



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

mars 2018

Document n'ayant pas encore fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

L'argumentaire de cette recommandation est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Messages clés	5
Introduction	7
1. Composition et schéma de vaccination de SYNFLORIX™	9
2. Épidémiologie des infections à pneumocoques en France	11
3. Données disponibles	20
3.1 Immunogénicité	20
3.2 Efficacité clinique	30
3.3 Données de surveillance épidémiologique	78
3.4 Tolérance	89
3.5 Interchangeabilité	94
3.6 Co-administration	95
3.7 Populations particulières	95
3.8 Etudes complémentaires mises en place par le laboratoire	96
3.9 Recommandations de l'Organisation mondiale de la santé	97
3.10 Disponibilité et prise en charge du vaccin à l'étranger	98
4. Conclusion et recommandations	101
Annexe 1. Saisine	103
Annexe 2. Méthode de travail	104
Annexe 3. Compte-rendu des auditions	109
Annexe 4. Participants à la consultation publique	122
Annexe 5. Recherche documentaire	140
Annexe 6. Listes des tableaux, graphiques, et schémas	143
Références	147
Participants	151
Remerciements	152

Abréviations

- AMM** Autorisation de mise sur le marché
- CAP** *Community-acquired Pneumonia* ou pneumonie acquise en communauté
- CNR(P)** . Centre national de référence (des pneumocoques)
- HAS** Haute Autorité de Santé
- ELISA** ... *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
- EI**..... Événement indésirable
- GSK** GlaxoSmithKline
- IC** Intervalle de confiance
- CIM** Classification internationale des maladies
- IP**..... Infections à pneumocoque
- IIP**..... Infections invasives à pneumocoque
- ITT**..... Intention de traiter
- NTHi** *Nontypable Haemophilus influenzae* ou *Haemophilus influenzae* non typable
- OMA**..... Otite moyenne aiguë
- OMAP** ... Otite moyenne aiguë purulente
- OPA** *Opsonophagocytic activity* ou activité opsonophagocytaire
- ORP** Observatoires régionaux du pneumocoque
- PP** *Per protocol*
- Sp** *Streptococcus pneumoniae*
- VPC**..... Vaccin pneumococcique conjugué

Messages clés

A la demande du ministère des solidarités et de la Santé et dans le cadre de la procédure d'accès au marché sollicité par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) pour le vaccin contre le pneumocoque SYNFLORIX™, la Haute Autorité de Santé (HAS) émet des recommandations afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention du pneumocoque chez l'enfant.

SYNFLORIX™ est un vaccin pneumococcique conjugué 10-valent (VPC 10) contenant les sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F qui est indiqué dans l'immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les **nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans**.

La HAS a pris en considération :

- 1. L'évolution des données épidémiologiques françaises concernant les infections invasives à pneumocoques depuis l'introduction de la vaccination en France.** Ces données indiquent en particulier une diminution très importante chez l'enfant de l'incidence des infections invasives à pneumocoques liées aux sérotypes vaccinaux suite à la vaccination par le vaccin de première génération 7-valent (PREVENAR® ou VPC 7) qui a été en grande partie compensée par l'augmentation importante de l'incidence des infections invasives à pneumocoques dues à des sérotypes non vaccinaux, comme les sérotypes 1, 3, 7F et 19A. Ainsi, le sérotype 19A, porteur de résistance aux antibiotiques, a représenté, entre 2007 et 2009, c'est-à-dire avant l'introduction du vaccin de seconde génération 13-valent (PREVENAR 13® ou VPC 13), jusqu'à 26,5 % des infections invasives à pneumocoques chez l'enfant de moins de 5 ans et 14,9 % de ces infections tous âges confondus. Il est devenu également le premier sérotype invasif porté chez le nourrisson. Ces éléments ont justifié l'attention particulière portée sur l'impact potentiel du VPC 10 sur ce sérotype en France.
- 2. Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) relatives aux vaccins pneumococciques conjugués.** Ces recommandations reconnaissent l'effet substantiel des deux vaccins conjugués sur les pneumonies, les IIP dues à des souches vaccinales et le portage rhinopharyngé et le bénéfice supplémentaire du vaccin conjugué 13-valent dans les contextes où la part des maladies attribuables au sérotype 19A ou au sérotype 6C est importante, comme cela a été le cas en France avant l'introduction du VPC 13.
- 3. L'immunogénicité du VPC 10.** Son efficacité en termes de seuil de séroprotection ou de seuil de titres en anticorps fonctionnels contre les sérotypes vaccinaux est non-inférieure à celles des autres vaccins pneumococciques, avec, toutefois des concentrations en anticorps obtenus inférieures pour l'ensemble des sérotypes à l'exception du sérotype 19F.
- 4. L'efficacité clinique du VPC 10 vis-à-vis des IIP et des pneumonies contre les sérotypes vaccinaux.**

5. **La protection croisée du VPC 10 vis-à-vis des IIP des sérotypes non vaccinaux, notamment vis-à-vis du 19A.** Un certain degré de protection croisée a été observé dans les études d'immunogénicité et dans les études observationnelles (avec une ampleur variable) menées chez les enfants de moins de 5 ans. Toutefois, il n'existe pas de preuve d'efficacité clinique sur les infections invasives à pneumocoques dues au sérotype 19A dans les essais cliniques, ni de données d'efficacité de protection croisée sur le portage rhinopharyngé.
6. **Les données de surveillance épidémiologique dans les pays ayant introduit le VPC 10.** Ces études sont en faveur d'un impact très limité de la vaccination par le VPC 10 sur l'acquisition du portage rhinopharyngé du sérotype 19A et sur la réduction des infections invasives à pneumocoques dues au sérotype 19A chez les personnes de plus de 65 ans qui constituent désormais les populations les plus touchées par les infections à pneumocoques.
7. **Le profil de sécurité du vaccin SYNFLORIX™ comparable à celui des autres vaccins pneumococciques.**
8. **Le risque de ré-émergence du sérotype 19A (souche résistante aux antibiotiques), voire du sérotype 6A, en cas de remplacement du VPC 13 par le VPC 10 en France.**

Ainsi, bien qu'il existe un intérêt à élargir l'offre de vaccins contre le pneumocoque chez l'enfant, à la fois dans une perspective de mise en concurrence, mais aussi pour éviter des situations éventuelles de tensions d'approvisionnement ou de pénurie, la HAS considère que les données épidémiologiques françaises et internationales **ne sont pas actuellement en faveur** de l'utilisation de SYNFLORIX™ dans la stratégie de prévention des infections à pneumocoque dans le contexte spécifique français.

