pneumocoque

Le taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à pneumocoque (IIP) (fichier MADO) a diminué dramatiquement après l'introduction du programme jusqu'en 2006, passant de 14 à 8,9 pour 100 000 personnes-années, soit une baisse de 36 % entre 2004 et 2006 pour l'ensemble de la population. Par la suite, il a augmenté de nouveau jusqu'en 2010 (13,6 pour 100 000 personnes-années) pour diminuer encore une fois entre 2011 et 2014, autour de 11 pour 100 000 personnes-années. La maladie touche tout particulièrement les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de 60 ans ou plus dont les taux d'incidence en 2014 étaient respectivement de 11,9 et 26,4 pour 100 000 personnes-années.

Chez les 0-5 ans, une diminution des taux de 54 % pour la période 2005-2009 et d'un autre 29 % pour 2010-2014 a été constatée. Chez les 5 à 9 ans, l'incidence a aussi diminué au cours de la dernière période, mais l'augmentation s'est poursuivie chez les 50 ans ou plus.

Au cours de la période 2010-2014, le tableau clinique le plus fréquemment déclaré chez les moins de 1 an est la septicémie (sans qu'on puisse distinguer entre la bactériémie et le choc septique), suivie des pneumonies et des méningites alors que chez les 1-4 ans, la pneumonie domine. Une condition augmentant le risque d'IIP est déclarée dans 11 % des cas documentés.

Pour l'ensemble des cas déclarés, la létalité a aussi diminué de 1,2 à 0,7 %. Les chiffres sont petits et il est difficile d'interpréter les tendances selon les groupes d'âge. De plus, la variable évolution n'est présente que dans 30 à 40 % des cas.

Surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque

Depuis l'introduction du programme universel d'immunisation chez les moins de 5 ans, la proportion de souches dont le sérotype est inclus dans le 7-valent a chuté remarquablement dans ce groupe d'âge, passant de 81,5 % en 2004 (période pré-vaccinale) à moins de 2 % depuis 2011, avec une seule souche retrouvée chez les moins de 5 ans dans chacune des trois dernières années. Une diminution du nombre d'isolats dont le sérotype est inclus dans les vaccins VPC-10 et VPC-13 est bien amorcée chez les enfants de moins de 5 ans. Cette baisse est d'autant plus importante, car les souches de sérotype 19A couvertes par le VPC-13 sont souvent multirésistantes. En 2014, une augmentation des souches de sérotypes non vaccinaux (10A, 15B et 22F) chez les moins de 5 ans et une hausse du nombre de souches totales par rapport à 2013 et 2012 sont observées, bien que ce nombre soit toujours inférieur à ce qui a été observé au cours de toutes les années précédant l'introduction du VPC-13.

Mesure de l'efficacité des vaccins pneumococciques conjugués

Depuis l'implantation du programme universel de vaccination contre le pneumocoque chez les enfants en décembre 2004, une étude de l'efficacité du vaccin chez les moins de 5 ans est en cours. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins pneumococciques conjugués (VPC) à prévenir les IIP, en fonction du type de vaccin (VPC-7, VPC-10, VPC-13 ou d'une combinaison de ces vaccins), du nombre de doses administrées et du délai depuis l'administration de la dernière dose. Un devis de type cas-témoins dans une cohorte dynamique (la population du Québec) est suivi.

L'efficacité vaccinale observée contre les sérotypes inclus dans le vaccin, pour une dose ou plus est de 90 % (82-95 %) pour le vaccin VPC-7, 97 % (84-99 %) pour le VPC-10 et de 86 % (62-95 %) pour le VPC-13. Contre le sérotype 19A, l'efficacité observée d'une dose ou plus a été respectivement de 42 % (VPC-7 : -9 % à 69 %), 71 % (VPC-10 : 24-89 %), et 74 % (VPC-13 : 11-92 %). L'efficacité observée de deux doses ou plus contre les 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 est de 85 % pour le VPC-10 (66-94 %), 85 % pour le VPC-13 (55-94 %) et 89 % (58-97 %) pour un calendrier hybride VPC-10 + VPC-13.

De manière générale, les efficacités vaccinales sont meilleures chez les enfants avant l'âge de 2 ans et il y a une tendance à une meilleure efficacité avec plus de doses reçues. Cela n'est pas observé pour le VPC-13, mais nous avons moins de recul et de précision statistique pour les estimés d'efficacité qui concernent ce dernier vaccin. Nos résultats se comparent à ce qui est publié ailleurs à partir d'études réalisées dans d'autres contextes.

Morbidité hospitalière et mortalité associées aux infections invasives à pneumocoque

Les informations sur les hospitalisations et la létalité en milieu de soins liées aux infections pouvant être causées par le pneumocoque proviennent de la banque de données MED-ÉCHO. Une analyse de tendance a été réalisée chez les moins de cinq ans. Une analyse comparative des ratios d'incidence des taux d'hospitalisation selon les groupes d'âge a aussi été réalisée. Ainsi, les années 2010 à 2014 ont été comparées aux deux périodes quinquennales antérieures (2000-2004 et 2005-2009). Chez les moins de 5 ans, la baisse des pneumonies toutes causes s'est légèrement accentuée entre 2011 et 2014 et on note aussi une baisse chez les 5-9 ans. Il en est de même pour les méningites et les septicémies, bien que ces formes cliniques diminuent depuis 2005.

Dans les autres groupes d'âge, les septicémies ont augmenté et les arthrites-péritonites ont nettement diminué. Les taux pour les pneumonies fluctuent mais, dans l'ensemble, sont assez stables.

La tendance à la hausse des hospitalisations pédiatriques pour empyème, observée au Québec entre 1990 et 2007, s'est modifiée. Chez les 0-9 ans, on note une baisse du taux d'hospitalisation pour empyème au cours des trois dernières années, alors que chez les 10-14 ans, les taux sont plus stables. Les décès sont excessivement rares avant 40 ans et dans la population cible (0-9 ans), on ne compte que quatre décès entre 2005 et 2014 et aucun depuis 2010.

Les données de mortalité sont tirées du fichier provincial des décès. Dans ce fichier, les décès dus aux pneumonies sont plus fréquents que ceux dus aux méningites ou aux septicémies. On retrouve moins de 1 % des décès par pneumonie avant 20 ans, alors que 9 % des décès par septicémie surviennent chez les moins de 5 ans et que déjà 13 % des décès par méningite surviennent chez les moins d'un an.

1 Contexte

En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) implantait un programme universel et gratuit d'immunisation contre le pneumocoque chez les enfants. La province de Québec était la première à préconiser un calendrier comportant deux doses de vaccin pneumococcique conjugué (VPC-7) pour la primovaccination à 2 et 4 mois et une dose de rappel à 12 mois plutôt que les quatre recommandées par le fabricant¹ (2, 4, 6 et 12 mois) (Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ), 2005). À l'introduction du programme en 2005, un programme de rattrapage passif jusqu'à cinq ans a aussi été réalisé. Il était donc important d'évaluer soigneusement les effets d'un tel programme chez les moins de 5 ans.

L'objectif de l'évaluation consistait à estimer l'impact du programme de vaccination sur les infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants québécois âgés de moins de 5 ans. L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a proposé une évaluation comportant cinq volets :

- L'évaluation dans le temps de la couverture vaccinale;
- La surveillance renforcée des IIP chez les enfants de moins de 5 ans dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire;
- La caractérisation des souches isolées chez ces enfants et leur suivi dans le temps;
- Un monitoring des échecs vaccinaux et des études d'efficacité du calendrier à trois doses (2, 4 et 12 mois) pour prévenir les infections invasives causées par les sérotypes visés par la vaccination;
- Une analyse de l'impact du programme sur les hospitalisations pour infections invasives à pneumocoque.

Un premier rapport d'évaluation publié en 2007 (Boulianne, N. et collab., 2007) (années 2005 et 2006) et un deuxième en 2011 (Douville-Fradet, M. et collab., 2012) présentaient les résultats pour les années 2005 à 2009 inclusivement. Le rapport actuel couvrant les années 2010 à 2014 est encore constitué de chapitres abordant les 5 volets de l'évaluation. L'analyse porte essentiellement sur la population âgée de moins de 5 ans, bien que des données pour le reste de la population y soient aussi présentées, compte tenu de l'impact potentiel du programme. Le rapport sert également de bilan et complète le mandat d'analyse des dix premières années d'évaluation du programme de vaccination contre le pneumocoque (2005 à 2014), confié à l'INSPQ en 2005.

Fardeau de la maladie

À la fin des années 90, chez les enfants canadiens âgés entre 6 mois et 9 ans, le risque de méningite pneumococcique s'élevait à 1 cas pour 5 000 enfants (0,02 %), celui de bactériémie à 1 sur 500 (0,20 %) et celui de pneumonie dû au pneumocoque à 1 sur 20 (5 %). Par ailleurs, environ 262 000 épisodes d'otites moyennes et 32 000 myringotomies avec insertion de tube étaient attribuables à une infection à *Streptococcus pneumoniae*. Au Québec, on a estimé les coûts liés aux infections à pneumocoque à 125 millions de dollars dont 32 % étaient à la charge du système de santé. Seulement 2 % de ces coûts étaient attribuables aux infections invasives, mais 84 % aux otites moyennes (Petit, G. et collab., 2003). Ces estimés étaient notamment basés sur des données provenant du fichier des hospitalisations du Québec, du réseau IMPACT (*Immunization Monitoring Program ACTIVE* : données des centres pédiatriques québécois), de l'expérience de médecins québécois en ambulatoire et de données recueillies dans des laboratoires du Québec. On prévoyait,

¹ Une 4^e dose peut être recommandée chez des enfants ayant certains facteurs de risque particuliers mentionnés plus loin sous la rubrique « Programme québécois ».

avec une couverture vaccinale de 80 %, une diminution des maladies invasives de 60 % et de 30 % pour les maladies non invasives, mais peu de décès prévenus compte tenu du petit nombre d'entre eux en bas âge (De Wals, P. et collab., 2003).

Par ailleurs, dans une revue de dossiers faite à l'échelle du Québec à partir du fichier des hospitalisations entre 1990 et 2007, parmi les emphyèmes pleuraux pour lesquels une bactérie a été identifiée (46 % des cas), on a retrouvé du pneumocoque dans 42 % des cas (Deceuninck, G. et collab., 2014).

Enfin, avec la présence d'une résistance croissante du pneumocoque aux antibiotiques, la prévention des infections pneumococciques chez les enfants par un vaccin est devenue une nécessité.

Programme québécois

Un premier vaccin polysaccharidique contenant 23 sérotypes (tableau 1) a été homologué au Canada en 1983 pour les personnes âgées de 2 ans ou plus. En 1999, un programme de vaccination gratuit a été introduit pour les individus de 2 ans ou plus présentant des facteurs de risque particuliers. En 2000, le programme a été étendu aux personnes de 65 ans ou plus. En juin 2001, un premier vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (Pevnar-7 ou VPC-7) a été homologué au Canada. En octobre 2002, le MSSS a décidé d'offrir gratuitement le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent aux enfants de moins de 5 ans qui présentaient un risque accru d'IIP en suivant un calendrier comportant quatre doses (2, 4, 6, et 12 mois). Le vaccin était également offert aux enfants qui vivaient dans les régions du Nord-du-Québec, compte tenu d'un risque potentiel accru. En décembre 2004, le VPC-7 a été offert gratuitement à tous les nouveau-nés suivant un calendrier comportant trois doses offertes respectivement à 2, 4 et 12 mois. Simultanément, le vaccin pouvait être offert gratuitement à tous les enfants âgés de moins de 5 ans dans le cadre des visites de routine. En 2008, un nouveau vaccin 10-valent (Synflorix ou VPC-10) contenant trois sérotypes en sus de ceux présents dans le vaccin VPC-7 a été homologué au Canada. Chez les enfants, il a été introduit au Québec au cours de l'été 2009. En 2009, le vaccin Pevnar-13 (VPC-13) a été homologué au Canada. Il a été introduit dans le programme québécois en janvier 2011 et a remplacé le VPC-10. Aucun rattrapage n'a été recommandé lors de l'introduction du VPC-10 et du VPC-13.

Tableau 1 Comparaison des différents vaccins introduits contre le pneumocoque dans le programme de vaccination selon les sérotypes couverts par ceux-ci, province de Québec

Types de vaccin	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	33F	22F	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	
VPC-7*																									
VPC-10*																									
VPC-13*																									
VPP-23*																									

Source : tableau mis en forme par Philippe De Wals, mars 2016.

* VPC-7 = Pevnar™, Pfizer; VPC-10 = Synflorix™, GSK; VPC-13 = Pevnar™ 13, Pfizer
VPP-23 = Pneumovax™ 23, Merck/MSD; Pneumo 23™, Sanofi Pasteur.

Le remplacement ou l'émergence d'IIP causées par des sérotypes non contenus dans les vaccins utilisés

À la suite de l'implantation du premier vaccin contre le pneumocoque conjugué VPC-7 dans de nombreux pays, plusieurs publications ont rapporté que la réduction importante des cas d'IIP dues aux sérotypes vaccinaux s'était accompagnée d'une augmentation relative des cas d'IIP causées par des sérotypes non inclus dans le vaccin disponible, un phénomène dont l'amplitude est variable selon les populations étudiées, le type de vaccin implanté et l'épidémiologie locale. L'impact de l'introduction des vaccins VPC-10 et VPC-13 s'est aussi accompagné d'une diminution notable du nombre de souches dont les sérotypes sont inclus dans ces vaccins, particulièrement le sérotype 19A qui avait ainsi émergé dans les années suivant l'implantation du VPC-7. Ce sérotype a été très répandu dans plusieurs pays et a causé des maladies invasives sévères qui représentaient un défi thérapeutique compte tenu de sa multirésistance. En Europe de l'Ouest où le VPC-13 a été implanté dès sa disponibilité à partir de 2009, de nouveaux sérotypes ont émergé (24F, 22F, 8 et 15A). La plupart des sérotypes émergents sont moins invasifs et ont un ratio cas/porteur plus faible (Tin Tin Htar, M. et collab., 2015). Aux États-Unis, on a noté l'émergence des sérotypes 33F, 22F 15B/15C et 35B (Metcalf, B. J. et collab., 2016). La surveillance des souches circulantes est donc essentielle, car le phénomène est toujours présent et évolutif et l'impact sur la morbidité et la mortalité reste toujours un enjeu de taille.

Efficacité vaccinale

Plusieurs études post-implantation ont pu démontrer l'excellente efficacité des vaccins conjugués contre les sérotypes inclus dans leur formulation chez les enfants.

Ainsi, le VPC-7 a montré une efficacité de 94 % pour une dose ou plus dans une étude américaine et une autre canadienne (Whitney, C. G. et collab., 2006; De Serres, G. et collab., 2012). Le VPC-10 a aussi montré une excellente efficacité dans l'étude randomisée finlandaise avec un programme à 2 + 1 doses (92 % pour ≥ 1 dose) (Palmu, A. A. et collab., 2013) et pour deux doses ou plus dans une étude cas-témoins brésilienne (96 % [80-99 %]) (Domingues, C. M. et collab., 2014).

L'efficacité du VPC-13 contre les 13 sérotypes couverts par le vaccin est également élevée, bien qu'un peu moindre, avec une estimation dans une étude cas-témoins aux États-Unis récemment publiée, alors que quatre doses sont recommandées (86 % pour ≥ 1 dose) (Moore, M. R. et collab., 2016), et à 75 % pour 2 + 1 doses dans une étude par cohorte indirecte au Royaume-Uni (Andrews, N. J. et collab., 2014).

Par ailleurs, de nombreuses études ont mis en évidence un effet d'immunité de groupe qui s'installe rapidement après l'introduction des vaccins conjugués contre le pneumocoque dans les programmes de vaccination universelle des enfants. Cet effet a été particulièrement bien observé après l'introduction du vaccin VPC-7, avec une diminution rapide du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoque des sérotypes inclus dans les vaccins utilisés, dans tous les groupes d'âge. Le gain est cependant émoussé par l'effet de remplacement, faible et incomplet chez les jeunes enfants, mais quasi-total chez les personnes âgées dans les sept années suivant l'implantation du programme (Feikin, D. R. et collab., 2013). Un effet d'immunité de groupe similaire est également décrit dans les pays qui ont utilisé le VPC-10 (Jokinen, J. et collab., 2015) et le VPC-13 (Steens, A. et collab., 2013; Moore, M. R. et collab., 2015; Waight, P. A. et collab., 2015; Guevara, M. et collab., 2016).

2 Couverture vaccinale

2.1 Objectifs

Au Québec, l'évaluation de la couverture vaccinale chez les jeunes enfants est réalisée dans le cadre d'enquêtes bisannuelles. Ces enquêtes sont menées depuis 2006 et la dernière a été réalisée en 2014 (Boulianne, N. et collab., 2015; Boulianne, N. et collab., 2013; Boulianne, N. et collab., 2011; Boulianne, N. et collab., 2009; Boulianne, N. et collab., 2007).

L'objectif principal de ces enquêtes est d'obtenir un estimé de la couverture vaccinale à l'âge de 15 et 24 mois. Tous les vaccins prévus au calendrier en fonction de l'âge sont évalués. Les cinq enquêtes menées à ce jour ont permis d'obtenir un portrait de la couverture vaccinale de dix cohortes d'enfants visés par le programme de vaccination contre le pneumocoque depuis son introduction au calendrier régulier de vaccination québécois en décembre 2004.

Ainsi, le groupe d'enfants nés entre le 1^{er} décembre 2003 et le 31 mars 2004, appelé cohorte 2003, sont nés avant l'introduction du programme de vaccination. Ils ont cependant pu bénéficier d'un certain programme de rattrapage. Les autres groupes d'enfants correspondent aux cohortes nées depuis 2004 jusqu'à 2012 visées par le programme universel à trois doses de vaccin pneumococcique conjugué.

2.2 Méthodologie

Il s'agit d'études descriptives transversales réalisées auprès d'un échantillon d'enfants sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Ce fichier constitue une base d'échantillonnage exhaustive de la population au Québec. En 2006, l'échantillon initial était de 600 enfants dans chaque groupe, alors que pour les années subséquentes, l'échantillon a été augmenté à 1 000 enfants en vue d'augmenter la puissance statistique. Un questionnaire a été envoyé aux parents de l'enfant suivant la méthodologie de Dilman, soit un premier envoi suivi d'une relance postale et d'une relance téléphonique, afin d'améliorer le taux de réponse. Les enquêtes sont réalisées au printemps de l'année.

L'information sur les vaccins pneumococciques conjugués administrés est d'abord obtenue en demandant aux parents de recopier l'information contenue au carnet de vaccination de l'enfant sur le questionnaire d'enquête. Ce dernier reproduit les pages du carnet de vaccination utilisé au Québec. Une recherche de l'information vaccinale est réalisée auprès du ou des vaccinateurs identifiés par les parents pour tous les dossiers vaccinaux incomplets ou lorsque le carnet de vaccination est perdu. L'autorisation écrite des parents est obtenue pour avoir accès à cette information contenue au dossier de vaccination.

Pour les enfants âgés d'un an, l'évaluation de la couverture vaccinale est réalisée à l'âge de 15 mois, alors que pour les enfants de 2 ans, l'évaluation est faite à l'âge de 24 mois. Pour plus de détails concernant la méthodologie d'enquête, il faut se référer aux rapports antérieurs sur les couvertures vaccinales des enfants de 1 an et 2 ans.

2.3 Résultats

La population à l'étude compte dix cohortes de naissance totalisant 6 192 enfants. Le taux de réponse aux différentes enquêtes varie de 61 % à 76 % selon l'année de l'enquête et la cohorte. Les participants à l'étude sont représentatifs de la population du Québec pour ce qui est de la région de résidence, l'âge de la mère à la naissance, la scolarité de la mère et le rang de l'enfant dans la famille.

À l'exception de la première cohorte née en 2003 qui n'était pas visée par le programme universel introduit en décembre 2004, plus de 97 % des enfants ont reçu au moins une dose de vaccin contre le pneumocoque conjugué et entre 89,6 (cohorte 2004) et 95,7 % (cohorte 2012) ont reçu trois doses ou plus (tableau 2). Ces proportions diminuent légèrement si on considère valides uniquement les 3^{es} doses administrées à l'âge de 12 mois et plus. Les retards dans l'administration de la 3^e dose peuvent également être appréciés lorsque l'on tient compte uniquement des doses administrées avant l'âge de 15 mois ou avant 24 mois. Ces retards tendent à diminuer avec les années, les cohortes les plus jeunes présentant moins de retard que les plus vieilles.

Les activités de rattrapage après l'introduction du vaccin VPC-7 au calendrier de vaccination régulier ont permis d'atteindre une couverture vaccinale de 73 % chez les enfants de la cohorte 2 ans de 2003 (deux doses administrées \geq 12 mois ou trois doses dont une \geq 12 mois).

Finalement, à l'exception de la cohorte 2003 pour qui quatre doses étaient recommandées, la proportion d'enfants qui reçoivent une 4^e dose de vaccin est stable et se situe entre 2 et 5 %, ce qui correspond vraisemblablement à la proportion d'enfants pour qui cette 4^e dose est indiquée au Québec, soit les enfants présentant une des conditions augmentant le risque d'infections invasives à pneumocoque tels l'asplénie, une immunosuppression, une maladie cardiaque ou pulmonaire chronique, un diabète, une naissance à moins de 32 semaines de grossesse, ainsi qu'à ceux qui résident dans les deux régions nordiques de la province (PIQ, MSSS, 2010).

Tableau 2 Couverture vaccinale contre le pneumocoque selon la cohorte de naissance

Cohorte de naissance	Enquête 2006		Enquête 2008		Enquête 2010		Enquête 2012		Enquête 2014	
	2003 N = 411	2004 N = 433	2006 a N = 629	2006 b N = 652	2007 N = 604	2008 N = 629	2009 N = 710	2010 N = 740	2011 N = 666	2012 N = 718
Taux de réponse	71 %	73 %	64 %	66 %	61 %	64 %	72 %	76 %	68 %	73 %
Âge à l'évaluation	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois
Nombre de doses du VPC-7	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
0 dose	10,9	2,5	3,0	1,9	2,2	2,2	2,7	2,7	1,7	1,4
≥ 1 dose	89,1	97,5	97	98	97,8	97,8	97,3	97,3	98,3	98,6
≥ 2 doses	81,3	97,2	96,3	97,1	97,7	96,0	96,3	96,2	97,1	98,5
≥ 3 doses (IC 95 %)	35,0 (30,4-39,9)	89,6 (86,3-92,3)	93 (90,7-94,9)	92,5 (90,2-94,4)	94,7 (92,6-96,4)	93,0 (90,7-94,9)	93,4 (91,3-95,1)	92,7 (90,6-94,5)	94,3 (92,3-95,9)	95,7 (93,9-97,1)
3 doses dont une ≥ 12 mois (IC 95 %)	33,3 (28-38,1)	86,6 (83-89,7)	92,1 (89,7-94,0)	92,4 (89,0-93,5)	93,5 (91,3-95,4)	91,7 (89,3-93,8)	92,0 (89,7-93,9)	91,1 (88,8-93,0)	94,1 (92,1-95,8)	95,4 (93,6-96,8)
3 doses < 15 mois ou < 24 mois*		79,2	92,4	85,4	94,2	90,0	93,1	89,3	93,2	92,5
≥ 4 doses	19,7	5,1	4,1	4,4	4,6	4,0	5,2	1,9	2,4	2,2

* Indicateur du retard dans l'administration de la 3^e dose de vaccin VPC-7.

2.4 Discussion

Le programme de vaccination contre le pneumocoque a rejoint, dès sa première année d'implantation, près de 90 % des enfants québécois avec trois doses de vaccin du calendrier à 2, 4 et 12 mois². Cette proportion s'est accrue avec les années et les cohortes subséquentes, celles nées depuis 2005, ont atteint entre 92 et 95 % de couverture vaccinale, ce qui est remarquable. Également, une proportion très élevée de 97 % a reçu au moins deux doses du vaccin. Seule une minorité oscillant entre 2 et 3 % des enfants n'ont reçu aucune dose du vaccin contre le pneumocoque.

En outre, une diminution des retards à l'administration des vaccins au fil des années est notée. À 15 mois, c'était 80 % des enfants de la cohorte 2005 qui avaient reçu les trois doses de vaccin. Parmi les cohortes des enfants nés en 2006 et 2008, cette proportion s'élève respectivement à 85 % et 90 % pour atteindre 92 % chez les enfants nés en 2012. Plusieurs mesures, dont l'introduction de l'indicateur des retards vaccinaux dans les ententes de gestion du réseau et la formation/sensibilisation des intervenants à l'importance de respecter le calendrier de vaccination, ont été mises en place au cours des dernières années en vue d'améliorer la situation au regard des retards vaccinaux. Il semble que certaines de ces mesures aient porté fruit.

Le rattrapage auprès des enfants plus vieux, nés avant 2005, a été fait de manière passive, c'est-à-dire que l'enfant se voyait offrir un vaccin pneumococcique conjugué au moment d'une visite de routine pour un autre vaccin. Néanmoins, 73 % présentent un statut vaccinal complet pour l'âge, ce qui montre une bonne performance du rattrapage. Toutefois, les enfants nés entre janvier 2001 et juin 2003, qui étaient âgés entre 18 mois et 4 ans en décembre 2004 au moment de l'introduction du programme, sont vraisemblablement moins bien vaccinés que ceux nés en 2004 (cohorte 2 ans) puisque les occasions d'offrir cette vaccination de rattrapage étaient moins nombreuses.

Il est possible qu'un biais lié à la non-réponse des parents soit présent. Le taux de réponse varie entre un maximum de 76 % en 2012 et un minimum de 61 % en 2008. La possibilité que les parents non répondants présentent des caractéristiques différentes des répondants ne peut pas être exclue. Des parents favorables à la vaccination pourraient être plus à l'aise pour répondre à un questionnaire portant sur ce sujet, contrairement à des parents opposés à la vaccination. Cela peut avoir eu pour effet de biaiser l'estimé de couverture vaccinale obtenu et de surestimer la couverture vaccinale VPC dans nos enquêtes.

L'autre biais possible est un biais d'information lié à la capacité de retracer l'histoire vaccinale de l'enfant. Afin de minimiser ce biais, plusieurs sources de données ont été utilisées pour documenter de façon exhaustive le statut vaccinal de l'enfant à l'égard du pneumocoque, et les parents ont accepté dans une très forte proportion de fournir l'autorisation de consulter le dossier chez le vaccinateur.

Le programme de vaccination contre le pneumocoque conjugué au Québec continue à atteindre des couvertures vaccinales fort appréciables. Non seulement les couvertures sont élevées, mais les enfants sont de plus en plus nombreux à être vaccinés en temps opportun, diminuant ainsi la fenêtre de vulnérabilité. Il faut s'assurer de maintenir ces hauts niveaux de couverture vaccinale dans la population infantile au Québec.

² Une 4^e dose peut être recommandée chez des enfants ayant certains facteurs de risque.

3 Déclaration obligatoire des infections invasives à pneumocoque

3.1 Objectifs

Ce chapitre est consacré à l'évolution de l'épidémiologie des cas déclarés d'infections invasives à pneumocoque (IIP) dans la province de Québec chez les enfants ciblés par le programme de vaccination entre 2010 et 2014 et, plus largement, de 2005 à 2014, années ciblées par le mandat de dix ans (2004-2014) confié à l'INSPQ.

3.2 Méthodologie

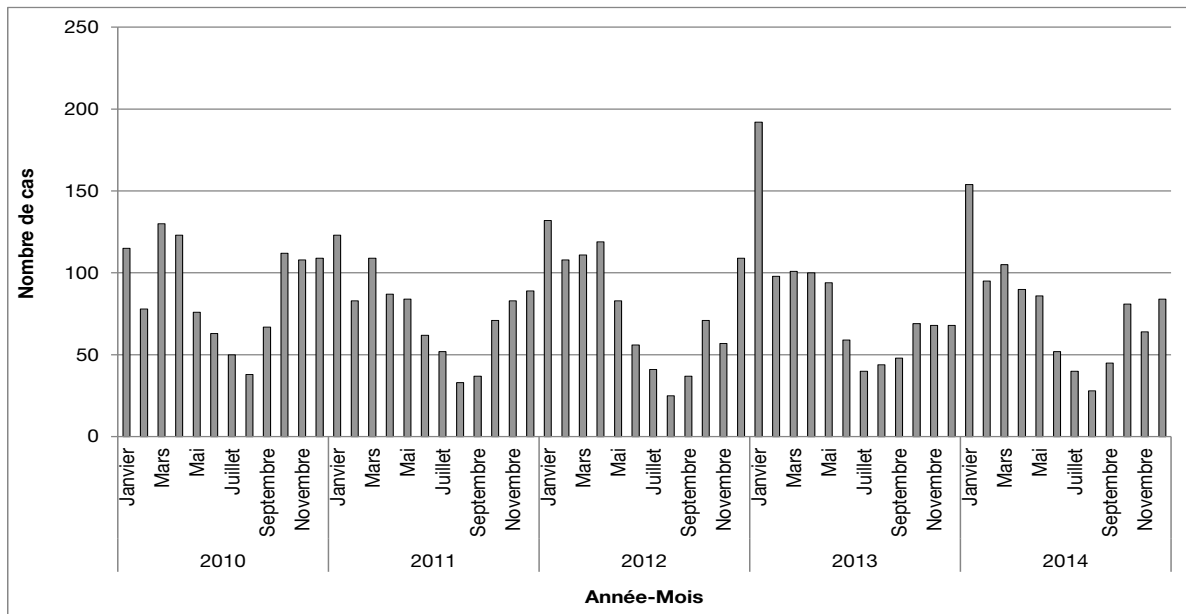
Au Québec, les infections invasives à *S. pneumoniae* sont à déclaration obligatoire (MADO) depuis 1996. Les données des déclarations d'IIP provenant du fichier des maladies à déclaration obligatoire (fichier MADO) pour la période comprise entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2014 (15 ans) ont été analysées. Le fichier d'analyse a été extrait en date du 16 février 2015. La définition nosologique d'un cas confirmé est restée la même pour toute la période d'observation et requiert l'isolement par culture ou la détection d'acides nucléiques du pneumocoque (*S. pneumoniae*) par une technique appropriée d'un site normalement stérile.

L'analyse est essentiellement descriptive. La fréquence des cas et l'incidence ont été documentées par mois (saisonnalité), par année et pour 100 000 personnes-années, selon le sexe, les groupes d'âge pertinents et les régions sociosanitaires (RSS). Une analyse de certaines variables en fonction de l'introduction des différents vaccins au cours de la période d'étude est également documentée. La proportion de cas vaccinés, les complications et les séquelles ont aussi été analysées lorsque les données s'y prêtaient. Les données de population utilisées dans les calculs émanent du service du développement de l'information du MSSS, et s'appuient sur des estimations de population pour les années 2000 à 2010 et sur des projections de population produites par l'Institut de la statistique du Québec pour les années 2011 à 2014. Le taux d'incidence a été ajusté pour l'âge en utilisant la méthode de standardisation directe. La présence de différences dans les taux annuels provinciaux au cours de différentes périodes a été évaluée en utilisant le test de vraisemblance.

3.3 Résultats

La courbe épidémique (figure 1) est typique d'une maladie avec tendances saisonnières et un pic d'activité autour des mois d'hiver.

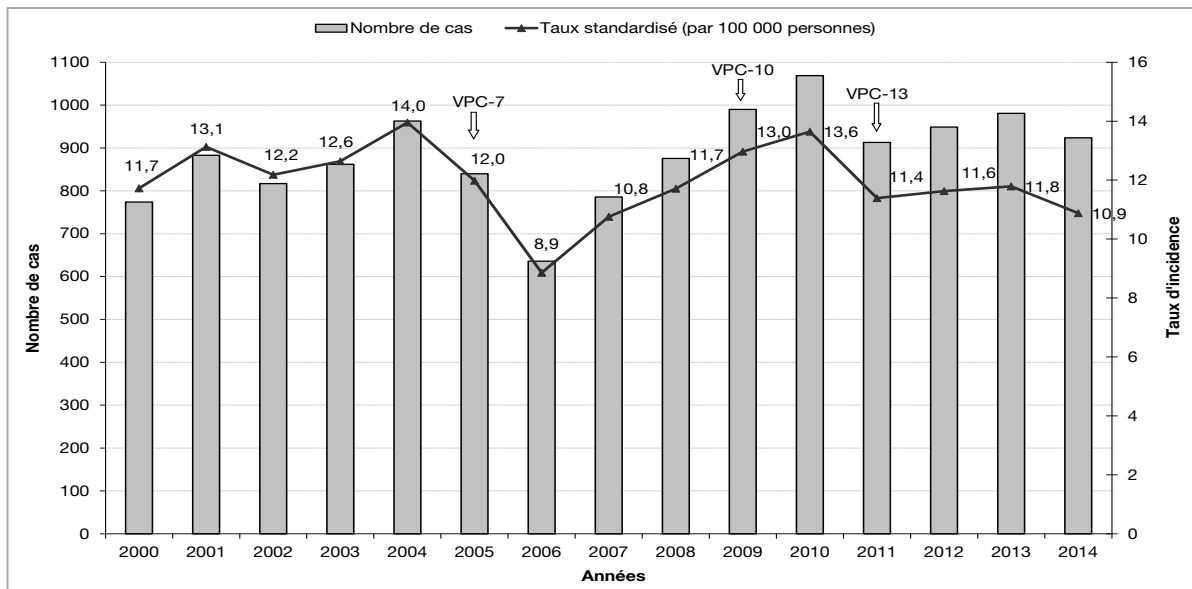
Figure 1 Nombre de cas déclarés d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par mois et par année, tous âges, province de Québec, 2010-2014



Source : MADO, extraction en date du 16 février 2015.

La figure 2 montre le nombre de cas déclarés d'IIP pour chaque année et les taux standardisés d'incidence entre 2000 et 2014. Dans la population totale, l'incidence a augmenté entre 2000 et 2004 jusqu'à 14,0 par 100 000 personnes-années pour atteindre le seuil de 8,9 en 2006. Cela représente une baisse de 36 % entre 2004 et 2006. Par la suite, l'incidence a augmenté de nouveau jusqu'en 2010 (13,6) pour diminuer encore une fois entre 2011 et 2014, autour de 11 pour 100 000.

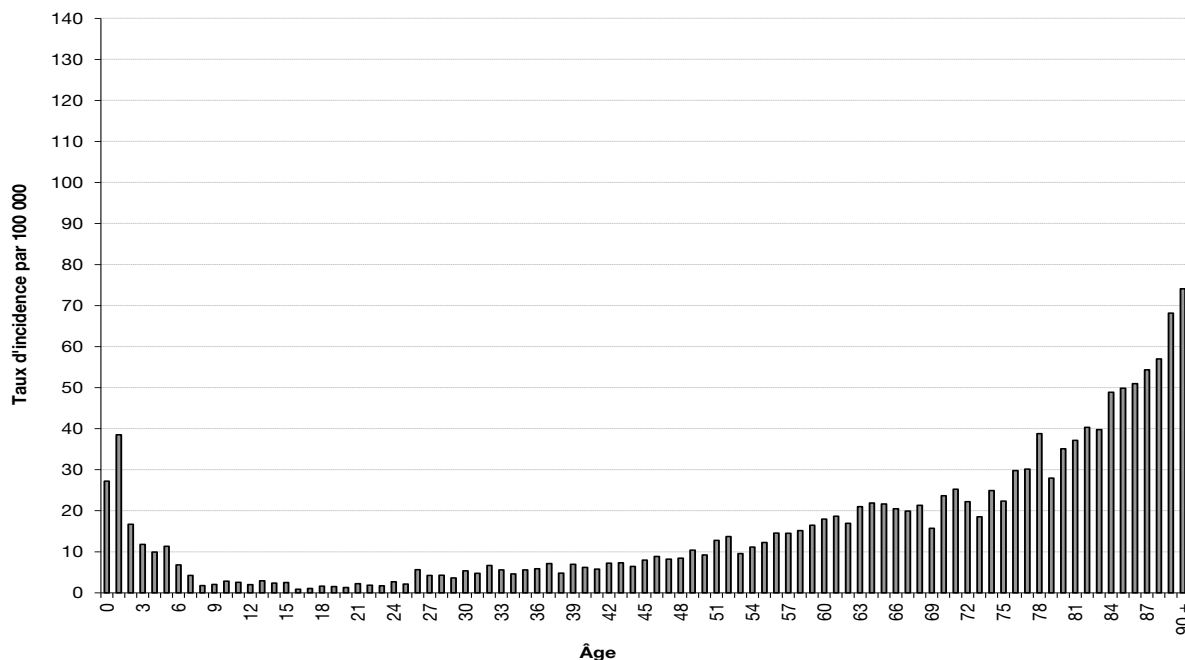
Figure 2 Nombre et taux d'incidence standardisé des cas déclarés d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par année, tous âges, province de Québec, 2000-2014



Source : MADO, extraction en date du 16 février 2015.

L'incidence des IIP selon l'année d'âge présente une courbe en « U » typique où la maladie touche tout particulièrement les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de 60 ans ou plus (figure 3). Chez les jeunes, l'incidence est maximale autour du premier anniversaire. Au-delà de 20 ans, l'incidence augmente graduellement avec l'âge.

Figure 3 Taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par année d'âge, province de Québec, 2010-2014



Source : MADO, extraction en date du 16 février 2015.

Globalement pour la province, les taux d'incidence ont peu évolué entre la période avant l'introduction du programme (2000-2004) et les deux périodes suivantes, soit celles de 2005-2009 et 2010-2014, l'incidence ayant diminué de 10 % de 2005 à 2009 pour augmenter de 5 % entre 2010 et 2014. Il existe cependant des différences plus importantes dans certains groupes d'âge comme en témoigne le tableau 3. En effet, chez les moins de 5 ans, entre chaque période étudiée, le taux a diminué respectivement de 54 % et de 29 %. Chez les 5-9 ans, l'incidence a aussi diminué (16 %), mais seulement au cours de la dernière période, alors que l'augmentation s'est poursuivie chez les 10 ans ou plus.