La HAS considère donc **qu'il n'y a pas lieu d'intégrer la vaccination par SYNFLORIX™** selon son AMM actuelle, **dans le cadre de la stratégie de prévention des infections à pneumocoque chez l'enfant, établie dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales.**

La HAS rappelle que cette stratégie repose aujourd'hui sur l'utilisation du PREVENAR 13® (disponible depuis 2010) chez :

- **l'ensemble des enfants de moins de 2 ans ;**
- **les prématurés et les nourrissons à risque élevé¹ d'IP;**
- **les enfants de 2 ans à moins de 5 ans immunodéprimés ou à risque élevé¹ d'IP et non vaccinés antérieurement.**

La vaccination est également recommandée chez l'enfant de plus de 5 ans et les adultes à risque élevé d'infections à pneumocoques avec l'utilisation de schémas de vaccination intégrant le vaccin conjugué 13-valent et le vaccin polysidique 23-valent (cf. calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales).

Cette **position pourrait cependant être réévaluée** dans le cadre d'une utilisation transitoire, à titre exceptionnel, notamment en cas de tensions d'approvisionnement ou de pénurie de vaccin PREVENAR 13® qui reste le seul vaccin recommandé chez le nourrisson.

¹ En raison d'une maladie sous-jacente

Introduction

Le vaccin SYNFLORIX™ (laboratoire GlaxoSmithKline - GSK) a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 30 mars 2009 pour l'« Immunisation active contre les maladies invasives (comprenant septicémie, méningite, pneumonie bactériémique, empyème pleural et bactériémie), et les otites moyennes aiguës (OMA) causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 2 ans ».

Cette indication était fondée sur des données comparant l'immunogénicité de SYNFLORIX™ à celle du vaccin pneumococcique conjugué PREVENAR® 7-valent (VPC7).

En août 2011, l'indication a ensuite été élargie aux enfants jusqu'à l'âge de 5 ans.

En novembre 2013, un rectificatif d'AMM a conduit à l'extension de l'indication du vaccin SYNFLORIX™ pour la prévention de la pneumonie tout type : « Immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *S. pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ».

En mai 2016, l'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency* - EMA) a approuvé une variation de l'AMM de SYNFLORIX™ et reconnu son efficacité dans la prévention des infections liées au sérotype 19A, sérotype non vaccinal. Cette variation d'AMM était fondée sur des données de protection croisée issues des essais cliniques randomisés FinIP (*Finnish Invasive Pneumococcal disease*) et COMPAS (*Clinical Otitis Media and Pneumonia Study*) et des résultats observés dans 3 études d'*effectiveness* conduites en Finlande, au Brésil et au Québec.

L'indication actuelle de SYNFLORIX™ est la suivante : « Immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans (c'est-à-dire jusqu'au jour du 5^e anniversaire). SYNFLORIX™ doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des maladies pneumococciques dans les différents groupes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie dans les différentes zones géographiques ».

Il s'agit d'un vaccin polysidique conjugué pneumococcique contenant 10 sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F conjugués à 3 protéines porteuses différentes :

- le sérotype 19F est conjugué à la toxine diphtérique ;
- le sérotype 18C est conjugué à la toxine tétanique ;
- pour les 8 autres sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F), la conjugaison est réalisée avec la protéine porteuse D de l'*Haemophilus influenzae* non typable (*pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine* - PHiD-CV).

En France, deux vaccins pneumococciques sont déjà disponibles : le vaccin polysidique non conjugué 23-valent (VPP) PNEUMOVAX® (laboratoire MSD Vaccins) et le vaccin conjugué 13-valent PREVENAR 13® (laboratoire Pfizer).

Le vaccin PNEUMOVAX® ne dispose d'une AMM que chez les sujets âgés de 2 ans et plus présentant un risque accru de morbidité et de mortalité dû aux infections à pneumocoque (IP).

Seul le vaccin PREVENAR 13® est recommandé en France pour la primo-vaccination et le rappel contre les infections à pneumocoque chez le nourrisson.

Le vaccin SYNFLORIX™ diffère du PREVENAR 13® (laboratoire Pfizer) par sa composition sérotypique puisqu'il ne contient que 10 des 13 sérotypes contenus dans le PREVENAR 13® (absence des sérotypes 3, 6A et 19A) et par ses 3 protéines porteuses différentes (protéine diphtérique, tétanique et protéine D de l'*Haemophilus influenzae* non typable).

Dans ce cadre, le laboratoire GSK a déposé un dossier auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de sa Commission technique des vaccinations (CTV) afin que SYNFLORIX™ soit intégré aux recommandations vaccinales, à l'identique de PREVENAR 13®, chez les enfants de moins de 5 ans.

Le vaccin SYNFLORIX™ se positionne donc comme une alternative au vaccin PREVENAR 13® (Pfizer) pour la primo-vaccination et le rappel du nourrisson selon le calendrier vaccinal français en vigueur.

La HAS a examiné les données épidémiologiques françaises relatives aux infections à pneumocoque, les données d'immunogénicité, d'efficacité clinique, d'impact dans les pays ayant introduit le vaccin SYNFLORIX™, ainsi que les données de tolérance disponibles pour ce vaccin, afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre du calendrier vaccinal français du nourrisson qui intègre :

- La vaccination de l'ensemble des **enfants âgés de moins de 2 ans** selon un schéma vaccinal actuellement recommandé dépendant de l'âge :
 - pour les enfants âgés de 2 à 6 mois : deux injections du vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle à l'âge de 2 mois (8 semaines) et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois ;
 - pour les enfants âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux injections du vaccin conjugué 13-valent à 2 mois d'intervalle suivies d'un rappel un an plus tard ;
 - pour les enfants âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux injections du vaccin conjugué 13-valent à au moins deux mois d'intervalle.
- La vaccination des **prématurés et des nourrissons à risque élevé de contracter une IP en raison d'une maladie sous-jacente**, selon un schéma vaccinal actuellement recommandé, comportant trois injections du vaccin conjugué 13-valent à l'âge de 2 mois (8 semaines), puis à 3 et 4 mois, suivies d'un rappel à l'âge de 11 mois.
- La vaccination des **enfants de plus de 2 ans immunodéprimés ou à risque d'IP** en raison d'une maladie sous-jacente selon un schéma vaccinal :
 - chez les enfants non vaccinés antérieurement avec le vaccin conjugué 13-valent : deux injections du vaccin conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13-valent,
 - chez les enfants vaccinés avant l'âge de 24 mois avec le vaccin conjugué 13-valent : une injection du vaccin non conjugué 23-valent.

1. Composition et schéma de vaccination de SYNFLORIX™

Il s'agit d'un vaccin polyosidique conjugué pneumococcique contenant 10 sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F conjugués à 3 protéines porteuses différentes :

- le sérotype 19F est conjugué à la toxine diphtérique ;
- le sérotype 18C est conjugué à la toxine tétanique ;
- pour les 8 autres sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F), la conjugaison est réalisée avec la protéine porteuse D de l'*Haemophilus influenzae* non typable (PHiD-CV).

Chaque dose de 0,5 ml contient 1 microgramme de polyoside des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F, et 3 microgrammes des sérotypes 4, 18C et 19F.

En France, un premier vaccin conjugué pneumococcique contenant 7 sérotypes, le PREVENAR® (VPC 7), a été disponible dès 2003 et remplacé en 2010 par le vaccin conjugué contenant 13 sérotypes, le PREVENAR 13®. A ce jour, il est le seul recommandé en France pour la primo-vaccination et le rappel contre les infections à pneumocoque chez le nourrisson.

Tableau 1. Composition des vaccins pneumococciques conjugués

Vaccins	Sérotypes communs	Sérotypes additionnels		Protéine porteuse
PREVENAR®*	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F			Toxine diphtérique modifiée CRM 197
SYNFLORIX™		1, 5, 7F		Protéine-D d' <i>H. influenzae</i> non typable (sauf 18C et 19F) Anatoxine tétanique (18C) Anatoxine diphtérique (19F)
PREVENAR 13®		1, 5, 7F	3, 6A, 19A	Toxine diphtérique modifiée CRM 197

* arrêt de la commercialisation en 2010

Le schéma vaccinal établi par l'AMM de SYNFLORIX™ chez les **nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois** est :

- un schéma de primovaccination en 3 doses (3+1) comprenant : une première dose généralement administrée à l'âge de 2 mois et un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. Une dose de rappel (quatrième dose) est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et peut être administrée dès l'âge de 9 mois et préférentiellement entre 12 et 15 mois,
- en schéma alternatif, lorsque SYNFLORIX™ est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma de primovaccination en 2 doses (2+1) comprenant : une première dose peut être administrée au plus tôt à l'âge de 6 semaines, avec une deuxième dose administrée 2 mois plus tard. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination, et peut être administrée dès l'âge de 9 mois et de préférence entre 12 et 15 mois.

Le schéma vaccinal établi par l'AMM de SYNFLORIX™ chez les **nourrissons prématurés nés après au moins 27 semaines d'âge gestationnel** est un schéma de primovaccination en trois doses (3+1) comprenant une première dose à l'âge de 2 mois et un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une dose de rappel (quatrième dose) est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination.

Le schéma vaccinal établi par l'AMM de SYNFLORIX™ chez les **nourrissons et enfants de plus de 7 mois non vaccinés antérieurement** est :

- chez les nourrissons âgés de 7 à 11 mois : un schéma de primovaccination en 2 doses avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une dose de rappel (troisième dose) est recommandée au cours de la deuxième année de vie, avec un intervalle d'au moins 2 mois après la dernière dose de primovaccination,
- chez les enfants âgés de 12 mois à 5 ans : le schéma de vaccination comprend deux doses avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

2. Épidémiologie des infections à pneumocoques en France

En France, un réseau de surveillance des infections invasives à pneumocoque (EPIBAC - Infections invasives d'origine bactérienne) a été mis en place en 1987. Il est coordonné par Santé publique France.

Ce réseau permet d'estimer l'incidence des infections invasives à pneumocoque (IIP) en France. Le réseau couvre environ $\frac{3}{4}$ des hospitalisations pour infections invasives bactériennes.

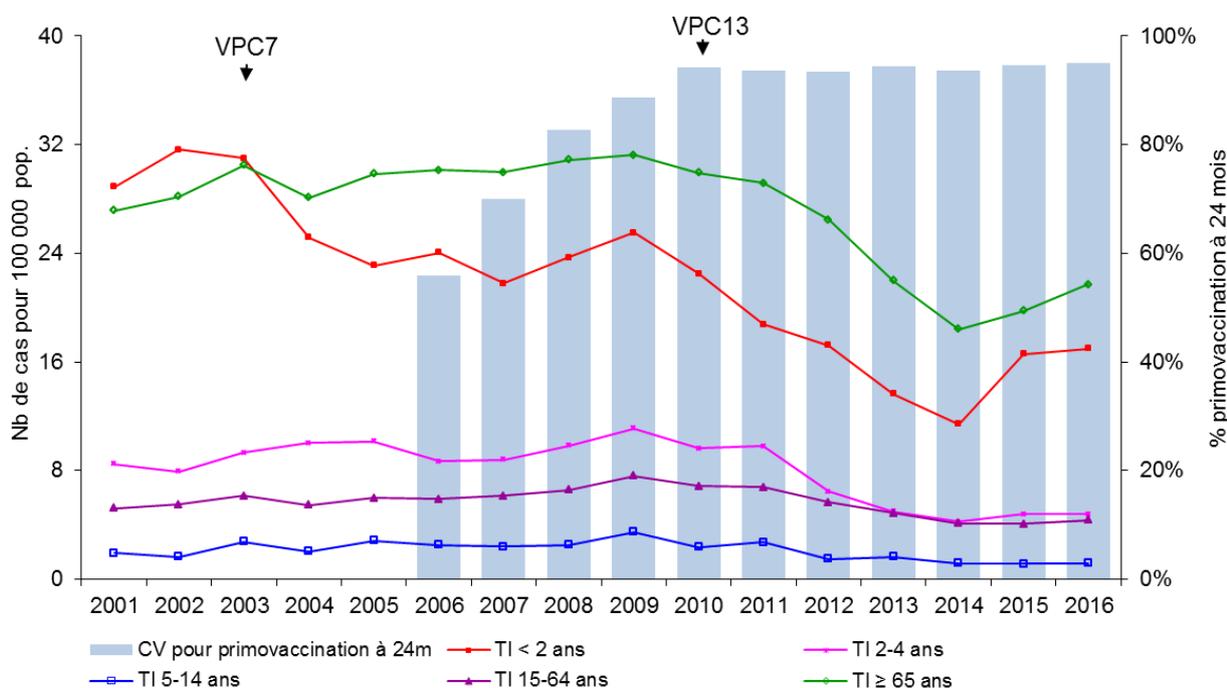
En parallèle, depuis 2001, le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP - Pr Emmanuelle Varon) analyse les souches invasives de pneumocoque collectées par les 23 observatoires régionaux du pneumocoque (ORP) constituant un réseau fondé sur 361 laboratoires dans 431 établissements de santé. Ce réseau permet de couvrir 70 % des admissions en médecine de court séjour. Les laboratoires participant sont pour 2/3 identiques à ceux participant au réseau EPIBAC.