Tableau 3 Variations relatives des taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à pneumocoque (par 100 000 personnes-années) par périodes et selon certains groupes d'âge, province de Québec, 2000-2014

Province	Périodes et différences de taux				
	2000-2004 Taux (N)	2005-2009 Taux (N)	Variations relatives des taux (%) p/r 2000-2004	2010-2014 Taux (N)	Variations relatives des taux (%) p/r 2005-2009
Moins de 5 ans	63,7 (1 207)	29,3 (572)	-54 %	20,8 (460)	-29 %
5 à 9 ans	6,2 (139)	6,3 (124)	2 %	5,3 (108)	-16 %
10 à 49 ans	4,3 (919)	4,5 (950)	4 %	4,8 (1 000)	7 %
50 ans et plus	17,4 (2 029)	18,6 (2 482)	7 %	21,3 (3 267)	15 %
Globalement	11,7 (4 294)	10,5 (4 128)	-10 %	11,0 (4 835)	5 %

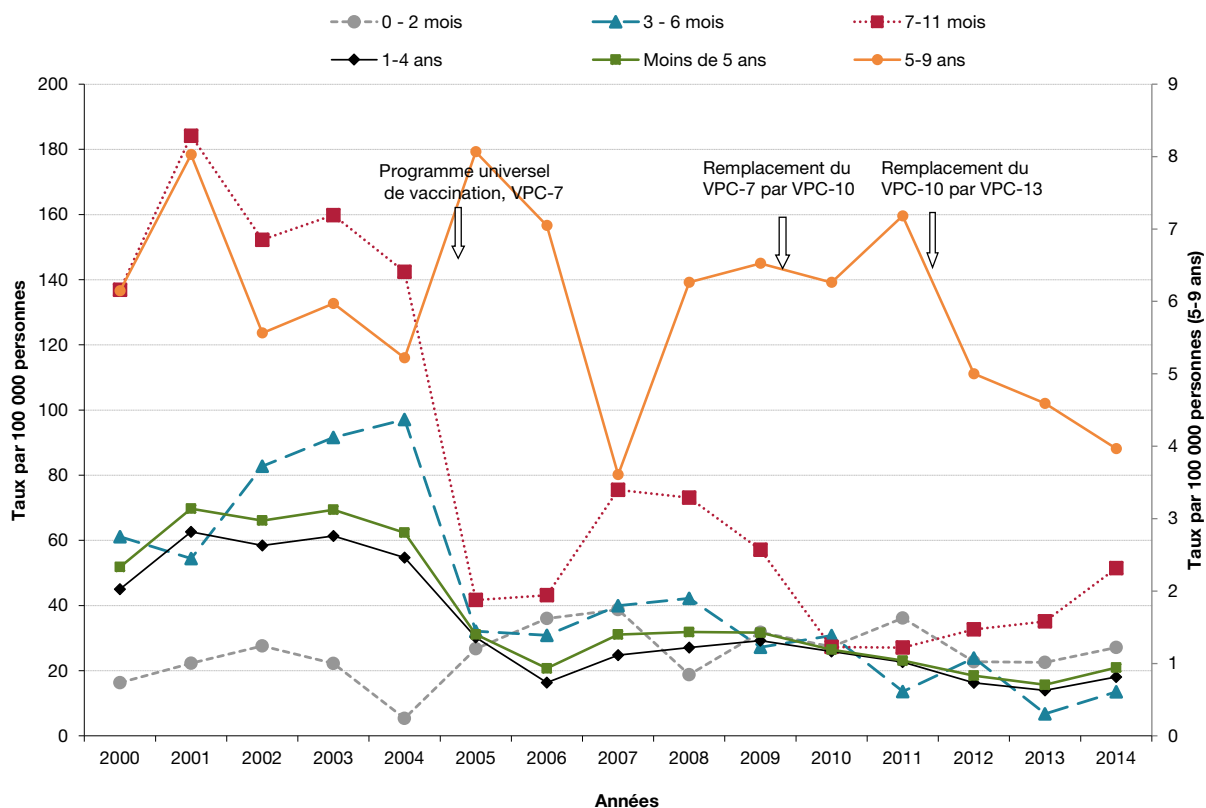
Source : MADO, extraction en date du 16 février 2015.

La figure 4 représente l'évolution de l'incidence par groupes d'âge chez les moins de 10 ans, soit essentiellement le groupe ciblé par le programme. Entre 2010 et 2014, l'incidence a diminué légèrement dans tous les groupes d'âge sauf chez les 7-11 mois. Les seules tendances à la baisse statistiquement significatives observées sont chez les enfants 1-4 ans ($p = 0,001$) et les 5-9 ans ($p = 0,047$).

Plus globalement, chez les enfants âgés de moins de 5 ans, le taux d'incidence a atteint un premier seuil en 2006, soit 20,7 pour 100 000 personnes-années. Par rapport au taux moyen établi pour la période 2000-2004, cela représente une baisse de 68 %. Par la suite, l'incidence a augmenté jusqu'à 31,7 en 2009 pour diminuer et atteindre, en 2013, le taux le plus bas enregistré, soit 15,7 avant de s'élever de nouveau à 21,0 en 2014. Enfin, chez les 0-2 mois, l'incidence a peu varié depuis le début du programme, se maintenant entre 22 et 27 par 100 000 entre 2011 et 2014.

Chez les 5-9 ans, l'incidence a diminué depuis 2011 (de 7,2 à 4 pour 100 000 personnes-années). Au total, chez les moins de 10 ans, l'incidence est passée de 16,9 à 12,7 pour 100 000 personnes-années entre 2010 et 2014.

Figure 4 Taux d'incidence des cas déclarés d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par année et par groupes d'âge chez les moins de 10 ans, province de Québec, 2000-2014



Source : MADQ, extraction en date du 16 février 2015.

Dans les autres groupes d'âge, on observe peu de variations durant les années 2000-2005. Un creux est atteint de manière synchrone en 2006. Chez les 10-49 ans, la tendance est assez stable, bien que l'on note une légère diminution de l'incidence au cours des trois dernières années également. À partir de 2007, l'incidence a légèrement augmenté chez les 50-59 ans (données non présentées), et de façon un peu moins prononcée, chez les 70 ans ou plus.

Le statut vaccinal n'est pas disponible chez les moins de 10 ans dans la base de données fournie. Chez les 65 ans ou plus, seulement 4 % des cas ont un statut vaccinal documenté.

Le tableau clinique est précisé dans 85 % des cas chez les 0-4 ans. Cependant, les données ont évolué et l'on constate que les données manquantes ont doublé au cours des 5 dernières années (20 %) par rapport à celles entre 2005 et 2009 (10 %). Les données du tableau 4 ont donc été calculées en excluant les données manquantes, afin de mieux refléter les tableaux cliniques documentés.

De façon générale, chez les moins d'un an, ce sont toujours les septicémies qui dominent le tableau clinique, suivies des pneumonies et des méningites (tableau 4) alors que chez les 1-4 ans, les pneumonies constituent le tableau clinique le plus fréquent suivi des septicémies et les méningites sont moins fréquentes.

Depuis 2010, les septicémies sont à la hausse dans les 2 groupes d'âge, les pneumonies ont diminué et les méningites sont restées stables.

Tableau 4 Distribution (%) des diagnostics cliniques spécifiés chez les cas déclarés d'IIP de moins d'un an et les 1-4 ans par année, province de Québec, 2005-2014

Années	Méningite		Pneumonie		Septicémie		Autre		Nombre de cas excluant les cas manquants	
	Moins d'un an	1-4 ans	Moins d'un an	1-4 ans	Moins d'un an	1-4 ans	Moins d'un an	1-4 ans	Moins d'un an	1-4 ans
2005	8,0	6,3	12,0	42,5	48,0	38,8	32,0	12,5	25	80
2006	12,0	10,4	12,0	37,5	52,0	35,4	24,0	16,7	25	48
2007	11,6	5,7	23,3	40,0	41,9	40,0	23,3	14,3	43	70
2008	13,9	5,5	19,4	45,2	47,2	28,8	19,4	20,5	36	73
2009	7,7	2,4	15,4	46,4	65,4	31,0	11,5	20,2	26	84
2010	4,5	5,1	27,3	36,7	22,7	29,1	45,5	29,1	22	79
2011	29,4	3,0	17,6	56,7	35,3	22,4	17,6	17,9	17	67
2012	20,0	2,2	25,0	55,6	25,0	28,9	30,0	13,3	20	45
2013	20,0	2,6	6,7	38,5	46,7	38,5	26,7	20,5	15	39
2014	9,5	6,5	23,8	43,5	38,1	34,8	28,6	15,2	21	46
Total	12,8	4,9	18,8	44,2	43,2	32,5	25,2	18,4	250	631

Source : MADO, extraction en date du 16 février 2015.

On retrouve une condition augmentant le risque d'IIP (tels l'asplénie, la présence d'un implant cochléaire depuis moins de 32 semaines, l'immunosuppression, une maladie chronique ou le fait de vivre dans les régions 17 ou 18) dans 11 % des cas documentés entre 0 et 4 ans. Cependant, la variable est manquante dans près de 20 % des cas.

Enfin, le nombre de décès déclarés dans MADO pour la période 2010-2014 (n = 33) a été moins important que celui rapporté pour la période 2005-2009 (n = 50). Ce plus faible nombre de décès suggère une baisse de la létalité, du moins parmi tous les cas déclarés. Celle-ci serait ainsi passée de 1,2 % à 0,7 %. Les chiffres sont petits et il est difficile d'interpréter les tendances selon les groupes d'âge.

3.4 Discussion

Le VPC-7 a été homologué au Canada en 2001 et, à la suite de son introduction dans le programme de vaccination en décembre 2004, une baisse substantielle de l'incidence a été constatée jusqu'en 2006 par la combinaison d'un effet direct et indirect du VPC-7 sur l'incidence des infections causées par les sérotypes vaccinaux. En 2006, on a remarqué une diminution synchrone des taux d'incidence dans toutes les catégories d'âge. L'incidence est maintenant plus stable, autour de 11 pour 100 000 personnes-années, soit une nette diminution de 21 % globalement depuis le début du programme. Chez les enfants de moins de 5 ans, en 2006, le taux d'incidence a été de 20,7 pour 100 000 personnes-années, de 68 % inférieure à la valeur moyenne enregistrée durant la période 2000-2004. Par la suite, l'incidence a fluctué pour atteindre le taux le plus bas observé de 15,7/100 000 personnes-années en 2013. En 2014, le taux est à nouveau semblable à celui enregistré en 2006. L'introduction des vaccins VPC-10 et VPC-13 explique sans doute du moins en

partie ces résultats malgré le phénomène de remplacement observé. On note une évolution semblable chez les 5 à 9 ans, mais à une moindre échelle. Par ailleurs, on observe une augmentation de l'incidence des cas déclarés chez les 10 ans ou plus.

La surveillance des IIP à partir des cas déclarés dans le registre des MADO présente l'avantage de couvrir une population bien définie et dont les caractéristiques sociodémographiques sont connues grâce aux recensements. Les données doivent cependant être interprétées avec prudence et certaines faiblesses limitent l'utilisation de ce fichier. Il est possible de s'attendre à un enregistrement relativement complet des cas confirmés en laboratoire. Par contre, les pratiques médicales, en termes d'investigation des cas potentiels d'IIP, particulièrement quant aux prélèvements, peuvent différer. Cela peut affecter la sensibilité du système de surveillance et induire des variations spatiotemporelles. La déclaration d'une IIP n'entraîne pas une intervention prophylactique par la santé publique comme c'est le cas par exemple pour les infections invasives à méningocoque. L'intérêt d'une enquête détaillée est donc limité. Plusieurs données sont manquantes limitant la pertinence de l'analyse.

Par ailleurs, le taux de létalité des IIP mesuré à partir des données du fichier MADO peut être sous-estimé pour les 5 ans ou plus, compte tenu de la non-obligation d'enquêter les cas survenant dans ce segment de la population. À titre comparatif, dans le système de surveillance actif aux États-Unis (Pilishvili, T. et collab., 2010), les valeurs étaient respectivement de 1,0 % chez les moins de 5 ans (comparable aux données MADO), mais de 18,5 % chez les 65 ans ou plus. En ce qui concerne la forme clinique de l'infection, qui n'est rapportée que pour les cas âgés de moins de 5 ans à partir de 2005, l'information est inconnue pour 16 % des cas en moyenne avec une variation comprise entre 5 % et 36 % selon l'année.

L'implantation d'un programme d'immunisation des enfants avec des vaccins pneumococciques conjugués au Québec a entraîné une diminution importante des infections invasives à pneumocoque dans le groupe visé. Par contre, une augmentation continue de l'incidence chez les 10 ans ou plus est constatée.

4 Surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque

4.1 Objectifs

La surveillance en laboratoire des infections invasives à *S. pneumoniae* est primordiale pour suivre l'évolution des sérotypes circulant et la résistance aux antibiotiques. Ces données de suivi permettent d'appuyer les décisions des autorités de santé publique concernant le programme d'immunisation québécois et valident les recommandations qui sont faites pour les antibiotiques de premier choix en cas d'infections invasives à pneumocoque.

En 1996, le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) a mis sur pied un programme de surveillance en laboratoire des souches invasives de *Streptococcus pneumoniae* en collaboration avec les laboratoires hospitaliers du Québec. En 2005, le programme a été renforcé de manière à obtenir toutes les souches invasives de pneumocoque isolées chez les moins de 5 ans. Cette surveillance de laboratoire s'inscrit en complément à la surveillance basée sur la déclaration obligatoire des IIP dans le registre provincial MADO.

4.2 Méthodologie

Un épisode d'infection invasive se définit comme l'isolement d'une souche de *S. pneumoniae* d'un site ou d'un liquide normalement stérile (1 souche/patient/14 jours). Actuellement, les cas de *S. pneumoniae* détectés par PCR ne sont pas comptabilisés, car le sérotype n'est pas disponible lors de ce type d'analyse.

Il existe plus de 90 sérotypes de *S. pneumoniae*. Le sérotypage capsulaire de *S. pneumoniae*, fondé sur la nomenclature danoise, est effectué par la réaction de Quellung (Austrian, R., 1976; Farrell, D. J. et collab., 2005) à l'aide de sérums polyvalents, de groupes, de types et de facteurs obtenus auprès du Statens Serum Institut (SSI) de Copenhague, au Danemark. Pour les souches dont l'antisérum de type n'est pas disponible au LSPQ, le sérotypage est complété par le Laboratoire national de microbiologie (Winnipeg, Manitoba) en utilisant les antisérums du SSI.

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de microdilution en bouillon recommandée par le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2014). Les critères d'interprétation des résultats de concentration minimale inhibitrice (CMI) utilisés sont ceux du CLSI.

En 2008, le CLSI a défini de nouveaux critères d'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques pour la classe des bêta-lactamines. Ces critères font la distinction pour les souches isolées du LCR (cas de méningite) de celles des autres infections invasives. Les critères méningés sont utilisés pour les souches isolées du LCR [sensible $\leq 0,06$ mg/L et résistant $\geq 0,12$ mg/L] et les critères non méningés pour les souches isolées de sites invasifs autres que le LCR [sensible ≤ 2 mg/L, intermédiaire 4 mg/L et résistant ≥ 8 mg/L].

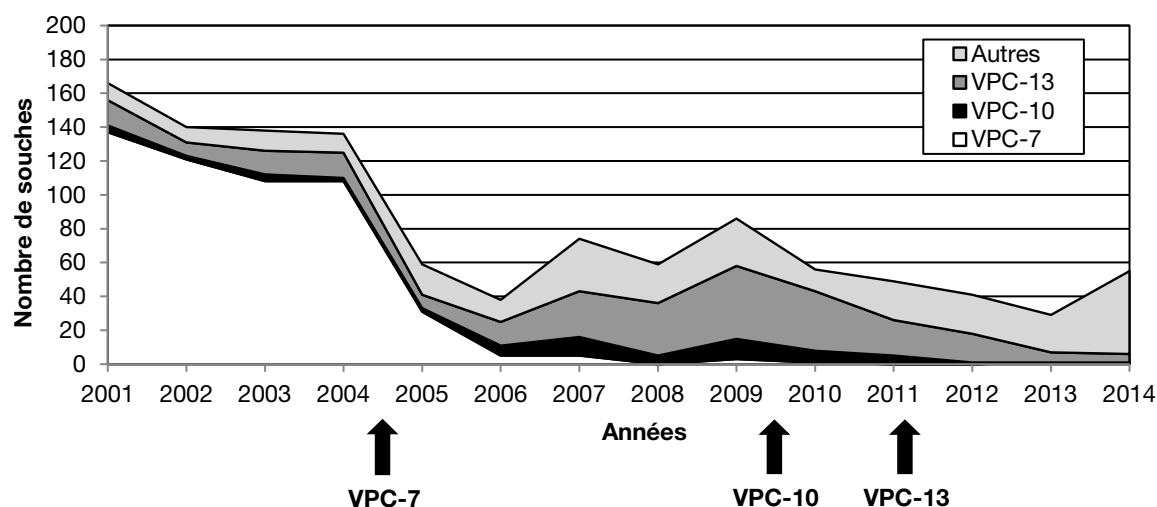
Afin de caractériser les profils de résistance aux macrolides et à la clindamycine, un test d'amplification des acides nucléiques (Hoban, D. J. et collab. 2001) visant la recherche des gènes *mef(A)* et *erm(B)* a été effectué chez les souches trouvées résistantes à l'érythromycine par la technique de microdilution.

4.3 Surveillance renforcée chez les enfants de moins de 5 ans

En 2014, 81 cas d'IIP ont été rapportés par l'ensemble des laboratoires québécois, une augmentation par rapport à l'année précédente (57 souches en 2013). Les souches ont été isolées du sang (69; 85,2 %), du LCR (5; 6,2 %) et d'autres sites normalement stériles (7; 8,6 %). La répartition selon le sexe était de 33 filles et 48 garçons (proportion féminine = 40,7 %).

La figure 5 illustre l'évolution des souches contenues dans les vaccins administrés depuis 2004 chez les moins de 5 ans à partir des résultats des hôpitaux sentinelles. Elle illustre bien l'évolution des tendances issues de la surveillance renforcée.

Figure 5 Distribution des souches de pneumocoque selon les sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10 ou VPC-13 chez les enfants < 5 ans – Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2001 à 2014



Note : L'introduction des différents vaccins (VPC-7, VPC-10 et VPC-13) au calendrier régulier de vaccination chez les moins de 5 ans est indiquée par des flèches. La figure représente le nombre de souches associées au VPC-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) et uniquement les sérotypes ajoutés à la composition des VPC-10 (1, 5 et 7F) et VPC-13 (3, 6A et 19A) par rapport à la génération de vaccin précédente.

Après une diminution spectaculaire en 2005-2006 par rapport aux années pré-vaccinales, le nombre total de souches d'IIP a augmenté à partir de 2007, pour ensuite diminuer à partir de 2010 avant d'augmenter à nouveau en 2014. Les souches de sérotype inclus dans le VPC-7 (tableau 5) ont presque disparu depuis 2008 avec seulement 1 cas par an de 2012 à 2014 (1,8 % des cas en 2014).