Les données d'incidence d'IIP par sérotype sont donc calculées à partir des données d'incidence corrigées du réseau EPIBAC (en tenant compte du caractère non exhaustif des déclarations et de la couverture du réseau) auxquelles est appliquée la distribution des souches collectées par les ORP et analysée au CNR.

L'introduction de la vaccination généralisée des nourrissons et des enfants de moins de 2 ans dans le calendrier vaccinal a considérablement modifié l'épidémiologie des IIP.

Le nombre de cas d'IIP rapportés de 2001 à 2016 sont présentés par classe d'âge dans le graphique 1 (données non publiées).

Graphique 1. Nombre de cas d'IIP pour 100 000 personnes par classe d'âge, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF, données non publiées



Sources : Epibac, Echantillon généraliste des bénéficiaires, estimations Santé publique France

Si l'introduction du vaccin PREVENAR® (7-valent) a conduit à une diminution très importante chez l'enfant de l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux, elle a été en grande partie compensée par une augmentation importante de l'incidence des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux et en particulier des sérotypes 19A, 1 et 7F.

Le phénomène de remplacement sérotypique induit par la vaccination, et dont le 19A était le principal responsable, a conduit à une augmentation globale de l'incidence des IIP entre la période pré-vaccinale 2001-2002 et 2009, et seul le remplacement en 2010 du vaccin PREVENAR® (7-valent) par le PREVENAR 13® (13-valent), incluant en particulier les 3 sérotypes les plus impliqués dans le phénomène de remplacement (19A, 1 et 7F), a permis d'inverser la tendance.

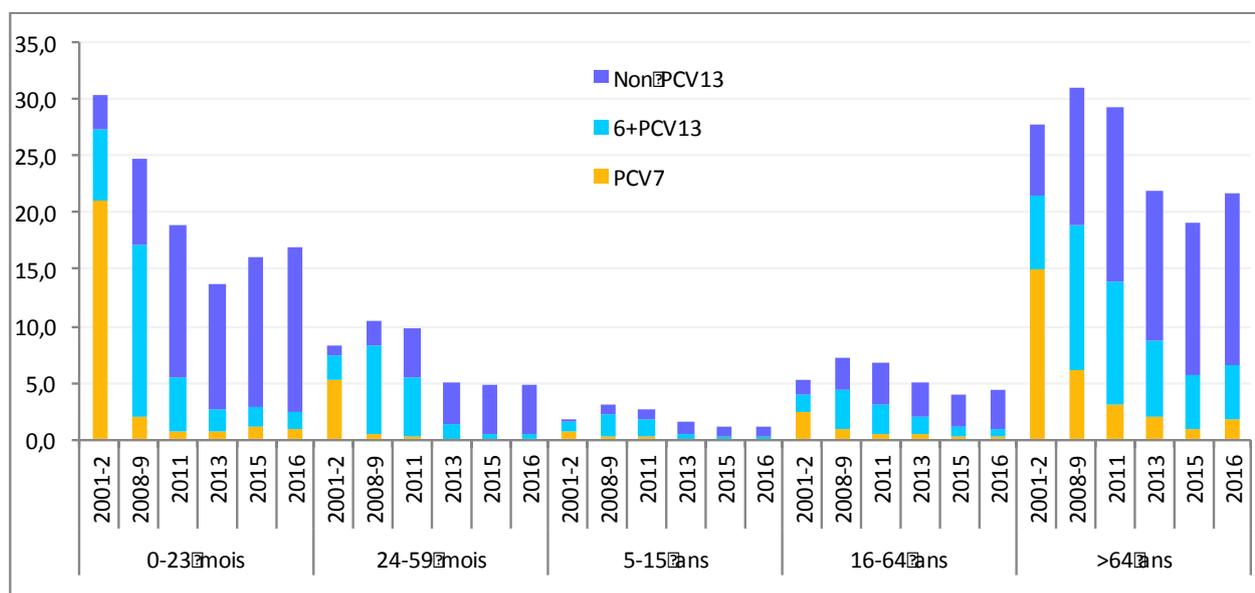
L'introduction de PREVENAR 13® en 2010 a ainsi permis une réduction importante de l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 2 ans (effet direct), mais également dans les tranches d'âge supérieures et particulièrement chez les adultes de plus de 65 ans (effet indirect).

Les données d'incidence des IIP en 2016 confirment l'augmentation des IIP constatée à partir de 2014, même si l'augmentation constatée en 2016 est de moindre mesure.

Pour rappel, la couverture vaccinale avec au moins une dose de PREVENAR 13® est estimée en 2016 à 94 % et la couverture vaccinale à 3 doses mesurée chez les enfants à 24 mois (certificats de santé du 24^e mois) est de 91,1 % en 2015.

Les taux d'incidence des IIP de 2001 à 2016 sont présentés par classe d'âge et par classe de sérotype vaccinal dans le graphique 2 (données non publiées).

Graphique 2. Taux d'incidence des IIP par classe de sérotype vaccinal et par classe d'âge, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.