Tableau 5 IIP : répartition des sérotypes identifiés chez les enfants < 5 ans de 2005 à 2014 - Ensemble des laboratoires du Québec

Groupes d'âge	Sérotype	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0 à < 6 mois	VPC-7	7	4	1	1	2	1	0	0	1	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	1	0	1	1	0	1	0	2	1	0
	7F	2	3	3	1	2	3	2	1	0	1
	19A	0	2	1	3	5	6	4	1	1	1
	Autres	2	3	6	4	3	1	5	3	3	9
	Sous-total	12 11 %	12 16 %	12 11 %	10 8 %	12 9 %	12 12 %	11 13 %	7 11 %	6 11 %	11 14 %
6 mois à < 1 an	VPC-7	8	3	5	1	1	1	0	0	0	1
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	1	2	0	0	0	1	1	0	0	0
	7F	0	2	1	2	5	0	0	0	0	0
	19A	3	3	7	13	11	6	3	7	2	2
	Autres	2	5	14	10	7	6	5	3	8	11
	Sous-total	14 12 %	15 20 %	27 25 %	26 22 %	24 18 %	14 14 %	9 10 %	10 15 %	10 18 %	14 17 %
1 an à < 2 ans	VPC-7	27	7	1	1	0	1	0	1	0	0
	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	3	1	1	1	2	3	0	1	2	0	0
	7F	0	1	4	2	9	1	2	0	0	0
	19A	5	6	15	22	27	22	9	4	4	0
	Autres	12	12	18	17	16	13	21	20	23	35
	Sous-total	45 39 %	27 36 %	39 36 %	44 36 %	56 41 %	37 37 %	33 38 %	27 41 %	27 47 %	35 43 %
2 à 4 ans	VPC-7	25	6	5	1	3	1	0	0	0	0
	1	0	1	3	1	0	3	1	1	0	0
	3	2	1	3	3	5	2	2	2	1	3
	7F	1	3	2	2	4	2	3	1	1	0
	19A	4	8	5	20	18	22	16	6	2	4
	Autres	11	3	13	14	15	8	13	12	10	14
	Sous-total	43 38 %	22 29 %	31 28 %	41 34 %	45 33 %	38 38 %	35 40 %	22 33 %	14 25 %	21 26 %
0 à 4 ans	VPC-7	67	20	12	4	6	4	0	1	1	1
	1	0	1	3	1	1	3	1	1	0	0
	3	5	4	5	6	8	4	4	6	2	3
	7F	3	9	10	7	20	6	7	2	1	1
	19A	12	19	28	58	61	56	32	18	9	7
	Autres	27	23	51	45	41	28	44	38	44	69
	Total	114	76	109	121	137	101	88	66	57	81
	Taux*	30,6	20,2	28,3	30,3	33,1	23,6	20,1	14,9	12,8	18,1

* Le taux est le nombre de cas d'infections invasives à pneumocoque par 100 000 enfants de moins de 5 ans.

En 2014, le nombre de souches rapportées chez les enfants de moins de 5 ans a augmenté par rapport à 2012 et 2013 en raison de la présence de souches de sérotypes non inclus dans les VPC-7, VPC-10 et VPC-13 (tableau 5). Ces sérotypes sont le 22F (14 souches/81; soit 17,3 %), le 15B (11/81; 13,6 %) et le 10A (7/81; 8,6 %).

D'autre part, on note une diminution constante des sérotypes 19A depuis 2011 et 7F depuis 2010 (tableau 5). En 2014, le sérotype 19A ne représentait plus que 8,6 % (7/81) des souches isolées d'infections invasives à pneumocoque chez les moins de 5 ans comparativement à 55,4 % (56/101) en 2010, 36,4 % (32/88) en 2011, 27,3 % (18/66) en 2012 et 15,8 % (9/57) en 2013.

On remarque une diminution du sérotype 7F chez les enfants, particulièrement chez les 6-23 mois lorsqu'une majorité des enfants de cet âge a reçu le VPC-10 (tableau 5). Ce sérotype est passé de 5 cas (20,8 %) en 2009 à 0 en 2014 dans le groupe des 6-11 mois et de 9 cas (16,1 %) en 2009 à 0 en 2014 dans le groupe des 12-23 mois.

En 2011, une nette diminution des souches de sérotype 19A a été observée dans le groupe des 12-23 mois (tableau 5). Ici, ce sont essentiellement des cohortes ayant reçu d'abord le VPC-10 et par la suite le VPC-13. La même situation est notée en 2011 et particulièrement en 2012 chez les 2-4 ans correspondant à des cohortes exposées au VPC-7, mais aussi au VPC-10 et par la suite au VPC-13.

4.4 Profils de résistance des souches chez les enfants de moins de 5 ans

Tableau 6 IIP : résistance aux antibiotiques (%) des souches isolées chez les enfants < 5 ans de 2007 à 2014 - Ensemble des laboratoires du Québec

Antibiotiques	2007 (n = 109)	2008 (n = 121)	2009 (n = 137)	2010 (n = 101)	2011 (n = 88)	2012 (n = 66)	2013 (n = 57)	2014 (n = 81)
Pénicilline G – critère méningé	ND	22,3	30,7	27,7	22,7	116,7	19,3	7,4
Pénicilline G – critère non méningé	ND	0	0,7	0	0	0	0	1,2
Ceftriaxone – critère méningé	ND	3,3	8,0	1,0	4,5	3,0	3,5	1,2
Ceftriaxone – critère non méningé	ND	0	0,7	0	0	3,0	1,7	0
Chloramphénicol	0	7,4	1,5	4,0	0	0	1,7	2,5
Érythromycine	26,6	32,2	33,6	33,7	32,9	30,3	29,8	21,0
Clindamycine	19,3	28,9	27,0	30,7	27,3	21,2	26,3	14,8
TMP-SMX	6,4	3,3	13,1	5,9	8,0	4,5	5,3	7,4
Vancomycine	0	0	0	0	0	0	0	0
Lévofloxacine	0	0	0	0	0	0	0	0

ND : non disponible.

En 2014, toutes les souches étaient sensibles à la lévofloxacine et à la vancomycine (tableau 6). La vaste majorité des souches (98,8 %) étaient sensibles à la pénicilline G selon le critère non méningé (≤ 2 mg/L), toutefois 7,4 % étaient résistantes selon le critère méningé ($\geq 0,12$ mg/L). Les cinq souches isolées du LCR étaient sensibles à la pénicilline G et à la ceftriaxone selon les critères méningés. Les pourcentages de souches trouvées non sensibles à la pénicilline G sont demeurés stables (autour de 20 %) entre 2005 et 2007. Les critères méningés et non méningés ayant été

introduits en 2008, la hausse du pourcentage de résistance à la pénicilline G (critères méningés) en 2008 (22,3 %), 2009 (30,7 %), 2010 (27,7 %), 2011 (22,7 %) comparativement aux années précédentes résulte de cette modification, mais est compensée par l'absence de résistance des souches répondant aux critères non méningés. En 2012, 2013 et 2014, les pourcentages de souches résistantes à la pénicilline G selon les critères méningés sont les plus bas depuis l'introduction des nouveaux critères d'interprétation, soit 16,7 %, 19,3 % et 7,4 % respectivement. Parmi les six souches résistantes à la pénicilline G étudiées en 2014, deux appartenaient à des sérotypes vaccinaux, soit une souche 6B (VPC-7) et une souche 19A (VPC-13) et quatre à des sérotypes non vaccinaux, soit deux souches 15A, une souche 35B et une souche était non sérotypable.

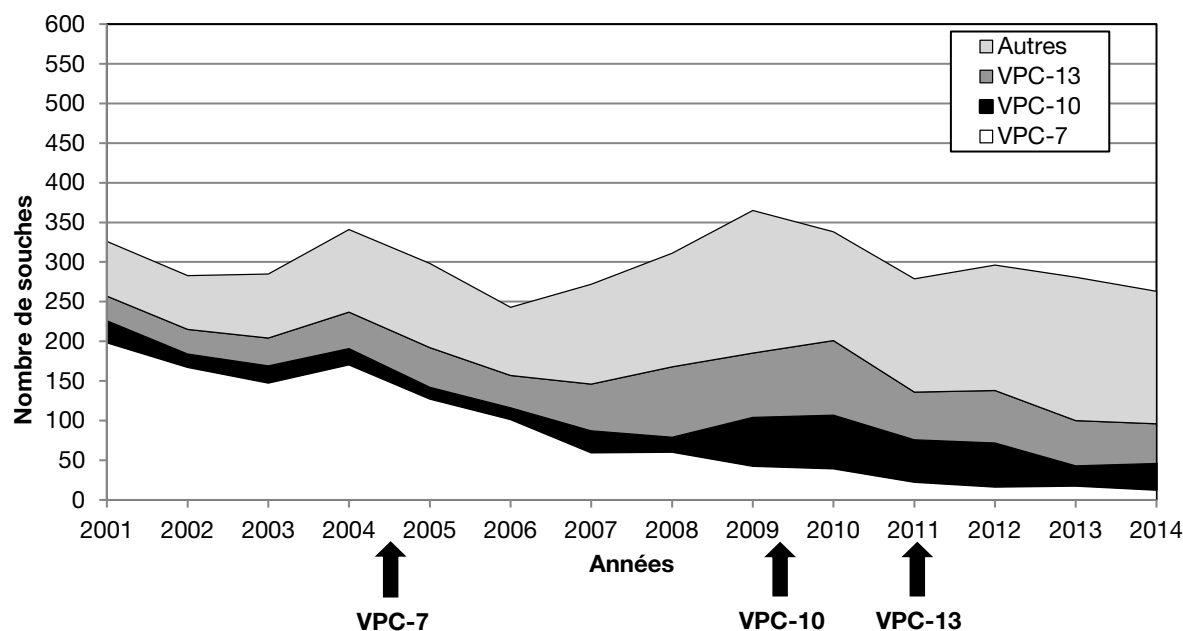
Le pourcentage de souches résistantes à l'érythromycine (tableau 6) s'établit à 21,0 % en 2014, un taux inférieur à celui des quatre années précédentes : 29,8 % en 2013, 30,3 % en 2012, 32,9 % en 2011, 33,7 % en 2010. Le mécanisme de résistance associé aux souches résistantes à l'érythromycine est principalement de type ribosomal (70,6 %).

Le pourcentage de souches résistantes à la clindamycine (tableau 6) se situe à 14,8 %, un taux inférieur à ceux de 2013 (26,3 %), 2012 (21,1 %), 2011 (27,3 %), 2010 (30,7 %). Les données de ce programme de surveillance démontrent une association entre la résistance à la pénicilline G et la multirésistance (tableau 6). En 2014, 13 des 81 (16,0 %) souches isolées chez les enfants de moins de 5 ans étaient multirésistantes (résistantes à deux classes d'antibiotiques ou plus). Ces isolats appartenaient aux sérotypes suivants : 33F (4 souches), 19A (3 souches), 15A (2 souches), 6B, 15B, 22F et 35B (1 souche chacun). Ce pourcentage prend en considération les critères méningés pour la pénicilline G et la ceftriaxone. Parmi les sérotypes les plus prévalents chez les enfants de moins de 5 ans, les souches de sérotypes 15A, 19A et 33F étaient plus particulièrement associées à de la résistance aux antibiotiques contrairement à d'autres sérotypes tels 10A, 15B, 20, et 22F. Une souche de chacun des sérotypes 6B et 19A était résistante à cinq classes différentes d'antibiotiques.

4.5 Surveillance chez les 5 ans ou plus

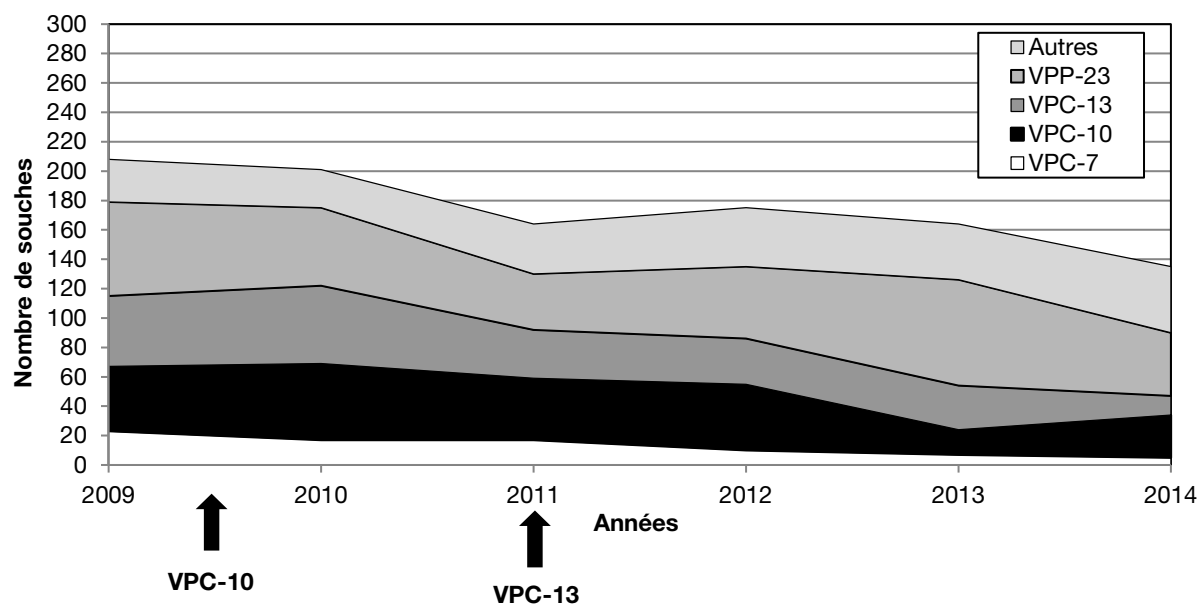
L'utilisation des vaccins conjugués chez les enfants se traduit, d'une part, par une diminution de la circulation des sérotypes couverts par les différents vaccins dans l'ensemble de la population (l'immunité de groupe) et, d'autre part, par une augmentation de la circulation de souches appartenant à des sérotypes non couverts par les différents vaccins (phénomène de remplacement) (figures 6, 7, 8). L'introduction du VPC-7 n'a pas seulement eu un impact appréciable sur les souches isolées chez les moins de 5 ans, mais l'impact a également été observé au niveau des souches isolées chez les individus de 5 ans ou plus. Les données des hôpitaux sentinelles chez les 5 à 64 ans ainsi que chez les personnes de 65 ans ou plus sont présentées aux figures 7 et 8. L'introduction du programme de vaccination chez les jeunes enfants a influencé l'incidence des IIP et la distribution des sérotypes dans d'autres groupes d'âge, en particulier chez les personnes âgées de 50 ans ou plus (Hammit, L. L. et collab., 2006; Lexau, C. A. et collab., 2005; Long, S. S., 2005; Musher, D. M., 2006). Les données disponibles à travers le réseau des hôpitaux sentinelles indiquent une diminution de 13,5 % du nombre d'IIP chez les personnes de 65 ans ou plus entre les périodes pré-vaccinale de 2003-2004 (260 cas) et post-vaccinale de 2005-2006 (225 cas). Par contre, cette diminution a été de courte durée; dès 2007 l'effet a disparu (De Wals, P. et collab., 2009).

Figure 6 IIP : données historiques concernant les souches de sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10 ou VPC-13 chez les ≥ 5 ans – Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2001-2014



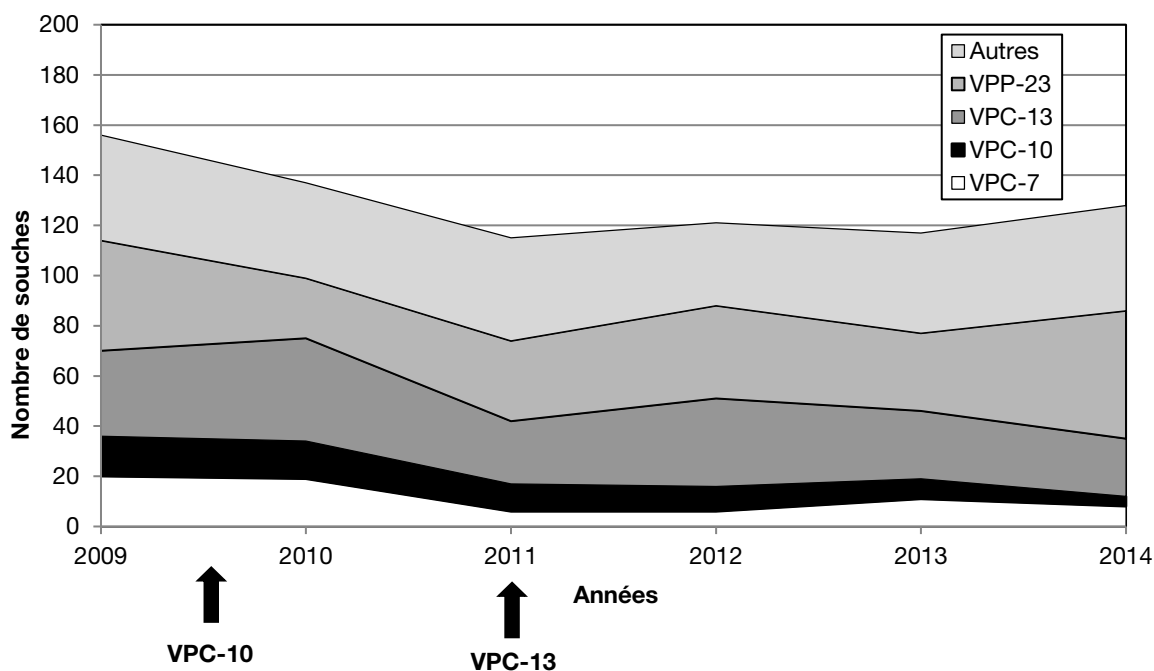
Note : L'introduction des différents vaccins (VPC-7, VPC-10 et VPC-13) au calendrier régulier de vaccination chez les moins de 5 ans est indiquée par des flèches. La figure représente le nombre de souches associées au VPC-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) et uniquement les sérotypes ajoutés à la composition des VPC-10 (1, 5 et 7F) et VPC-13 (3, 6A et 19A) par rapport à la génération de vaccin précédente.

Figure 7 IIP : données historiques concernant les souches de sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10, VPC-13 ou VPP-23 chez les 5 à 64 ans – Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2009-2014



Note : L'introduction des vaccins VPC-10 et VPC-13 au calendrier régulier de vaccination chez les moins de 5 ans est indiquée par des flèches. La figure représente le nombre de souches associées au VPC-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) et uniquement les sérotypes ajoutés à la composition des VPC-10 (1, 5 et 7F) et VPC-13 (3, 6A et 19A) par rapport à la génération de vaccin précédente.

Figure 8 IIP : données historiques concernant les souches de sérotypes inclus dans le VPC-7, VPC-10, VPC-13 ou VPP-23 chez les ≥ 65 ans – Hôpitaux sentinelles, province de Québec, 2009-2014



Note : L'introduction des vaccins VPC-10 et VPC-13 au calendrier régulier de vaccination chez les moins de 5 ans est indiquée par des flèches. La figure représente le nombre de souches associées au VPC-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) et uniquement les sérotypes ajoutés à la composition des VPC-10 (1, 5 et 7F) et VPC-13 (3, 6A et 19A) par rapport à la génération de vaccin précédente.

À la suite d'une proportion élevée en 2010 (20,0 %), on observe depuis 2011 une diminution du nombre de souches du sérotype 19A isolées chez les 65 ans ou plus (figure 8). En 2014, 7,0 % des souches (9 sur 128) appartenait à ce sérotype dans ce groupe d'âge. Ces données semblent aussi suggérer l'effet d'une immunité de groupe au niveau des individus non vaccinés à la suite de l'introduction des vaccins VPC-10 et VPC-13 au calendrier d'immunisation des enfants du Québec, mais pourraient également être l'effet d'une cyclicité des souches circulantes, compte tenu que la population ciblée par les nouveaux vaccins était limitée aux nouvelles cohortes de naissance pour les immunisations de base et le rappel prévu à 1 an.

Bien que le sérotype 3 figure dans les vaccins VPC-13 et VPC-23, celui-ci reste stable entre 8 % et 10 % des sérotypes circulants depuis les huit dernières années selon les données des hôpitaux sentinelles.

En 2014, la proportion des sérotypes inclus dans les vaccins 13-valent et 23-valent chez les personnes âgées de 65 ans ou plus (hôpitaux sentinelles) était de 27,3 % et 67,2 % respectivement. Bien que l'efficacité du vaccin 23-valent puisse varier entre 50 et 80,0 % (Moberley, S. A. et collab., 2008), la couverture vaccinale dans ce groupe d'âge n'était que de 56,7 % (IC : 52,3 ; 60,7) en 2014 (Dubé, E. et collab., 2015).

4.6 Discussion

Depuis l'introduction du programme universel d'immunisation chez les moins de 5 ans, la proportion de souches dont le sérotype est inclus dans le VPC-7 a chuté considérablement dans ce groupe d'âge, passant de 81,5 % en 2004 (période pré-vaccinale) à moins de 2 % depuis 2011 avec une seule souche retrouvée chez les moins de 5 ans dans chacune des trois dernières années. Ces données démontrent que l'on peut considérer que la transmission des souches de sérotypes vaccinaux inclus dans le VPC-7 a quasiment été enrayée chez les enfants de moins de 5 ans. Parmi les individus âgés de 5 ans ou plus, les IIP appartenant aux sérotypes du VPC-7 ont aussi diminué fortement. Ces observations sont comparables à ce qui a été rapporté aux États-Unis où un calendrier 3 doses + 1 est préconisé (CDC, 2007).

En 2014, 81 souches ont été rapportées chez les moins de 5 ans, soit une hausse par rapport à 2013 et 2012, mais un nombre toujours inférieur à ce qui a été observé au cours des années précédant l'introduction du VPC-13. Au cours des cinq dernières années, les souches dont les sérotypes sont couverts par le VPC-10 (en particulier le 7F) ont été également en diminution, particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans. Cette chute pourrait s'expliquer par l'introduction du VPC-10 au cours de l'été 2009 chez les nourrissons et pour la dose de rappel de 1 an qui représente le groupe le plus à risque de la population. Depuis 2010, une diminution du nombre d'IIP et particulièrement des souches 19A chez le groupe des moins de 5 ans à la suite de l'introduction du vaccin 10-valent en 2009 s'est poursuivie avec l'introduction du VPC-13. Bien qu'il ne contienne pas le sérotype 19A, le VPC-10 (Synflorix) semble conférer une très bonne immunité qui serait peut-être attribuable à la protection croisée donnée par le sérotype 19F (Zahner, D. A. et collab., 2010) contenu dans le vaccin. La diminution observée dans l'ensemble de la population pourrait être expliquée par une immunité de groupe.

Une diminution du nombre d'isolats dont le sérotype est incluse dans les vaccins VPC-10 et VPC-13 est bien amorcée chez les enfants de moins de 5 ans. L'impact de l'introduction de ces vaccins est notable par une diminution du nombre de souches dont les sérotypes sont inclus dans ces vaccins et la baisse des sérotypes 7F et 19A est particulièrement appréciable. Il est donc important qu'un suivi de la distribution des sérotypes en circulation dans les populations, tant pédiatrique qu'adulte, soit maintenu.

5 Mesure de l'efficacité des vaccins pneumococques conjugués

Depuis l'implantation du programme universel de vaccination contre le pneumocoque, une étude cas-témoins a été entreprise et devrait se poursuivre jusqu'à la fin de 2017. Les résultats des analyses pour la période de janvier 2005 à décembre 2013 ont fait l'objet d'une publication récente (Deceuninck, G. et collab., 2015) dont les grandes lignes seront retracées ici.

5.1 Objectif

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité des vaccins pneumococques conjugués (VPC) pour prévenir les infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants âgés de moins de 5 ans, en fonction du type de vaccin (VPC-7, VPC-10, VPC-13 ou d'une combinaison de ces vaccins), du nombre de doses administrées et du délai depuis l'administration de la dernière dose.

5.2 Méthodologie

Un devis de type cas-témoins dans une cohorte dynamique (la population du Québec) est suivi. Il n'y a pas d'appariement entre les cas et les témoins, mais des ajustements sont réalisés pour les principales variables de confusion, incluant l'âge et la période de survenue de la maladie. Ce type de devis permet d'évaluer la protection directe conférée par la vaccination, mais non le phénomène d'immunité de groupe qui tend à protéger les vaccinés et les non-vaccinés.

Les cas sont les IIP confirmées par culture et survenant chez les enfants âgés de 2 mois à 4 ans révolus qui résident au Québec (hormis le Nunavik). Depuis le 1^{er} janvier 2005, les directions régionales de santé publique sont invitées à contacter les parents des cas qui leur sont signalés dans le cadre de la surveillance des maladies à déclaration obligatoire (MADO). Les objectifs de l'étude leur sont présentés et, en cas d'acceptation, les coordonnées du parent et de l'enfant sont transmises à l'équipe de recherche.

Les témoins sont sélectionnés aléatoirement parmi les enfants de 2 mois à 4 ans révolus qui résident au Québec (hormis le Nunavik), à partir du fichier des bénéficiaires de la RAMQ. L'échantillonnage se fait de manière systématique sur une base bimensuelle et est stratifié pour l'âge. L'objectif est d'interroger cinq témoins par cas attendu d'IIP.

Les parents des cas et des témoins sont contactés et invités à répondre à un questionnaire téléphonique portant sur les facteurs de risque d'IIP et le statut vaccinal de l'enfant. Ils sont également invités à transmettre par la poste une autorisation écrite permettant une vérification du statut vaccinal à partir des dossiers médicaux du vaccinateur ou d'un registre de vaccination.

Pour les cas, les données du LSPQ sont également consultées, afin de valider les informations concernant le sérotype de la souche isolée. Un échec vaccinal est défini par la survenue d'une IIP par un sérotype figurant dans le vaccin reçu par l'enfant chez une personne ayant reçu une première dose de vaccin depuis au moins dix jours (temps nécessaire pour obtenir une primo-réponse immunitaire). La date de référence pour la définition de l'exposition des témoins est la date au 15^e jour du mois pour lequel il a été sélectionné.

L'efficacité vaccinale est calculée par la formule 1 moins le rapport de cote (OR). Le rapport de cote est estimé par régression logistique multivariée et pondérée pour les fractions d'échantillonnage.

5.3 Résultats

Parmi les 889 cas déclarés au fichier MAD0 pour la période 2005-2013, l'autorisation de vérifier le statut vaccinal a été obtenue pour 516 cas (58 %) et pour 1 767 témoins. On retrouve les efficacités vaccinales contre les IIP calculées selon les différents vaccins et différents regroupements de sérotypes au tableau 7. L'efficacité vaccinale observée contre les sérotypes inclus dans le vaccin, pour une dose ou plus est de 90 % (82-95 %) pour le vaccin VPC-7, 97 % (84-99 %) pour le VPC-10 et de 86 % (62-95 %) pour le VPC-13. Contre le sérotype 19A, l'efficacité observée d'une dose ou plus a été respectivement de 42 % (-9 % à 69 %), 71 % (24-89 %) et 74 % (11-92 %). L'efficacité observée de 2 doses ou plus contre les 13 sérotypes inclus dans le VPC-13 est semblable pour le VPC-10 ou le VPC-13 : 85 % pour le VPC-10 (66-94 %), 85 % pour le VPC-13 (55-94 %) et 89 % (58-97 %) pour un calendrier hybride VPC-10 + VPC-13 (tableau 8).

De manière générale, on remarque que les efficacités vaccinales sont meilleures chez les enfants avant l'âge de 2 ans et qu'il y a une tendance à une meilleure efficacité avec plus de doses reçues. Cela n'est pas observé pour le VPC-13, mais nous avons moins de recul et de précision statistique pour les estimés d'efficacité qui concernent ce dernier vaccin (tableau 9).

On a observé 23 cas vaccinés avec VPC-7. Parmi les cas, 19 étaient infectés par des sérotypes inclus dans le vaccin et 4 par le sérotype 6A. Pour 17 cas, ils s'agissait d'échec vaccinal, car ils sont survenus chez des enfants adéquatement vaccinés pour l'âge : chez des enfants âgés entre 2 et 4 mois ayant reçu une dose de VPC-7 (n = 7), des enfants âgés entre 6 et 11 mois après 2 doses de VPC-7 (n = 4) ou vaccinés avec 3 doses et âgés de plus de 2 ans (n = 6). Quatre cas sont survenus chez des enfants âgés de 15 mois à 34 mois qui avaient reçu seulement une dose de vaccin (à l'âge de 4 à 19 mois) et 2 cas sont survenus à l'âge de 12 mois après 2 doses, mais avant d'avoir reçu leur dose de rappel.

Il n'y a eu que 2 cas d'échec vaccinal à la suite du VPC-10 : un cas de sérotype 7F chez un nourrisson de 3 mois souffrant de fibrose kystique et un cas de sérotype 6A chez un enfant âgé de 12 mois et après deux doses données à 2 et 3 mois. Les cas d'IIP dues au sérotype 19A vaccinés avec le VPC-10 sont survenus après une dose (2 cas), deux doses (7 cas) ou trois doses (4 cas).

On note une grappe de 9 cas d'échecs vaccinaux dus à des IIP de sérotype 19A survenus chez des enfants âgés de 9 à 12 mois qui avaient reçu les deux doses de VPC-13 recommandées pour cet âge et sans facteur de risque, alors qu'aucun cas n'a été observé après 2 + 1 doses après 12 mois.

Tableau 7 Efficacité vaccinale observée contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) selon le vaccin pneumococcique utilisé et le sérotype

Sérotypes des IIP	Nombre de cas		Efficacité vaccinale*	VPC-7	VPC-10	VPC-13
	Total	516	Cas V+	305	34	44
Tous	Non vacciné	83	Efficacité vaccinale	50 %	72 %	66 %
	V+ (un type)	383	IC 95 %	29 à 64 %	46 à 85 %	29 à 83 %
	V+ (hybride)	50	Valeur p	0,00008	0,0001	0,004
	Total	73	Cas V+	23	1	0
VPC-7 + 6A	Non vacciné	49	Efficacité vaccinale	90 %	96 %	
	V+ (un type)	24	IC 95 %	82 à 95 %	50 à 100 %	ND
	V+ (hybride)	0	Valeur p	0,0000	0,012	
	Total	118	Cas V+	60	2	0
VPC-10 + 6A	Non vacciné	54	Efficacité vaccinale	78 %	97 %	
	V+ (un type)	62	IC 95 %	63 à 86 %	84 à 99 %	ND
	V+ (hybride)	2	Valeur p	0,00000	0,00003	
	Total	310	Cas V+	193	17	10
VPC-13	Non vacciné	71	Efficacité vaccinale	63 %	84 %	86 %
	V+ (un type)	220	IC 95 %	45 à 74 %	65 à 93 %	62 à 95 %
	V+ (hybride)	19	Valeur p	0,00000	0,00000	0,0001
	Total	167	Cas V+	113	13	9
19 A	Non vacciné	16	Efficacité vaccinale	42 %	71 %	74 %
	V+ (un type)	135	IC 95 %	-9 à 69 %	24 à 89 %	11 à 92 %
	V+ (hybride)	16	Valeur p	0,09	0,012	0,03
	Total	170	Cas V+	96	15	28
Sérotype non vaccinal	Non vacciné	6	Efficacité vaccinale	-83 %	-78 %	-151 %
	V+ (un type)	139	IC 95 %	-346 à 25 %	-521 à 49 %	-920 à 38 %
	V+ (hybride)	25	Valeur p	0,18	0,37	0,20
	Total	38	Cas V+	30	1	0
Sérotype 7F	Non vacciné	5	Efficacité vaccinale	15 %	93 %	
	V+ (un type)	31	IC 95 %	-161 à 72	23 à 99 %	ND
	V+ (hybride)	2	Valeur p	0,78	0,03	
Exposition des témoins	Total	1 767	Vaccination des témoins	1 035	15	28
	Non vacciné	289				
	V+ (un type)	1 327				
	V+ (hybride)	151				

V+ = vacciné, (un type) = calendrier utilisant uniquement un même type de vaccin, (hybride) = calendrier utilisant différents vaccins (VPC-7, VPC-10 ou VPC-13).

* L'efficacité vaccinale et les valeurs p ont été calculées à l'aide d'un modèle de régression logistique pondéré pour les fractions d'échantillonnage des témoins et ajusté pour l'âge, l'année, la saison et les conditions médicales sous-jacentes, incluant l'asthme et la prématurité sévère.

ND = Non déterminé vu qu'il n'y avait aucun cas vacciné ni aucun témoin vacciné sur la même strate, étant donné que le vaccin n'était pas utilisé pendant que ces sérotypes étaient en forte circulation.

Tableau 8 Efficacité vaccinale³ de 2 doses ou plus selon le calendrier vaccinal reçu

↓ Sérotypes	Vaccins reçus →	VPC-10	VPC-10 + VPC-13	VPC-13
Inclus dans le VPC-13	Efficacité vaccinale IC 95 %	85 % 66 à 94 %	89 % 58 à 97 %	85 % 58 à 94 %
19 A	Efficacité vaccinale IC 95 %	71 % 16 à 90 %	78 % 2 à 95 %	68% -13 à 91 %
Sérotype non vaccinal	Efficacité vaccinale IC 95 %	-23 % -321 à 64 %	-103 % -660 à 46 %	-73 % -540 à 53 %

³ L'efficacité vaccinale et les valeurs p ont été calculées à l'aide d'un modèle de régression logistique pondéré pour les fractions d'échantillonnage des témoins et ajusté pour l'âge, l'année, la saison et les conditions médicales sous-jacentes, incluant l'asthme et la prématurité sévère. Le nombre total de témoins est 1 767, incluant 289 non vaccinés et 1 478 vaccinés.

Tableau 9 Efficacité vaccinale(EV)⁴ avec intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) observés selon le sérotype, le vaccin utilisé, l'âge, la période et le nombre de doses reçues

Sérotypes			Inclus dans le VPC-7	Inclus dans le VPC-10		Inclus dans le VPC-13			Sérotype 19A		
Vaccins			VPC-7	VPC-7	VPC-10	VPC-7	VPC-10	VPC-13	VPC-7	VPC-10	VPC-13
Par période	2005-2009	EV	89 %	80 %	ND	65 %	77 %	ND	38 %	-26 %	ND
		IC 95 %	78 à 94 %	65 à 88 %		46 à 77 %	-177 à 98 %		-29 à 70 %	-1678 à 91 %	
	2010-2013	EV	ND	94 %	97 %	51 %	79 %	84 %	29 %	70 %	75 %
		IC 95 %		43 à 99 %	77 à 100 %	-77 à 86 %	35 à 93 %	40 à 95 %	-244 à 85 %	-23 à 93 %	-22 à 95 %
Par âge	< 24 mois	EV	93 %	88 %	98 %	79 %	90 %	88 %	58 %	83 %	77 %
		IC 95 %	84 à 97 %	76 à 94 %	83 à 100 %	63 à 88 %	72 à 96 %	56 à 97 %	-3 à 83 %	38 à 95 %	-16 à 96 %
	≥ 24 mois	EV	83 %	47 %	ND	33 %	59 %	ND	19 %	22 %	ND
		IC 95 %	49 à 95 %	-21 à 76 %		-21 à 63 %	-126 à 92 %		-122 à 70 %	-461 à 89 %	
Par nombre de doses reçues	1	EV	77 %	73 %	95 %	61 %	73 %	85 %	51 %	59 %	ND
		IC 95 %	46 à 90 %	44 à 87 %	46 à 99 %	29 à 78 %	-2 à 93 %	-40 à 98 %	-48 à 84 %	-159 à 93 %	
	2	EV	93 %	75 %	96 %	65 %	83 %	78 %	43 %	65 %	49 %
		IC 95 %	82 à 98 %	51 à 88 %	66 à 100 %	42 à 79 %	54 à 94 %	38 à 92 %	-23 à 73 %	-16 à 90 %	-81 à 86 %
	≥ 3	EV	95 %	81 %	ND	62 %	89 %	ND	37 %	76 %	ND
		IC 95 %	85 à 98 %	64 à 90 %		41 à 75 %	62 à 97 %		-22 à 68 %	7 à 94 %	

ND = Non déterminé vu qu'il n'y avait aucun cas vacciné et trop peu de témoins vaccinés sur la même strate, étant donné que le vaccin n'était pas/peu utilisé parmi certaines strates.

⁴ L'efficacité vaccinale et les valeurs p ont été calculées à l'aide d'un modèle de régression logistique pondéré pour les fractions d'échantillonnage des témoins et ajusté pour l'âge, l'année, la saison et les conditions médicales sous-jacentes, incluant l'asthme et la prématurité sévère.

5.4 Discussion

Nos résultats se comparent à ce qui est publié ailleurs à partir d'études réalisées dans d'autres contextes. En effet, aux États-Unis, le VPC-7 avait déjà montré une excellente efficacité contre les 7 sérotypes inclus dans sa formulation, avec 94 % pour une dose ou plus (Whitney, C. G. et collab., 2006; De Serres, G. et collab., 2012).

Le VPC-10 a également donné de très bons résultats (97 % [84-97 %]) contre les sérotypes homologues comme dans l'étude randomisée finlandaise avec un programme à 2 + 1 doses (92 % pour ≥ 1 dose) (Palmu, A. A. et collab., 2013). Notre estimation est cependant supérieure à ce qui a été observé dans l'étude cas-témoins brésilienne pour une dose ou plus (82 % [64-91 %]), mais compatible avec l'estimation de l'efficacité de deux doses ou plus (96 % [80-99 %]) (Domingues, C. M. et collab., 2014). Pour la première fois, une efficacité du VPC-10 contre le sérotype 7F (93 % [23-99 %]) a été démontrée.

L'efficacité du VPC-13 contre les 13 sérotypes homologues est également élevée avec une estimation à 86 %, soit un peu meilleure que celle qui a été observée au Royaume-Uni dans un contexte d'un programme à trois doses (2 + 1), par méthode de cohorte indirecte (75 % pour 2 + 1 doses) (Andrews, N. J. et collab., 2014) et identique à ce qui est observé pour une dose ou plus dans une étude cas-témoins aux États-Unis récemment publiée, alors que quatre doses sont recommandées (86 % [76-92 %]) (Moore, M. R. et collab., 2016). L'observation d'un agrégat d'échecs vaccinaux survenus entre 9 et 12 mois chez des enfants complètement vaccinés pour l'âge suscite la question de savoir si les enfants sont adéquatement protégés jusqu'à 1 an avec deux doses données à 2 et 4 mois. Malheureusement, à ce jour, seule l'étude anglaise donne une estimation pour l'efficacité de 2 doses avant 13 mois contre le sérotype 19A, de 62 %, mais non significative (Andrews, N. J. et collab., 2014). Un mandat d'enquête a été donné pour élucider cette question et une analyse plus détaillée des cas de sérotype vaccinal est en cours.

Les différents VPC contenant le 19F et non le 19A ont montré une certaine efficacité croisée contre les IIP dues au sérotype 19A (Hausdorff, W. P. et collab., 2010). L'efficacité observée dans notre étude pour le VPC-7 (42 %) n'est donc pas surprenante, et la performance du VPC-10 contre ce sérotype (71 % pour ≥ 1 dose) est en accord avec ce qui a été observé dans l'étude cas-témoins brésilienne (82 % pour ≥ 1 dose) (Domingues, C. M. et collab., 2014) et avec l'observation d'une bonne réponse immunitaire au VPC-10 en anticorps OPA contre le sérotype 19A. L'efficacité de 74 % du VPC-13 contre ce sérotype est un peu meilleure que celle observée au Royaume-Uni (67 % [33-84 %]) (Andrews, N. J. et collab., 2014), mais moindre que celle qui a été récemment observée par une étude cas-témoins aux États-Unis où un programme à quatre doses est préconisé (86 % [71-93 %]) (Moore, M. R. et collab., 2016) et dans une étude par cohorte indirecte en Allemagne (83 % [41-95 %]) (Weineberg, R. et collab., 2016), mais tous les intervalles de confiance se chevauchent largement.