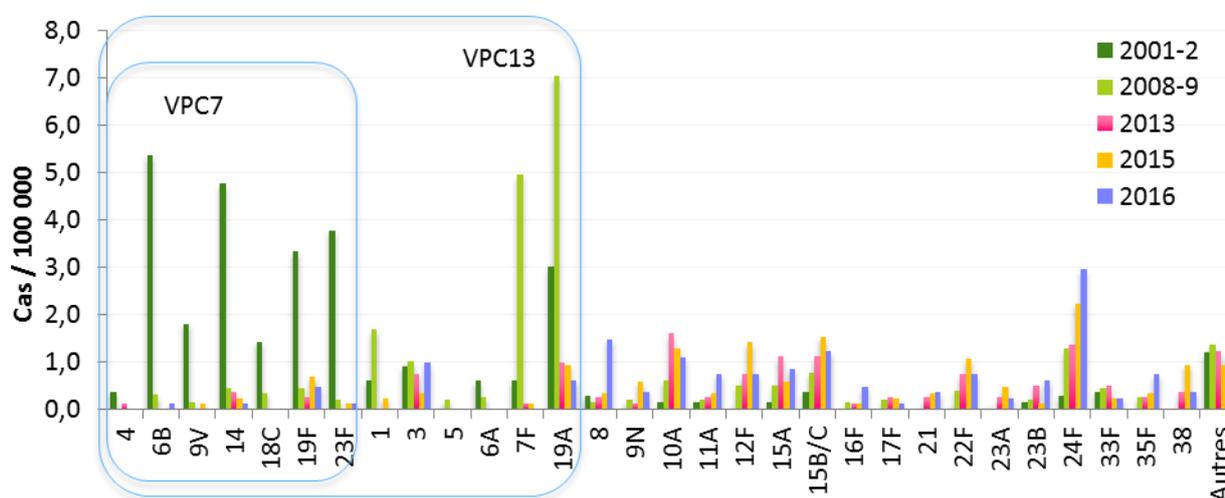
Dans toutes les tranches d'âge, une diminution de l'incidence des IIP est constatée depuis 2008-2009 après la mise en place de la vaccination par le vaccin conjugué 7-valent en 2002, puis le passage au vaccin conjugué 13-valent en 2010.

- Chez les nourrissons de moins de 2 ans (effet direct), l'incidence a diminué de 24,6 en 2008-2009 à 17,0 cas / 100 000 en 2016 (soit une réduction de 30 %, $p < 10^{-4}$). Les sérotypes contenus dans le vaccin conjugué 7-valent ont quasiment disparu. Les principaux sérotypes incriminés dans les isolats aujourd'hui sont des sérotypes non vaccinaux.
- Chez les enfants de 2 à 4 ans, l'incidence a diminué de 10,5 en 2008-2009 à 4,8 cas / 100 000 en 2016 (soit une réduction de 54 %, $p < 10^{-4}$).

- Chez les enfants de 5 à 14 ans, l'incidence a diminué de 3,0 en 2008-9 à 1,2 cas / 100 000 en 2016 (soit une réduction de 61 %, $p < 10^{-4}$). Les sérotypes additionnels du vaccin conjugué 13-valent participent encore au fardeau des IIP.
- Chez les adolescents et adultes de 15 à 64 ans, l'incidence a diminué de 7,1 en 2008-2009 à 4,4 cas / 100 000 en 2016 (soit une réduction de 38 %, $p < 10^{-4}$).
- Chez les adultes de plus de 65 ans (effet indirect), l'incidence a diminué de 31,1 en 2008-2009 à 21,7 cas / 100 000 en 2016 (soit une réduction de 30 %, $p < 10^{-4}$). Dans cette tranche d'âge, une augmentation marquée des sérotypes non vaccinaux est constatée. Les sérotypes du vaccin conjugué 7-valent et les sérotypes additionnels du vaccin conjugué 13-valent participent encore au fardeau des IIP mais dans une moindre mesure.

Les taux d'incidence des IIP de 2001 à 2016 chez les nourrissons de moins de 2 ans sont détaillés par sérotype dans le graphique 3 (données non publiées).

Graphique 3. Taux d'incidence des IIP par sérotype chez les enfants de moins de 2 ans, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.



- Chez les nourrissons de moins de 2 ans, il persiste un très faible nombre d'IIP dues à des sérotypes vaccinaux. Le phénomène de remplacement sérotypique reste limité mais montre une tendance à l'augmentation depuis 2014 avec quelques sérotypes.

Les sérotypes 6B, 14, 19F et 23F ont quasiment disparu alors qu'ils constituaient les sérotypes les plus prévalents avant la vaccination par PREVENAR® 7-valent. Le sérotype 19F représente encore près de 3 % des sérotypes impliqués dans cette classe d'âge. Après 2009, le remplacement par les sérotypes 19A et le 7F a été couvert en partie par la mise en œuvre de la vaccination par PREVENAR 13®.

Le sérotype 3, bien que représentant peu de cas dans cette tranche d'âge, varie assez peu malgré la vaccination, reflétant la moindre efficacité du vaccin sur ce sérotype.

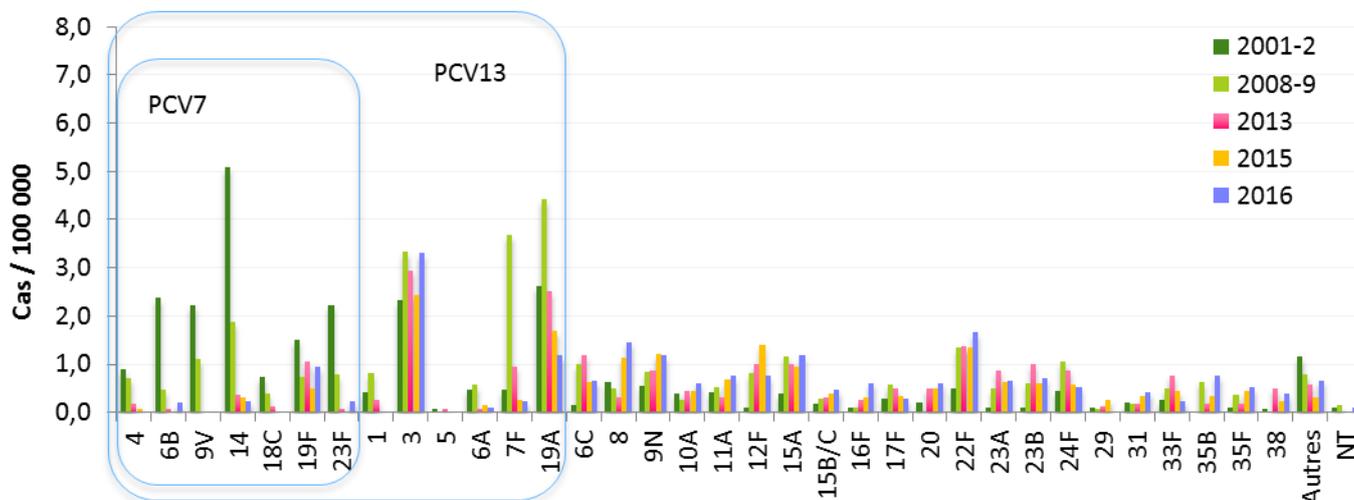
Au final, en 2016, chez les moins de 2 ans, une progression est observée avec les sérotypes 24F et 8 qui sont des sérotypes à pouvoir pathogène élevé.