Le programme mixte, utilisant le VPC-10 avec au moins une dose de VPC-13 donne des résultats intéressants, en particulier contre le sérotype 19A, avec une efficacité estimée à 78 % pour deux doses ou plus d'un programme mixte. Les intervalles de confiance sont cependant très larges. Dans une étude récente de cohorte indirecte réalisée à Taiwan, Su et collab. ont observé une efficacité comparable pour le vaccin VPC-13 utilisé seul ou seulement après au moins une dose de VPC-7 ou VPC-10 parmi les enfants vaccinés complets pour l'âge (89 % vs 90 %) (Su, W. J. et collab., 2016). D'autres études, dont les résultats présentés à des congrès, seront prochainement publiées et apporteront des informations intéressantes sur les performances relatives du VPC-10 et du VPC-13.

Cette étude bien sûr comporte les limites inhérentes aux études cas-témoins, avec la possibilité de confusion résiduelle et biais de sélection. Par contre, les analyses multivariées, avec contrôle pour de fines catégories d'âge et pour les années d'observation, ainsi que les facteurs de risque, donnent une certaine confiance dans les résultats observés. Par ailleurs, cette étude est limitée par sa puissance qui ne permet pas de conclure à la supériorité d'un vaccin par rapport à l'autre ou de celle d'un calendrier mixte.

Les trois vaccins conjugués contre le pneumocoque ont montré un niveau élevé de protection contre les IIP causées par les sérotypes inclus dans leur composition et un niveau élevé de protection croisée contre le sérotype 19A pour le VPC-10. Aucune différence substantielle entre la vaccination avec le VPC-10, le VPC-13 ou un calendrier hybride VPC-10 + VPC-13 n'a été observée.

5.5 Suivi de l'étude

Le recrutement final pour l'année 2014 (et 2012-2013) a permis d'inclure 49 cas et 188 témoins additionnels avec autorisation de vérifier le statut vaccinal. Par contre, les statuts vaccinaux ne sont pas encore validés, mais devraient l'être sous peu. Une analyse finale de l'ensemble des 606 cas et 1 955 témoins de 2005 à 2014 est prévue dès l'obtention de cette information.

Afin de pouvoir mieux préciser l'efficacité des derniers vaccins introduits dans le programme à 2 + 1 doses suivi dans la province, en particulier contre certains sérotypes, l'étude a été prolongée et continuera de 2015 à 2017. Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en février 2015 et les autorisations de la CAI ont été obtenues en juin 2015, et depuis ce temps, nous attendons la décision de la RAMQ pour la livraison des banques de témoins potentiels.

6 Morbidité hospitalière et mortalité des infections invasives à pneumocoque

6.1 Objectifs

La surveillance dans le temps des cas hospitalisés et des cas décédés où les infections à pneumocoque pourraient être impliquées vient appuyer la surveillance de base en confirmant les tendances observées. L'analyse portera d'abord sur les données de 2010 à 2014 inclusivement. Afin de porter un regard critique sur les dix années d'implantation du programme universel, des analyses de 2000 à 2014 ont aussi été réalisées essentiellement chez les enfants, mais aussi chez les adultes.

L'analyse a permis :

- d'observer les tendances dans le temps des taux d'hospitalisation et des décès;
- de quantifier les variations des taux d'hospitalisation entre les périodes pré et post-implantation du programme universel;
- de jeter un regard critique sur ces résultats.

6.2 Méthodologie

Les informations sur les hospitalisations proviennent de la banque de données MED-ÉCHO. Ce fichier contient les données médico-administratives relatives à chaque hospitalisation survenue dans les hôpitaux de soins de courte durée au Québec. Dans le registre MED-ÉCHO, les diagnostics ont été codifiés selon la 9^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9) jusqu'au 31 mars 2006, puis selon la 10^e révision (CIM-10) à partir du 1^{er} avril 2006. Les données de mortalité ont été tirées du fichier des décès (fichier Sp-3) qui a adopté la 10^e révision (CIM-10) à partir de l'an 2000.

La population à l'étude est constituée des patients hospitalisés ou décédés avec des diagnostics mentionnés au tableau 10 entre 2000 et 2014. Une attention particulière a été apportée aux enfants de 3 mois à 9 ans visés par le programme. Cinq groupes d'infections ont été recherchés : les pneumonies toutes causes, y compris les pneumonies à pneumocoque et les pneumonies lobaires de cause indéterminée, les septicémies à pneumocoque, les méningites à pneumocoque, les autres infections à pneumocoque et les empyèmes. Les codes correspondant aux pneumonies bactériennes et sans autres précisions ont aussi été analysés (tableau 10). Sauf pour les empyèmes pédiatriques (compte tenu de la méthodologie appliquée lors du dernier rapport (Douville-Fradet, M. et collab., 2012), la sélection des hospitalisations a été effectuée à l'aide du diagnostic principal, étant donné qu'il correspond à l'affection la plus importante présentée par le malade durant son hospitalisation (celle ayant nécessité la plupart des ressources médicales durant le séjour) et celle des décès à partir de la cause initiale. Les tendances observées étaient similaires, que ce soit en diagnostic principal, cause initiale ou tous diagnostics ou toutes causes de décès. Pour chacun des regroupements diagnostics, le tableau 10 décrit les codes CIM utilisés et les libellés diagnostics. Aucune validation des diagnostics n'a été faite, ce qui distingue notamment cette source de données du fichier MADO et de celles de la surveillance de laboratoire qui correspondent à des cas où un prélèvement provenant d'un site normalement stérile a été mis en évidence.

Tableau 10 Codes CIM-9 et CIM-10 des regroupements diagnostics utilisés

Regroupements diagnostics	Codes CIM-9 (libellé)	Codes CIM-10 (libellé)
Pneumonies toutes causes	480.x, 481, 482.x, 483, 484.x, 485, 486, 487.0	J10.0, J11.0, J12.x, J13, J14, J15.x, J16.x, J17.x, J18.x
Pneumonies bactériennes et SAI	482,9	J 15.8 et J15.9, J18.0, J18.2, J18.8, J18.9
Pneumonies à pneumocoque et pneumonies lobaires SAI	481	J13
	(Pneumonies à pneumocoque, incluant les pneumonies lobaires de cause indéterminée)	(Pneumonies à pneumocoque)
		J18.1
		(Pneumonies lobaires de cause indéterminée)
Septicémies	038.2	A40.3
	(Septicémies à pneumocoque)	(Septicémies à pneumocoque)
Méningites	320.1	G00.1
	(Méningites à pneumocoque)	(Méningites à pneumocoque)
Arthrites et péritonites	711.9	M00.10--M00.19
	(Arthrites infectieuses, sans précision)	(Arthrites et polyarthrites à pneumocoque)
	567.1	
	(Péritonites à pneumocoque)	
Empyèmes pédiatriques	510.X	J86.X
	Empyème avec ou sans fistule	(Pyothorax)

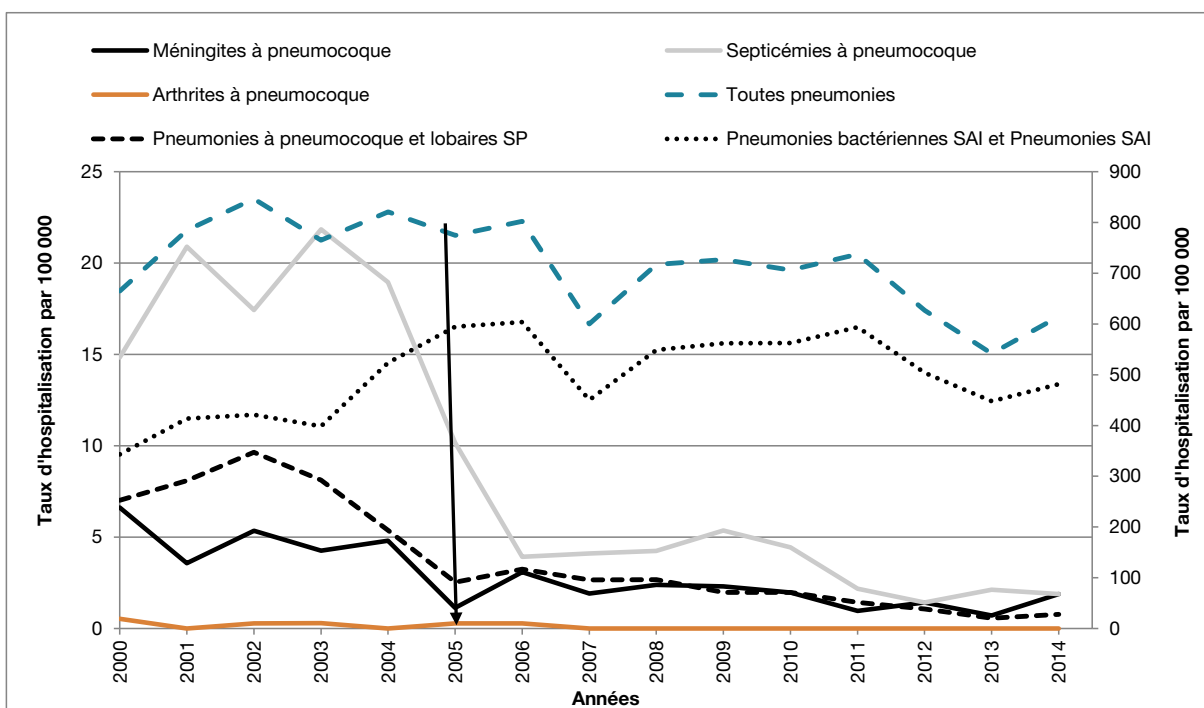
Pour calculer les taux d'hospitalisation, nous avons utilisé au dénominateur les estimations de populations pour les années 2000 à 2010, et les projections de populations produites par l'ISQ pour les années 2011 à 2014. La même méthodologie a été appliquée pour le fichier des décès.

Une analyse de la tendance des taux d'hospitalisation par 100 000 personnes-années et par groupes d'âge a été réalisée, les années 2010 à 2014 ayant été comparées à deux périodes de cinq années antérieures, soit 2000-2004 et 2005-2009. Les variations des taux annuels d'hospitalisation à la suite de l'introduction des différents vaccins ont aussi été étudiées. Pour ce faire, trois périodes triennales (2006-2008, 2009-2011 et 2012-2014) ont été comparées, afin de tenir compte des années d'introduction des différents vaccins dans le programme de vaccination. Le seuil de signification a été fixé à 0,05. Le traitement des données a été fait à l'aide de SAS. La durée de séjour, le pourcentage d'admissions aux soins intensifs et la létalité ont aussi été regardés en fonction de l'âge.

6.3 Hospitalisations pour pneumonies et autres formes cliniques

L'analyse concerne a priori la population ciblée par le programme soit les moins de cinq ans. L'analyse est présentée chez les 3 mois à 59 mois, afin de ne pas tenir compte des infections périnatales. Sur l'ensemble de la période, les pneumonies ont toujours été la manifestation clinique la plus fréquente représentant autour de 98 % de tous les diagnostics étudiés. Globalement, on note une légère tendance à la baisse de l'ensemble des pneumonies surtout à partir de 2006. On note cependant qu'avant le début du programme universel, les pneumonies SAI avaient déjà commencé à augmenter, alors que les pneumonies à pneumocoque avaient déjà diminué. Bien que l'on ait enregistré une baisse légère des pneumonies toutes causes entre 2005 et 2010, celle-ci est plus importante depuis 2011. On note également une baisse des septicémies à partir de 2004 et des méningites dès 2005. Depuis 2007, aucun cas d'arthrite à pneumocoque n'a été recensé.

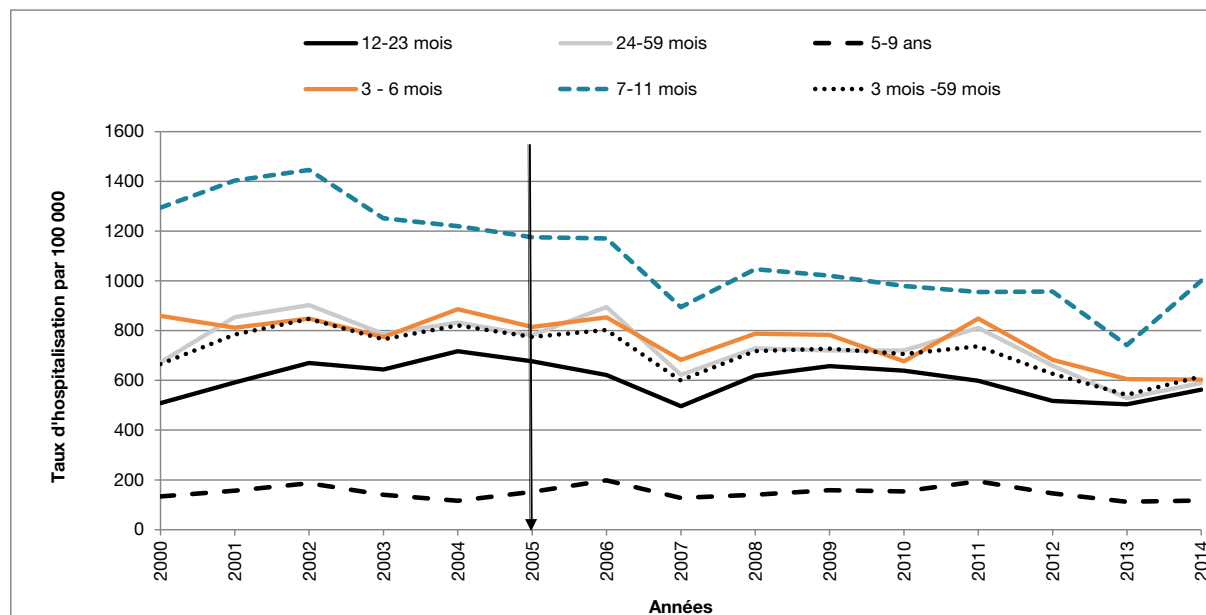
Figure 9 Taux annuel d'hospitalisations dues à toutes pneumonies dont les pneumonies à pneumocoque et autres pneumonies, aux méningites, aux septicémies et aux arthrites à pneumocoque en diagnostic principal chez les 3 mois à 59 mois, province de Québec, 2000 à 2014



Source : MED-ÉCHO, extraction en date du 4 février 2016.

Note : Les données concernant les pneumonies sont sur l'axe secondaire, afin de mieux visualiser les tendances des autres formes cliniques. La flèche désigne la première année d'application du programme.

Figure 10 Taux annuel d'hospitalisations dues aux pneumonies toutes causes, incluant les pneumonies à pneumocoque et les pneumonies lobaires de cause indéterminée en diagnostic principal, par groupes d'âge chez les 3 mois-59 mois et les 5 à 9 ans, province de Québec, 2000 à 2014



Source : MED-ÉCHO, extraction en date du 4 février 2016.

Note : La flèche désigne la première année d'application du programme.

Les pneumonies toutes causes présentent les taux les plus élevés d'hospitalisation. On retrouve la baisse la plus importante dans le groupe d'âge des 7 à 11 mois, alors que celle-ci est plus modeste chez les 12-23 mois et les 24-59 mois. On note enfin une très légère diminution des taux depuis 2011 chez les 5 à 9 ans correspondant à ceux nés depuis 2005 qui ont bénéficié du programme.

L'analyse des rapports d'incidence présentés au tableau 11 permet de quantifier avec plus de précisions les tendances. On y présente les différences de taux par périodes de 5 ans avant et depuis l'introduction du programme dans les différents groupes d'âge. Au cours de la dernière période, soit celle de 2010 à 2014, on note des baisses significatives chez les 3 mois-59 mois pour toutes les formes cliniques sauf pour les méningites par rapport à 2005-2009. Ces baisses de taux ont été amorcées entre 2005 et 2009. Seules les pneumonies bactériennes sans précision ont d'abord connu une augmentation pour cette période avant de diminuer entre 2010 et 2014. Chez les 5-9 ans, la baisse est significative pour les pneumonies toutes causes au cours de la dernière période de même que pour les méningites entre 2005 et 2014 par rapport à 2000-2004. Chez les 10-49 ans, on note une très légère baisse des pneumonies au cours de la dernière période par rapport aux 2 périodes de comparaison. Les méningites et les septicémies ont cependant augmenté. Enfin, chez les 50 ans ou plus, les méningites ont diminué de même que les arthrites et très légèrement les pneumonies, mais les septicémies ont augmenté. Globalement, les pneumonies ont légèrement augmenté de même que les septicémies, mais les arthrites ont diminué. Les autres variations de taux ne sont pas significatives.

Tableau 11 Variation des taux d'hospitalisation pour les différents codes analysés en DX principal. Comparaisons de la période avant l'introduction des vaccins conjugués à la période d'analyse 2010-2014

	Avant 2000- 2004	VPC7		VPC 10 et VPC 13		
		2005-2009		2010-2014		
	Taux	Taux	Variation (%; IC95 %) /2000-2004	Taux	Variation (%; IC95 %) /2000-2004 /2005-2009	
3 mois - 59 mois						
Toutes pneumonies	775,2	723,7	-6,6 (-8,8 ; -4,4)	644,4	-16,9 (-18,8 ; -14,9)	-10,9 (-13,1 ; -8,8)
Pneumonies bactériennes et SAI	419,0	551,5	31,6 (27,7 ; 35,6)	517,1	23,4 (19,8 ; 27,1)	-6,2 (-8,7 ; -3,7)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	275,3	93,9	-65,9 (-67,7 ; -63,9)	41,5	-84,9 (-85,9 ; -83,8)	-55,8 (-59,3 ; -52,1)
Septicémies	18,8	5,2	-70,5 (-76,4 ; -63,2)	2,4	-87,2 (-90,5 ; -82,8)	-56,8 (-69,2 ; -39,4)
Méningites	4,9	2,2	-56,1 (-69,8 ; -36,2)	1,4	-71,9 (-81,5 ; -57,3)	-36,1 (-60,4 ; 3,1)
Arthrites et péritonites	0,2	0,1	-51,1 (-91,0 ; 166,7)	0,0	-100	-100
5-9 ans						
Toutes pneumonies	147,1	155,7	5,8* (0,8 ; 11,2)	143,530	-2,5 (-7,2 ; 2,5)	-7,8* (-12,4 ; -3,0)
Pneumonies bactériennes et SAI	82,6	123,7	49,7 (40,9 ; 59,1)	118,9	43,9 (35,5 ; 52,9)	-3,9 (-9,1 ; 1,7)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	54,6	21,9	-59,8 (-64 ; -55,1)	11,0	-79,9 (-82,6 ; -76,8)	-50,0 (-57,5 ; -41,2)
Septicémies	1,1	0,6	-45,2 (-72,5 ; 9,1)	0,7	-37,8 (-67,7 ; 19,7)	13,5 (-47,5 ; 145,4)
Méningites	0,7	0,7	-0,1 (-51,2 ; 104,7)	0,2	-65,3* (-87,3 ; -5,2)	-65,3* (-87,5 ; -3,5)
Arthrites et péritonites	0,2	0,2	-31,5 (-83,6 ; 186,7)	0,0	-77,8 (-97,4 ; 90,2)	-67,6 (-96,6 ; 211,8)
10-49 ans						
Toutes pneumonies	43,5	42,5	-2,4 (-5,1 ; 0,5)	40,6	-6,7 (-9,4 ; -3,9)	-4,4* (-7,2 ; -1,5)
Pneumonies bactériennes et SAI	22,6	29,9	32,4 (27,6 ; 37,4)	30,4	34,9 (30,0 ; 40,0)	1,9 (-1,6 ; 5,5)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	16,1	8,7	-45,8 (-48,8 ; -42,6)	5,8	-64,3 (-66,6 ; -61,9)	-34,2 (-38,8 ; -29,3)
Septicémies	0,2	0,4	172,3 (82,7 ; 306,1)	0,5	230,3 (123,5 ; 388,2)	21,3 (-8,5 ; 60,8)
Méningites	0,3	0,4	25,4 (-10,2 ; 75,2)	0,4	42,6* (2,9 ; 97,7)	13,7 (-16,4 ; 54,7)
Arthrites et péritonites	0,1	0,0	-71,1* (-88,4 ; -28,5)	0,0	-100	-100
50 ans et plus						
Toutes pneumonies	490,8	460,3	-6,2 (-7,3 ; -5,1)	452,8	-7,7 (-8,8 ; -6,7)	-1,6* (-2,7 ; -0,6)
Pneumonies bactériennes et SAI	275,4	341,5	23,9 (22,2 ; 25,8)	367,4	33,4 (31,6 ; 35,2)	7,6 (6,3 ; 8,9)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	158,2	77,8	-50,8 (-52,0 ; -49,6)	45,9	-71,0 (-71,7 ; -70,2)	-41,0 (-42,7 ; -39,2)
Septicémies	1,3	2,2	70,0 (39,5 ; 107,1)	3,0	132,8 (93,5 ; 180,0)	36,9 (18,2 ; 58,6)
Méningites	0,9	1,0	8,0 (-16,6 ; 39,8)	0,7	-16,8 (-36,2 ; 8,5)	-23,0* (-40,1 ; -0,9)
Arthrites et péritonites	0,2	0,1	-39,7 (-67,0 ; 9,9)	0,0	-82,5* (-92,8 ; -57,5)	-70,9* (-88,5 ; -26,8)
Tous âges						
Toutes pneumonies	226,5	227,7	0,5 (-0,4 ; -1,5)	235,3	3,9 (9,2 ; 4,8)	3,3 (2,4 ; 4,3)
Pneumonies bactériennes et SAI	125,1	168,9	35,0 (33,4 ; 36,6)	189,3	51,3 (49,6 ; 53,1)	12,1 (10,9 ; 13,2)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	75,8	37,7	-50,3 (-51,3 ; -49,3)	23,2	-69,4 (-70,1 ; -68,7)	-38,5 (-40 ; -36,8)
Septicémies	1,5	1,3	-12,0* (-22,1 ; -0,7)	1,6	6,4 (-5,1 ; 19,3)	20,9* (7,5 ; 36,0)
Méningites	0,7	0,7	-5,8 (-20,5 ; 11,5)	0,6	-20,4* (-33,1 ; -5,2)	-15,4 (-29,0 ; 0,8)
Arthrites et péritonites	0,2	0,1	-50,0* (-68,0 ; -21,6)	0,0	-88,5 (-94,8 ; -74,7)	-77,0* (-89,9 ; -47,5)

Source : MED-ÉCHO, extraction en date du 4 février 2016.

p < 0,0001.

p* < 0,05.

Le tableau 12 compare les rapports de taux d'hospitalisation pour les différents diagnostics entre la période post-introduction du vaccin VPC-7 (2006-08) et celles de l'introduction successive des vaccins conjugués VPC-10 (2009-2011) et VPC-13 (2012-2014). Seules les années 2006 à 2008 pour le VPC-7 ont été considérées, afin de pouvoir mieux voir les tendances séparées des pneumonies à pneumocoque et des pneumonies lobaires, cette distinction n'étant pas possible antérieurement (CIM-10 introduite en 2006-2007). Dans la population visée par le programme, on note peu de changement pour l'ensemble des formes cliniques lors de la période suivant l'introduction du vaccin VPC-10 entre 2009 et 2011. Par contre, des diminutions ont été enregistrées entre 2012 et 2014, période post-implantation du VPC-13. Seuls les taux d'hospitalisation pour méningites n'ont pas enregistré de changements significatifs. Chez les 5-9 ans, on note également une diminution des hospitalisations pour toutes pneumonies au cours de la dernière période. Aucun changement significatif n'a pu être mis en évidence chez les 10-49 ans. On retrouve cependant une baisse significative des hospitalisations pour toutes pneumonies chez les 50 ans et plus et pour tous les âges, bien qu'il s'agisse d'une diminution plus modeste.

Tableau 12 Variation des taux d'hospitalisation pour les différents codes analysés en DX principal. Comparaisons de la période post-introduction du vaccin VPC-7 (2006-2008) à celles des périodes post-introduction successives des vaccins conjugués VPC-10 et VPC-13

	VPC-7	VPC-10		VPC-13		
	2006-2008	2009-2011		2012-2014		
	Taux	Taux	Variation (%) /2006-2008	Taux	Variation (%) /2006-2008 /2009-2011	
3 mois - 59 mois						
Toutes pneumonies	706,2	723,6	2,5 (-0,6 ; 5,6)	594,5	-15,8 (-18,4 ; -13,1)	-17,8 (-20,3 ; -15,3)
Pneumonies bactériennes et SAI	533,9	573,1	7,3 (3,7 ; 11,1)	477,6	-10,5 (-13,7 ; -7,3)	-16,7 (-19,5 ; -13,7)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	102,8	64,5	-37,2 (-42,7 ; -31,2)	28,7	-72,1 (-75,2 ; -68,6)	-55,5 (-60,7 ; -49,9)
	14,1	5,5	-60,8 (-70,5 ; -47,7)	2,2	-84,4 (-89,6 ; -76,6)	-60,2 (-74,4 ; -38,1)
	88,7	59,0	-33,5 (-39,6 ; -26,8)	26,5	-70,2 (-73,6 ; -66,2)	-55,1 (-60,6 ; -48,9)
Septicémies	4,1	4,0	-3,2 (-35,5 ; 45,4)	1,8	-55,8* (-73,3 ; -27,0)	-54,4* (-72,2 ; -25,0)
Méningites	2,5	1,7	-29,4 (-60,1 ; 24,9)	1,3	-45,6 (-70,3 ; -0,1)	-22,9 (-59,3 ; 46,1)
Arthrites et péritonites	0,1	0,0	-100	0,0	-100	-
5-9 ans						
Toutes pneumonies	159,1	168,7	8,1 (1,4 ; 15,2)	124,7	-20,1 (-25,3 ; -14,5)	-26,1 (-30,9 ; -21,0)
Pneumonies bactériennes et SAI	123,9	139,9	12,9* (5,2 ; 21,2)	102,0	-17,7 (-23,7 ; -11,2)	-27,1 (-32,3 ; -21,6)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	23,4	16,9	-28,1* (-40,1 ; -13,6)	7,9	-66,4 (-73,3 ; -57,6)	-53,2 (-63,3 ; -40,4)
	3,0	1,7	-42,3 (-66,7 ; 0,0)	1,9	-38,2 (-63,5 ; 4,6)	7,0 (-41,2 ; 94,9)
	20,5	15,1	-26,0* (-39,1 ; -10,1)	6,0	-70,5 (-77,2 ; -61,7)	-60,1 (-69,6 ; -47,7)
Septicémies	0,5	0,7	34,7 (-53,2 ; 288,4)	0,6	9,7 (-63,1 ; 226,6)	-18,6 (-70,5 ; 124,6)
Méningites	0,9	0,4	-49,5 (-82,7 ; 47,8)	0,1	-90,6* (-98,8 ; -26,5)	-81,4 (-97,8 ; 59,3)
Arthrites et péritonites	0,1	0,0	-100	0,1	-5,9 (-94,1 ; 1403,9)	-
10-49 ans						
Toutes pneumonies	42,1	43,1	2,2 (-1,6 ; 6,1)	39,2	-6,9 (-10,4 ; -3,2)	-8,8 (-12,3 ; -5,3)
Pneumonies bactériennes et SAI	29,7	31,3	5,4* (0,8 ; 10,2)	29,5	-0,7 (-5,1 ; 3,9)	-5,8* (-9,9 ; -1,5)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	9,0	7,7	-14,9* (-21,9 ; -7,3)	4,8	-46,5 (-51,5 ; -40,9)	-37,1 (-43,2 ; -30,4)
	3,4	3,2	-6,3 (-18,2 ; 7,2)	2,3	-31,5 (-41 ; -20,6)	-26,9 (-37,1 ; -15,0)
	5,6	4,5	-20,2 (-28,5 ; -10,8)	2,5	-55,6 (-61,2 ; -49,3)	-44,4 (-51,6 ; -36,1)
Septicémies	0,4	0,6	44,7 (1,2 ; 106,9)	0,5	24,3 (-14,2 ; 80,0)	-14,1 (-38,8 ; 20,5)
Méningites	0,4	0,4	-2,8 (-34,1 ; 43,3)	0,4	0,3 (-31,9 ; 47,5)	3,2 (-30,2 ; 52,4)
Arthrites et péritonites	0,0	0,0	-100	0,0	-100	-
50 ans et plus						
Toutes pneumonies	447,4	478,9	7,1 (5,6 ; 8,6)	429,3	-4,0 (-5,4 ; -2,6)	-10,4 (-11,6 ; -9,1)
Pneumonies bactériennes et SAI	330,3	384,3	16,4 (14,5 ; 18,3)	348,0	5,3 (3,6 ; 7,1)	-9,5 (-10,8 ; -8,1)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	80,4	59,1	-26,6 (-29,2 ; -23,8)	39,2	-51,3 (-53,2 ; -49,3)	-33,7 (-36,4 ; -30,8)
	19,2	15,0	-21,6 (-27,2 ; -15,6)	11,7	-38,9 (-43,5 ; -34,0)	-22,1 (-28,1 ; -15,6)
	61,3	44,0	-28,1 (-31,1 ; -25,0)	27,5	-55,2 (-57,2 ; -53,0)	-37,6 (-40,6 ; -34,4)
Septicémies	2,2	2,8	27,8* (5,3 ; 55,2)	3,1	41,4* (17,3 ; 70,6)	10,7 (-6,7 ; 31,2)
Méningites	1,0	0,8	-20,9 (-42,7 ; 9,1)	0,8	-21,3 (-42,6 ; 7,9)	-0,5 (-28,3 ; 38,1)
Arthrites et péritonites	0,1	0,1	-28,7 (-73,4 ; 91,5)	0,0	-81,1* (-95,9 ; -12,5)	-73,5 (-94,5 ; 27,6)
Tous âges						
Toutes pneumonies	221,8	246,2	11,0 (9,7 ; 12,3)	224,4	1,2 (-0,02 ; 2,4)	-8,8 (-9,9 ; -7,7)
Pneumonies bactériennes et SAI	163,8	195,5	19,3 (17,7 ; 20,9)	180,5	10,1 (8,6 ; 11,7)	-7,7 (-8,9 ; -6,5)
Pneumonies à pneumocoque et lobaires SAI	39,2	30,0	-23,4 (-25,8 ; -21,0)	19,5	-50,2 (-51,9 ; -48,4)	-35,0 (-37,3 ; -32,5)
	9,4	7,6	-19,2 (-24,1 ; -14)	5,9	-37,0 (-41,1 ; -32,7)	-22,0 (-27,3 ; -16,5)
	29,9	22,5	-24,8 (-27,4 ; -22)	13,6	-54,3 (-56,2 ; -52,4)	-39,3 (-41,9 ; -36,6)
Septicémies	1,2	1,6	30,6* (11,9 ; 52,4)	1,6	29,3* (10,9 ; 50,8)	-1,0 (-14,1 ; 14,1)
Méningites	0,7	0,6	-16,9 (-33,3 ; 3,4)	0,6	-22,0* (-37,5 ; -2,7)	-6,1 (-25,4 ; 18,2)
Arthrites et péritonites	0,1	0,0	-47,7 (-79,1 ; 31,0)	0,0	-78,2* (-93,8 ; -23,6)	-58,3 (-89,2 ; 61,1)

Source : MED-ÉCHO, extraction en date du 4 février 2016.

p < 0,0001

p* < 0,05

En terme de sévérité, chez les moins de 5 ans, 40 % des admissions aux soins intensifs sont causées par les méningites essentiellement chez les moins de 24 mois, alors qu'autour de 5 à 7 % des cas de pneumonies y séjournent et autour de 1 % des septicémies. Les tendances sont légèrement à la hausse pour les pneumonies mais stables par ailleurs. La durée de séjour médiane est autour de 11 jours pour les méningites mais entre 2 et 3 jours pour les deux autres formes cliniques. Les tendances sont stables et identiques chez les 5-9 ans.

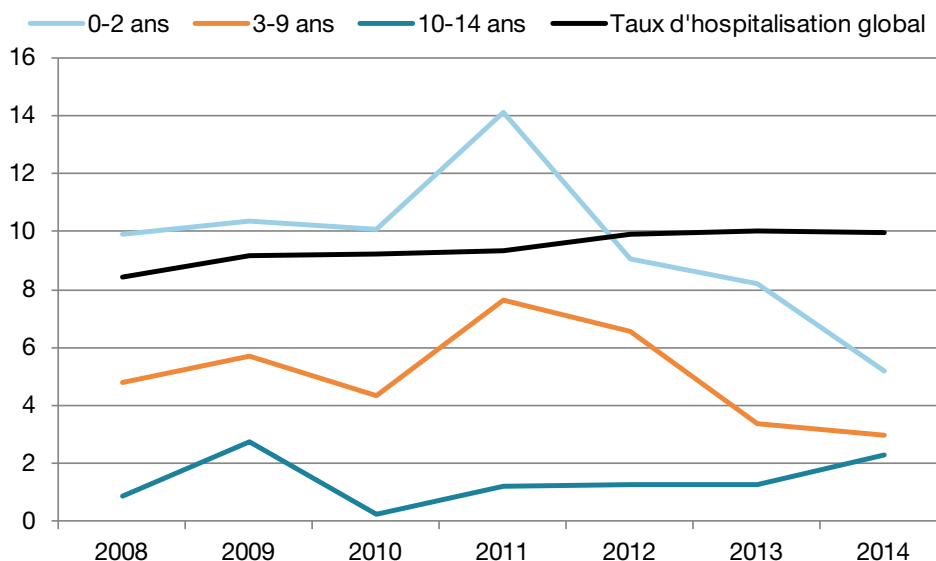
Dans la population cible, on a compté 28 décès entre 2000 et 2014, dont 17 (0,06/1 000) par pneumonie, 9 par méningite (53,6/1 000) et 2 (2/1 000) par septicémie. Douze décès ont été enregistrés chez les 5-9 ans tous par pneumonie (1,3/1 000).

6.4 Hospitalisations pour empyème pédiatrique

Une augmentation de la fréquence des hospitalisations pédiatriques pour empyèmes compliquant les pneumonies acquises dans la communauté a été rapportée tant aux États-Unis qu'au Canada au cours des dernières décennies. Dans le dernier rapport (Douville-Fradet, M. et collab., 2012), une analyse des tendances selon l'âge des taux d'hospitalisation associés au code diagnostique d'empyème pleural (données administratives MED-ÉCHO), au cours de la période 1990-2007 a été présentée. Une tendance à la hausse des hospitalisations pédiatriques pour empyème au Québec a alors été constatée. L'augmentation n'a pas touché uniquement le groupe d'âge ciblé par le programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué (âge < 5 ans). Cet accroissement a par ailleurs commencé avant l'introduction du programme universel de vaccination au Québec en décembre 2004.

L'analyse a été complétée de 2008 à 2014 inclusivement et selon la même méthodologie. On a retrouvé 414 épisodes d'empyème pédiatrique entre 2008 et 2014, dont 27 % en diagnostic principal, 59 % en diagnostics secondaires 1 à 4 et 14 % dans les autres positions diagnostiques. La distribution de fréquence selon les groupes d'âge était de 173 cas (42 %) chez les moins de 3 ans, 200 cas (48 %) chez les enfants âgés de 3 à 9 ans et 41 cas (10 %) chez les enfants âgés de 10 à 14 ans. Chez les 0-9 ans (figure 11), on note une baisse du taux d'hospitalisation au cours des trois dernières années, alors que chez les 10-14 ans, les taux sont plus stables. On constate cependant une tendance globale à la hausse des taux d'hospitalisation pour empyèmes toutes positions jusqu'en 2011 avec stabilisation des taux d'hospitalisation depuis. Cette tendance est surtout expliquée par la hausse des taux chez les 30-39 ans, les 60-64 ans et les 75 ans ou plus.

Figure 11 Taux d'hospitalisation pour empyème pédiatrique et taux d'hospitalisation pour empyème dans toute la population, province de Québec, 2008 à 2014



Source : MED-ÉCHO, extraction en date du 4 février 2016.

Chez les enfants, la durée moyenne de séjour à l'hôpital était de 15,5 jours (médiane de 9,6 jours). L'admission aux soins intensifs a été requise pour une proportion importante de patients (35 % ou 144/414 cas). Les décès enregistrés étaient au nombre de six (létalité entre 0 et 4,3 %), dont deux avec un diagnostic principal d'empyème et les quatre autres avec des conditions débilitantes associées.

En 2014, une étude de validation des données administratives de MED-ÉCHO a permis d'évaluer à 86,5 % (81,9-90,3) la valeur prédictive positive des codes d'empyème toutes positions chez les 0-14 ans (Deceuninck, G. et collab., 2014). Parmi les 292 cas révisés, 122 avaient une origine bactérienne dont 42 % étaient du *Streptococcus pneumoniae*. Seulement quelques dossiers comportaient une mention du sérotype impliqué. Cependant, d'autres études ont mis en évidence des sérotypes non inclus dans le VPC-7, notamment les sérotypes 1, 3, 5, 7F et 19A.

6.5 Mortalité

Dans le fichier des décès, pour la période 2000 à 2014, les décès par pneumonies sont plus fréquents que ceux par méningite ou septicémie et la tendance globale est à la hausse pour l'ensemble de la période. Bien que l'on retrouve des décès dans tous les groupes d'âge, ce sont en effet chez les personnes âgées de plus de 60 ans et particulièrement chez celles de 80 ans et plus que l'on retrouve le plus de décès. Les décès par pneumonie ont nettement augmenté et il s'agit de loin de la cause la plus importante de décès. Les taux de mortalité pour cette cause ont oscillé entre 17 et 24 par 100 000 personnes-années chez les 60 ans et plus au cours dernières années, alors que l'on ne retrouve que 8 décès dans la population cible pour la même période. Pour les septicémies, 9 % des décès surviennent chez les moins de 5 ans et 72 % chez les 70 ans et plus. Enfin, pour les méningites, les moins d'un an représentent près de 13 % des décès, les 20-49 ans 26 % et les 50 ans et plus entre 10 et 16 %.

Pour les empyèmes, on ne compte que 2 décès en cause initiale chez les 0-9 ans dont un avant 3 ans entre 2005 et 2014 et aucun depuis 2009. Globalement, pour les empyèmes avec décès, on constate une légère tendance à la hausse de 0,8 par 100 000 personnes-années en 2005 à 1,1 par 100 000 personnes-années en 2013 et 2014, surtout aux dépens des 85 ans et plus. On retrouve en effet un taux de mortalité par empyème autour de 8 par 100 000 personnes-années chez les 85 ans et plus pour l'ensemble de la période (2005-2014). Les décès sont excessivement rares avant 40 ans.

6.6 Discussion

Les tendances observées au cours de la période 2010-2014 s'inscrivent en continuité avec celles qui ont été observées depuis l'introduction du programme universel de vaccination (VPC) à partir de 2005. Elles sont cohérentes avec celles observées ailleurs dans le monde bien que plus modestes lorsque l'on considère les pneumonies toutes causes. Plusieurs auteurs utilisent l'indicateur « pneumonies toutes causes » pour le suivi de l'impact des vaccins contre le pneumocoque. Nous avons donc ajouté cette analyse à celles réalisées dans les deux premiers rapports (Boulianne N. et collab., 2007 et Douville-Fradet M. et collab., 2012).