Les sérotypes contenus dans le VPC 10 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F +1, 5, 7F) représentent 5 % des cas isolés en 2016 chez les nourrissons de moins de 2 ans et les sérotypes additionnels absents du VPC 10 et contenus dans le VPC 13 (3, 6A et 19A) représentent environ 9 % des sérotypes isolés en 2016.

- Chez les enfants de 2 à 5 ans, les sérotypes contenus dans le VPC 10 n'ont pas été isolés en 2016. Les sérotypes additionnels contenus dans le VPC 13 (3, 6A et 19A) représentent 11 % des sérotypes isolés en 2016.
- Chez les enfants de 5 à 15 ans, une diversité sérotypique, sans sérotype émergent ni prééminent est constatée. Le sérotype 19F représente encore 9 % des sérotypes impliqués dans cette classe d'âge. Les sérotypes contenus dans le VPC 10 représentent 11 % des cas isolés en 2016. Les sérotypes additionnels contenus dans le VPC 13 (3, 6A et 19A) représentent 7 % des sérotypes isolés en 2016.
- Chez les 16-64 ans, l'effet indirect de la vaccination est net. En dehors du 19F qui persiste (environ 3 % des sérotypes impliqués dans cette classe d'âge), les sérotypes contenus dans le vaccin 7-valent ne sont plus isolés. Une diminution très marquée des sérotypes 7F et 19A est également constatée depuis l'introduction du vaccin 13-valent avec, cependant, une persistance du sérotype 3. Dans cette tranche d'âge, les sérotypes émergents en 2015-2016 sont les sérotypes 8 et 12F, qui représentent avec le sérotype 3, les trois sérotypes prédominants. Les sérotypes contenus dans le VPC 10 représentent 8 % des cas isolés en 2016. Les sérotypes additionnels contenus dans le VPC 13 (3, 6A et 19A) représentent 14 % des sérotypes isolés en 2016.

Les taux d'incidence des IIP de 2001 à 2016 chez les adultes de plus de 64 ans sont détaillés par sérotype dans le graphique 4 (données non publiées).

Graphique 4. Taux d'incidence des IIP par sérotype chez les adultes de plus de 64 ans, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.



- Chez les adultes de plus de 64 ans qui correspondent désormais à la population dans laquelle l'incidence des IIP est la plus importante, un fort impact de la vaccination (effet indirect) est également constaté avec la disparition des sérotypes vaccinaux du 7-valent, à l'exception du 19F, qui représente encore environ 4 % des sérotypes impliqués dans cette classe d'âge. Parmi les six sérotypes additionnels du 13-valent, seul le sérotype 3 se maintient et occupe le 1^{er} rang. Dans cette tranche d'âge, les sérotypes émergents en 2015-2016 sont les sérotypes 22F et 8. Les sérotypes contenus dans le VPC 10 représentent 9 % des cas isolés en 2016. Les sérotypes additionnels contenus dans le VPC 13 (3, 6A et 19A) représentent 21 % des cas isolés en 2016.

En France, le sérotype 19A représentait à lui seul, entre 2007 et 2009, avant l'introduction du VPC 13, 26,5 % des infections invasives à pneumocoque chez l'enfant de moins de 5 ans et 14,9 % de ces infections tous âges confondus. En 2016, ce sérotype a considérablement diminué suite à l'introduction du VPC 13 puisqu'il ne représente plus que 4,0 % des infections invasives à pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans (soit une incidence de 0,50 cas pour 100 000) et 4,6 % de ces infections tous âges confondus (soit une incidence de 0,45 cas pour 100 000). Cependant, ce sérotype persiste à la fois dans le portage et au sein des IIP et une attention particulière au risque de sa ré-émergence apparaît donc justifiée en France.

Au final, la couverture sérotypique dans les IIP des différents vaccins contre le pneumocoque par classe d'âge en 2016 est détaillée dans le Tableau 2 (données non publiées).

Tableau 2. Couverture sérotypique des vaccins dans les IIP en 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.