Le passage de la CIM-9 à la CIM-10 en 2006-2007 pour le fichier des hospitalisations n'a pas véritablement constitué un obstacle dans l'interprétation des données, car les codes employés correspondent assez bien d'une classification à l'autre. Les méthodes de codages ont cependant différé dans le temps, du moins au niveau des hospitalisations. En effet, en avril 2004, le Conseil de Codification des Archivistes Médicaux du Québec (CCAMQ) a émis une directive, afin que dorénavant, pour les pneumonies, les archivistes ne devaient tenir en compte que ce que le médecin écrivait sur la feuille sommaire, alors qu'auparavant elles faisaient une recherche active dans le dossier. La baisse progressive des hospitalisations pour pneumonie à pneumocoque et pneumonie lobaire (jusqu'à 40 % en 2010, jusqu'à 70 % en 2014 et jusqu'à 75 à 80 % chez les moins de 10 ans) pourrait donc s'expliquer, en partie tout au moins, par ce changement bien que celle-ci ait débuté avant. Les pneumonies sans autre information (SAI) ont de fait augmenté presque simultanément.

Une tendance à la baisse des hospitalisations pour empyème entre 2008 et 2014 dans la population ciblée par le programme est notée. Cette analyse s'inscrit en suivi du dernier rapport (Douville-Fradet M, 2012).

La principale limite de ces données est l'absence de validation des diagnostics codifiés. Cette question est d'autant plus importante lorsque plusieurs codes diagnostics sont impliqués, notamment « les pneumonies toutes causes ». En effet, aucune revue de dossiers n'a été réalisée (outre pour les empyèmes lors de la première étude où le pneumocoque représentait 42 % des cas étudiés) et il est probable que la majorité des hospitalisations comptabilisées n'aient pas fait l'objet de tests confirmés d'identification du pneumocoque dans un milieu normalement stérile; cette absence de validation peut diluer la contribution réelle du pneumocoque parmi les hospitalisations et les décès analysés. Ces analyses se distinguent en effet de celles issues de la surveillance de laboratoire et de celles issues du fichier MAD0 où il s'agit de cas validés d'infections invasives à pneumocoque. Des tendances similaires à celles mises en évidence dans ces 2 fichiers pour la population ciblée par le programme permettent cependant de leur accorder un certain crédit. Même si les tendances vont dans le même sens, cette approche écologique ne permet pas de préciser si une partie de cette diminution est attribuable à l'introduction des vaccins conjugués. Les analyses présentées ne tiennent pas compte de l'évolution démographique des populations et des changements dans la vulnérabilité des plus âgés, alors que cela peut, en soi, influencer la survenue de ces infections. L'augmentation importante des décès par pneumonies toutes causes au cours des dernières années en témoigne. Des changements peuvent être également survenus dans

l'organisation et l'utilisation des services hospitaliers (par exemple un virage ambulatoire pour le traitement des pneumonies) et quelques auteurs ont récemment souligné cette contribution (Shuck-Paim, C. et collab., 2017, Bruhn C. A. W. et collab., 2017 et Anderson G et collab., 2017 (article à paraître)). L'effet d'immunité de masse conférée par une couverture vaccinale élevée dans la population ciblée par le programme fait également l'objet de discussion (Tsaban G. et collab., 2017) et sa contribution est difficile à isoler. Il est évident que les infections invasives causées par les sérotypes inclus dans les vaccins conjugués ont diminué dans la population cible bien qu'elles ont été remplacées, du moins en partie, par des infections causées par d'autres sérotypes, notamment chez les plus âgés. Pour mieux comprendre la contribution des infections invasives à pneumocoque dans les données issues des fichiers administratifs MED-ÉCHO, Mortalité et RAMQ, il faudrait considérer le jumelage de celles-ci avec celles issues des fichiers de cas validés d'infections invasives avec isolement du pneumocoque d'un milieu normalement stérile.

7 Défis et perspectives

Depuis l'introduction du premier vaccin pneumococcique conjugué dans le programme régulier de vaccination des enfants en 2004, une diminution substantielle de l'incidence des infections invasives chez les enfants a été constatée, alors que l'incidence est restée relativement plus stable chez les adultes. Progressivement, la proportion de cas attribuables aux sérotypes vaccinaux a diminué dans tous les groupes d'âge et cette tendance va très probablement se poursuivre. Malheureusement, les bénéfices de l'immunité de groupe générée par les vaccins conjugués ont été érodés chez les enfants et annulés chez les adultes du fait du remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes non couverts par ces vaccins. En ce qui concerne les pneumonies et les otites, des bénéfices ont été enregistrés chez les enfants, mais pas chez les adultes. La poursuite de la surveillance et de nouvelles études seront nécessaires pour évaluer ces tendances de manière plus précise.

Durant les cinq prochaines années, la surveillance épidémiologique sera poursuivie à partir des informations colligées dans le fichier des Maladies à déclaration obligatoire et par le LSPQ. Une série d'études sont également en cours ou planifiées pour évaluer l'impact de l'introduction des différents vaccins conjugués sur les infections invasives à pneumocoque, les hospitalisations pour pneumonie et les consultations pour otite. Des bases de données administratives seront utilisées à cet effet. Des analyses seront produites pour la population du Nunavik dans laquelle l'incidence de ces pathologies est beaucoup plus élevée que dans les autres régions du Québec. Des avis seront produits sur la meilleure stratégie de vaccination et le meilleur calendrier pour les enfants et les adultes. Ces avis impliquent la réalisation d'évaluations économiques. Tous ces travaux seront effectués en collaboration avec les équipes du MSSS, de l'INSPQ et des centres de recherche des hôpitaux universitaires du Québec.

Références

Contexte

Comité sur l'immunisation du Québec. Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué - Édition révisée. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2005, 40 p.

Boulianne, N., De Wals, P., Deceuninck, G., Douville-Fradet, M., Fortin, E., Jetté, L., *et al.* Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7), au Québec, Canada. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2007, 48 p.

Douville Fradet, M., Amini, R., Boulianne, N., Khuc, N. H., De Wals, P., Fortin, E., *et al.* Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2012, 99 p.

Fardeau

Petit, G., De Wals, P., Law, B., Tam, T., Erickson, L. J., Guay, M., *et al.* Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in Canadian children. *Can J Infect Dis.* 2003;14(4):215-220.

De Wals, P., Petit, G., Erickson, L. J., Guay, M., Tam, T., Law, B., *et al.* Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine.* 2003;21(25-26):3757-3764.

Deceuninck, G., Quach, C., Panagopoulos, M., Thibeault, R., Côté-Boileau, T., Tapiéro, B., *et al.* Pediatric pleural empyema in the province of Quebec: analysis of a 10-fold increase between 1990 and 2007. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(2):119-26.

Évolution des sérotypes

Tin Tin Htar, M., Christopoulou, D., Schmitt, H. J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis.* 2015;14(15):419.

Metcalf, B. J., Bertz, R. E., Gladstone, R. A., Walker, H., Sherwood, L. K., Jackson, D., *et al.* Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):60.e9-60.e29.

Efficacité vaccinale

Whitney, C. G., Pilishvili, T., Farley, M. M., Schaffner, W., Craig, A. S., Lynfield, R., *et al.* Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006;368(9546):1495-502.

De Serres, G., Pilishvili, T., Link-Gelles, R., Reingold, A., Gershman, K., Petit, S., *et al.* Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine.* 2012;30(27):4067-72.

Palmu, A. A., Jokinen, J., Borys, D., Nieminen, H., Ruokokoski, E., Sira, L., *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9862):214-22.

Domingues, C. M., Verani J. R., Montenegro Renoier E. I., de Cunto Brandileone M. C., Flannery, B., de Oliveira, L. H., *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):464-71.

Moore, M. R., Link-Gelles, R., Schaffner, W., Lynfield, R., Holtzman, C., Harrison, L. H., *et al.* Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(5):399-406.

Andrews, N. J., Waight, P. A., Burbidge, P., Pearce, E., Roalfe, L., Zancolli, M., *et al.* Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):839–846.

Feikin, D. R., Kagucia, E. W., Loo, J. D., Link-Gelles, R., Puhon, M. A., Cherian, T., *et al.* Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med.* 2013;10(9):e1001517.

Jokinen, J., Rinta-Kokko, H., Siira, L., Palmu, A. A., Virtanen, M. J., Nohynek, H., *et al.* Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in Finnish children – a population-based study. *PLoS One.* 2015;10(3): e0120290.

Steens, A., Bergsaker, M. A., Aaberge, I. S., Rønning, K., Vestheim, D. F. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine.* 2013;31(52):6232-8.

Moore, M. R., Link-Gelles, R., Schaffner, W., Lynfield, R., Lexau, C., Bennet, *et al.* Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2015 Mar;15(3):301-9.

Waight, P. A., Andrews, N.J., Ladhani, S.N., Sheppard, C. L., Slack, M. P., Miller, E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015 May;15(5):535-43. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70044-7. Epub 2015 Mar 20. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2015 Jun;15(6):629.

Guevara, M., Barricarte, A., Torroba, L., Herranz, M., Gil-Setas, A., Gil, F. *et al.* Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case–control study. *Euro Surveill.* 2016;21(14):pii=30186.

Couverture vaccinale

Boulianne, N., Audet, D., Ouakki, M., Dubé, E., De Serres, G., Guay, M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 151 p.

Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., De Serres, G., Guay, M., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2013, 195 p.

Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Ouakki, M., Guay, M., De Serres, G., *et al.* Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011, 98 p.

Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D., Deceuninck, G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2008. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2009, 205 p.

Boulianne, N., Audet, D., Ouakki, M., Guay, M., Duval, B., De Serres, G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants québécois en 2006. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2007, 104 p.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. 6e édition, [En ligne].

<http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c852568fd0061480d/6335dde40226af59852575cc0048804d?OpenDocument>

Déclaration obligatoire des infections invasives à pneumocoque

Pilishvili, T., Lexau, C., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., *et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010;201(1):32-41.

Surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque

Austrian, R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. *Mt Sinai J Med.* 1976;43(6):699-709.

Farrell, D. J., Jenkins, S. G., Brown, S. D., Patel, M., Lavin, B. S., Klugman, K. P. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with *erm(B)* and *mef(A)* resistance. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):851-8.

Clinical and Laboratory Standards Institute. (2014). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S24. Wayne, Pennsylvania.

Hammit, L. L., Bruden, D. L., Butler, J. C., Baggett, H. C., Hurlburt, D. A., Reasonover, *et al.* Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J. Infect. Dis.* 2006;193(11):1487-1494.

Hoban, D. J., Wierzbowski, A. K., Nichol, K., Zhanel, G. G. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 1998-1999: prevalence of *mef(A)* and *erm(B)* and susceptibilities to ketolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(7):2147-50.

Lexau, C. A., Lynfield, R., Danila, R., Pilishvili, T., Facklam, R., Farley, M. M., *et al.* Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2005;294(16):2043-2051.

Long, S. S. Capsules, clones, and curious events: pneumococcus under fire from polysaccharide conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):30-4.

Musher, D. M. Pneumococcal vaccine--direct and indirect ("herd") effects. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1522-4.

De Wals, P., Boulianne, N., Sevin, E., Ouakki, M., Deceuninck, G., Guay, M. Uptake of pneumococcal conjugate vaccine: methodological issues in measurement and impact of publicly funded programs. *Can J Public Health.* 2009;100(6):413-6.

Dubé, E., Gagnon, D., Zhou, Z., Guay, M., Boulianne, N., Sauvageau, C., *et al.* Enquête québécoise sur la vaccination contre la grippe saisonnière et le pneumocoque, 2014. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2015, 85 p.

Moberley, S. A., Holden, J., Tatham, D. P., Andrews, R. M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD000422.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of antimicrobial-resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*--Massachusetts, 2001-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(41):1077-80.

Zahner, D., Gudlavalleti, A., Stephens, D. S. Increase in pilus islet 2-encoded pili among *Streptococcus pneumoniae* isolates, Atlanta, Georgia, USA. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(6):955-62.

Efficacité vaccinale

Deceuninck, G., De Serres, G., Boulianne, N., Lefebvre, B., De Wals, P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2015;33(23):2684-2689.

Whitney, C. G., Pilishvili, T., Farley, M. M., Schaffner, W., Craig, A. S., Lynfield, R., *et al.* Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006;368(9546):1495-502.

De Serres, G., Pilishvili, T., Link-Gelles, R., Reingold, A., Gershman, K., Petit, S., *et al.* Use of surveillance data to estimate the effectiveness of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children less than 5 years of age over a 9 year period. *Vaccine*. 2012;30(27):4067-72.

Palmu, A. A., Jokinen, J., Borys, D., Nieminen, H., Ruokokoski, E., Sira, L., *et al.* Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9862):214-22.

Domingues, C. M., Verani J. R., Montenegro Renoier E. I., de Cunto Brandileone M. C., Flannery, B., de Oliveira, L. H., *et al.* Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):464-71.

Andrews, N. J., Waight, P. A., Burbidge, P. Pearce, E., Roalfe, L., Zancolli, M., *et al.* Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):839-846.

Moore, M. R., Link-Gelles, R., Schaffner, W., Lynfield, R., Holtzman, C., Harrison, L. H., *et al.* Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):399-406.

Weinberger, R., van der Linden, M., Imöhl, M., von Kries, R. Vaccine effectiveness of PCV13 in a 3+1 vaccination schedule. *Vaccine*. 2016;34(18):2062-5.

Hausdorff, W. P., Hoet, B., Schuerman, L. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? *BMC Pediatr*. 2010;10(4):(Review).

Su, W. J., Lo, H. Y., Chang, C. H., Chang, L. Y., Chiu, C. H., Lee, P. I. *et al.* Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccines of Different Valences Against Invasive Pneumococcal Disease Among Children in Taiwan: A Nationwide Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(4):e124-33.

Morbidité hospitalière et mortalité des infections invasives à pneumocoque

Douville Fradet, M., Amini, R., Boulianne, N., Khuc, N. H., De Wals, P., Fortin, E., *et al.* Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2012, 99 p.

Deceuninck, G., Quach, C., Panagopoulos, M., Thibeault, R., Côté-Boileau, T., Tapiéro, B., *et al.* Pediatric pleural empyema in the province of Quebec: analysis of a 10-fold increase between 1990 and 2007. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):119-26.

Anderson, G., Deceuninck, G., Zhou, Z., Boucher, F. D., Bonnier Viger, Y., Gilca, R., *et al.* Hospitalization for lower respiratory tract infection in children in the province of Quebec, Canada, before and during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct;145(13):2770-2776.

Bruhn, C. A., Hetterich, S., Schuck-Paim, C., Kürüm, E., Taylor, R. J., Lustig, R., *et al.* Estimating the population-level impact of vaccines using synthetic controls. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Feb 14;114(7):1524-1529.

Schuck-Paim, C., Taylor, R. J., Simonsen, L., Lustig, R., Kürüm, E., Bruhn, C. A., *et al.* Challenges to estimating vaccine impact using hospitalization data. *Vaccine*. 2017 Jan 3;35(1):118-124.

Guevara, M., Barricarte A., Torroba L., Herranz M., Gil-Setas A., Gil F., Bernaola E., Ezpeleta C., Castilla J., Working group for Surveillance of Pneumococcal Invasive Disease in Navarra, Direct, indirect and total effects of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in children in Navarra, Spain, 2001 to 2014: cohort and case-control study. *Euro Surveill.* 2016;21(14). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.14.30186.

Tsaban, G., Ben-Shimol, S., Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature. *Vaccine.* 2017 May 19;35(22):2882-2891.

Autres

Bruden, D. L., Butler, J. C., Baggett, H. C., Hurlburt, D. A., Reasonover, A., Hennessy, T. W. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of *Streptococcus pneumoniae*: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. *J. Infect. Dis.* 2006;193:1487-1494.

Cleophat, J. E., Le Meur, J. B., Proulx, J. F., De Wals, P. Uptake of pneumococcal vaccines in the Nordic region of Nunavik, province of Quebec, Canada. *Can J Public Health.* 2014;105(4):e268-72.

Deceuninck, G., De Wals, P., Boulianne, N., De Serres, G. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine Using a 2+1 Infant Schedule in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(6):546-9.

De Wals, P., Robin, E., Fortin, E., Thibeault, R., Ouakki, M., Douville-Fradet, M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(11):963-8.

De Wals, P., Carbon, M., Sévin, É., Deceuninck, G., Ouakki, M. Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Ped Inf Dis J.* 2009;28(9):e271-e274.

De Wals, P., Erickson, L., Poirier, B., Pépin, J., Pichichero, M. E. How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media? *Vaccine.* 2009;27(21):2877-2883.

De Wals, P., Black, S., Borrow, R., Pearce, D. Modeling the impact of a new vaccine on pneumococcal and nontypable *Haemophilus influenzae* diseases: a new simulation model. *Clin Ther.* 2009;31(10):2152-69.

De Wals, P., Lefebvre, B., Defay, F., Deceuninck, G., Boulianne, N. Invasive pneumococcal diseases in birth cohorts vaccinated with PCV-7 and/or PHiD-CV in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2012;30(45):6416-20.

De Wals, P., Lefebvre, B., Markowski, F., Deceuninck, G., Defay, F., Douville-Fradet, M., *et al.* Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2014;32(13):1501-06.

Dubé, E., De Wals, P., Gilca, V., Boulianne, N., Ouakki, M., Lavoie, F., *et al.* New vaccines offering a larger spectrum of protection against acute otitis media: will parents be willing to have their children immunized? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(7):987-91.

Dubé, E., De Wals, P., Gilca, V., Boulianne, N., Ouakki, M., Lavoie, F., *et al.* Burden of acute otitis media on Canadian families. *Can Fam Physician.* 2011;57(1):60-5.

Grabenstein, J. D., Weber, D. J. Pneumococcal serotype diversity among adults in various countries, influenced by pediatric pneumococcal vaccination uptake. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):854-64.

Khuc, N. H., Tan, B., Tuchscherer, R., Rawson, N. S. B., De Wals, P. Respiratory infection and otitis media visits in relation to pneumococcal conjugate vaccine use in Saskatchewan. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2013;24(4):179-184.

Le Meur, J. B., Lefebvre, B., Proulx, J. F., Dery, S., Pepin, J., De Wals, P. Impact of pneumococcal vaccines use on invasive pneumococcal disease in Nunavik (Québec) from 1997 to 2010. *Int J Circumpolar Health.* 2014;73:22691.

Morrow, A., De Wals, P., Petit, G., Guay, M., Erickson, L. J. The burden of pneumococcal disease in the canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis & Med Microb.* 2007;18(2):121-127.

Ndiaye, A. A., De Wals, P., Proulx, J.-F., Ouakki, M., Jetté, L., Déry, S. Impact of a mass immunization campaign to control an outbreak of severe respiratory infections in Nunavik, Northern Canada. *Int J Circumpolar Health.* 2006;65(4):297-304.

Poirier, B., De Wals, P., Petit, G., Erickson, L. J., Pepin, J. Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine.* 2009;27(50):7105-9.

Poolman, J., Frasc, C., Nurkka, A., Käyhty, H., Biemans, R., Schuerman, L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(2):327-36.

Tai, S. S. *Streptococcus pneumoniae* Serotype Distribution and Pneumococcal Conjugate Vaccine Serotype Coverage among Pediatric Patients in East and Southeast Asia, 2000-2014: a Pooled Data Analysis. *Vaccines (Basel).* 2016;4(1):pii: E4.

www.inspq.qc.ca