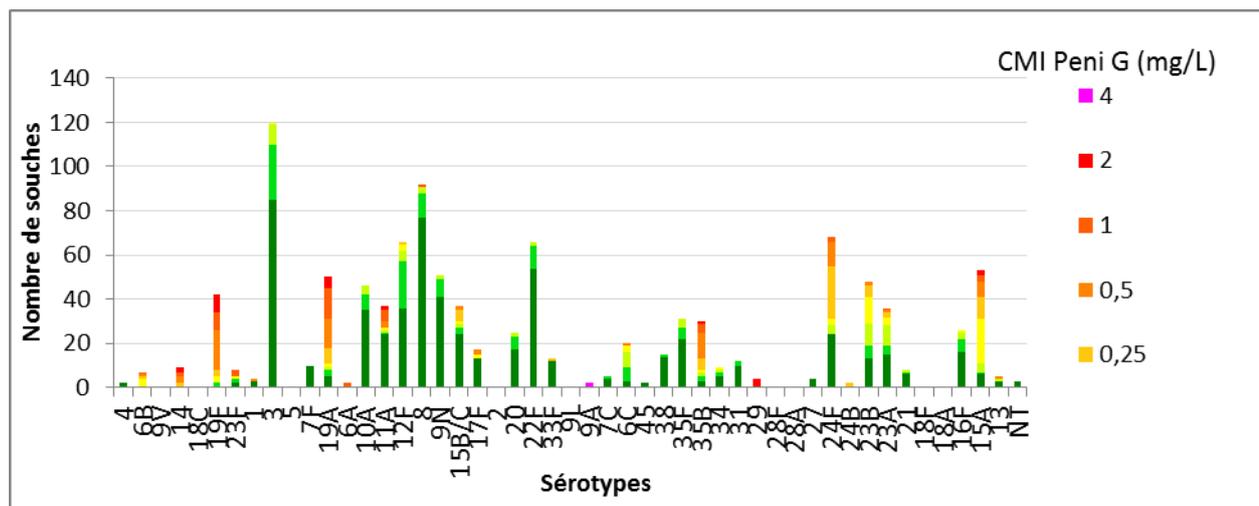
Classe d'âge	Couverture sérotypique														
	Méningites					Bactériémies					IIP				
	n	VP C 7	VPC 10	VPC 13	VPP 23	n	VPC 7	VPC 10	VPC 13	VPP 23	n	VPC 7	VPC 10	VPC 13	VPP 23
0-23 mois	60	8,3 %	8,3%	13,3 %	50,0 %	78	2,6%	2,6 %	15,4 %	57,7 %	138	5,1%	5,1%	14,5 %	54,3 %
24-59 mois	19	0,0 %	0,0%	5,3%	31,6 %	45	0,0%	0,0 %	13,3 %	48,9 %	64	0,0%	0,0%	10,9 %	43,8 %
5-15 ans	25	16,0%	16,0 %	24,0 %	64,0 %	30	3,3%	6,7 %	13,3 %	56,7 %	55	9,1%	10,9 %	18,2 %	60,0 %
16-64 ans	157	5,1 %	6,4%	17,8 %	61,8 %	222	6,3%	9,0 %	23,9 %	74,3 %	379	5,8%	7,9%	21,4 %	69,1 %
>64 ans	93	9,7 %	9,7%	29,0 %	62,4 %	368	7,3%	9,0 %	30,4 %	67,9 %	461	7,8%	9,1%	30,1 %	66,8 %
Total	354	7,3 %	7,9%	19,8 %	58,5 %	743	5,9%	7,7 %	25,2 %	67,2 %	1097	6,4%	7,7%	23,4 %	64,4 %

Le CNRP assure également le suivi annuel de l'évolution de la sensibilité des souches de pneumocoque aux antibiotiques depuis 2003.

La majorité des souches de sensibilité réduite ou résistantes à la pénicilline en France avait un sérotype couvert par le VPC 13. Ces sérotypes ont laissé la place à d'autres sérotypes plus sensibles.

La distribution des sérotypes des souches invasives en fonction de leur sensibilité à la pénicilline en 2016 est décrite dans le graphique 5 (données non publiées).

Graphique 5. Distribution des sérotypes des souches invasives en 2016 et sensibilité à la pénicilline, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.



En effet, il est constaté en 2016, par rapport aux années antérieures, une diminution des souches de sensibilité réduite à la pénicilline qui représentent 25 % des bactériémies de l'adulte et ce, malgré une consommation des antibiotiques qui reste forte en médecine ambulatoire.

Cette évolution constitue un autre effet bénéfique de la vaccination contre le pneumocoque mise en place en France.

Tous âges confondus, les sérotypes 12F et 8 sont en 2016 les plus prévalents et sont sensibles à la pénicilline. Ces deux sérotypes ont un potentiel épidémique élevé.

Le CNRP réalise également l'analyse des souches non invasives (otites moyennes aiguës de l'enfant et infections respiratoires de l'adulte) dont certaines données sont présentées ci-après.

Chez l'adulte, les données sur les infections invasives pulmonaires issues de l'étude SIIPA (Surveillance des infections invasives à pneumocoques de l'adulte) réalisée entre octobre 2012 et décembre 2015 (592 cas documentés) indiquent que près de 80 % des cas sont survenus chez des personnes avec au moins un facteur de risque d'infection à pneumocoque dont 34 % chez des personnes à haut risque (1, 2). La mortalité était de 9,1 % dans la population sans facteur de risque, et s'élevait à 19,3 % dans la population à risque et à 16,7 % dans la population à haut risque.

Parmi ces cas, une couverture vaccinale insuffisante est constatée puisque seules 12 % des personnes à haut risque et 3,5 % des personnes à risque sont vaccinées.

La couverture sérotypique du VPC 13 est de 30 % en 2015, elle était de 50 % en 2013. Les sérotypes 7F et 1 ont nettement diminué tandis que le sérotype 3 persiste. Ce dernier est à lui seul responsable de près de 15 % des cas durant les 3 années de l'étude, ce qui le place au 1^{er} rang.

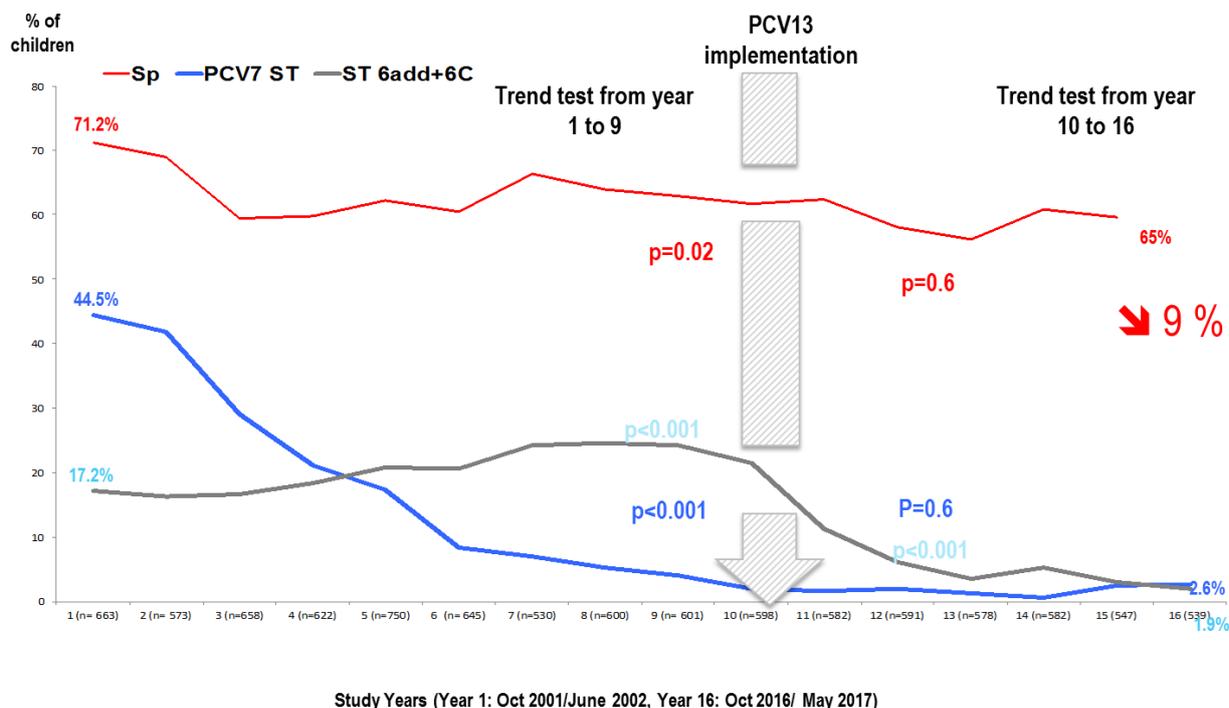
Si une réduction limitée des infections invasives pulmonaires a pu être constatée chez l'enfant grâce à la vaccination, elle n'a pas été observée chez les adultes chez qui le nombre de cas ne semble pas influencé par la vaccination des enfants.

Chez les enfants, les données sur le portage rhinopharyngé des pneumocoques en cas d'otite moyenne aiguë purulente (OMAP) sont étudiées par le CNRP en collaboration avec l'association ACTIV (Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne) (Pr Robert Cohen). Les prélèvements de la flore rhinopharyngée des enfants de 6 mois à 2 ans vus en consultation par les pédiatres libéraux de l'association entre le 1^{er} octobre et le 1^{er} mai et présentant une OMAP (en

particulier d'otite fébrile et douloureuse) sont analysés au CNR ou à l'hôpital Robert Debré chaque année depuis 2001. Le taux de couverture vaccinale de ces enfants avoisine 100 %.

Le portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë fébrile est décrit dans le graphique 6 (données non publiées).

Graphique 6. Portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë fébrile, France métropolitaine, Association ACTIV, données 2001-2017, non publiées.



Entre 2001 et 2017, une réduction de 9 % du portage rhinopharyngé du pneumocoque a été observée (baisse de 71,2 % à 65,0 %) avec une disparition quasi complète des sérotypes inclus dans le vaccin conjugué 7-valent (de 44,5 % à 2,6 %) sauf le 19F. La réduction du portage rhinopharyngé du pneumocoque est statistiquement significative dans les 9 premières années (test de tendance de 2001 à 2009, $p=0,02$) mais ne l'est plus depuis l'introduction du VPC13 (test de tendance de 2010 à 2016, $p=0,60$) malgré la réduction statistiquement significative du portage des 6 sérotypes additionnels (de 20 % à 2 %, test de tendance de 2010 à 2016, $p<0,001$).

L'analyse parmi les enfants porteurs du pneumocoque des différents sérotypes de pneumocoque indique que :

- Le sérotype 19F était porté par près de 14 % des enfants avant l'introduction du VPC 7 alors qu'il est présent désormais chez environ 2 % des enfants porteurs mais il persiste.
- Le portage du sérotype 19A n'a cessé d'augmenter depuis l'introduction de la vaccination par le VPC 7 (8,6 % en 2001 à 16 % en 2010) puis a considérablement diminué suite à l'introduction du VPC 13 (16 % en 2010 à 0,6 % en 2016). Cependant, il n'a pas disparu du portage (environ 1 % des enfants restant porteurs).
- Les sérotypes 3 et 6C sont aujourd'hui très peu portés (chez moins de 1 % des enfants porteurs) mais non encore éliminés.
- Le sérotype 6A n'est plus du tout porté comme le 7F, le 1 et le 5.
- Parmi les sérotypes émergents figurent, par ordre d'importance, le sérotype 15 B/C et le sérotype 15A puis les 11A et 23A et enfin les 35B, 23B, 35F et 21.

Ainsi, depuis l'introduction du VPC 13, beaucoup plus de sérotypes sont présents mais aucun ne prédomine (pas de remplacement comme celui constaté avec le 19A antérieurement).

Est observée également, une certaine diminution de la résistance aux antibiotiques des sérotypes portés, qui peut être également expliquée par la réduction de la consommation des antibiotiques (réduction constatée de 1/3 dans les 3 mois précédant l'otite sur les 16 ans de suivi). Les sérotypes 35B, 11A et 15A, les plus fréquemment portés aujourd'hui, présentent cependant une sensibilité réduite voire une résistance à la pénicilline. Il n'est pas observé d'émergence de souche hautement résistante.

L'évolution du portage du pneumocoque chez ces enfants sur les 16 ans de suivi doit également tenir compte des évolutions constatées des caractéristiques des enfants suivis (+ 40 % d'enfants en crèche, - 20 % d'enfants avec une température $\geq 38,5$ °C).

Une analyse de l'évolution du portage rhinopharyngé du pneumocoque a également été menée par le réseau ACTIV chez les enfants sains.

Entre 2006 et 2016, le portage rhinopharyngé du pneumocoque a peu évolué (entre 28,3 % et 32,1 %) jusqu'en 2014 mais depuis 2015 une augmentation de 30 % a été observée (de 29,2 % en 2014 à 38,2 % en 2016) avec une disparition quasi complète des sérotypes inclus dans le vaccin conjugué 7-valent (de 4,1 % en 2006 à 1,4 % en 2016) sauf le 19F.

L'analyse, parmi les enfants porteurs du pneumocoque, des différents sérotypes de pneumocoque indique que :

- Le sérotype 19F est porté désormais chez environ 1 % des enfants mais il persiste.
- Le sérotype 19A n'a pas disparu du portage (environ 0,7 % des enfants restant porteurs).
- Les sérotypes 3 et 6C sont aujourd'hui très peu portés (chez environ 1,4 % des enfants) mais non encore éliminés.
- Le sérotype 6A n'est plus du tout porté comme le 7F, le 1 et le 5.
- Parmi les sérotypes émergents figurent, par ordre d'importance, le sérotype 15 B/C et le sérotype 15A puis les 11A et 23A et enfin les 35B, 23B, 35F et 21.

En synthèse

L'introduction de la vaccination généralisée des nourrissons de moins de 2 ans dans le calendrier vaccinal a considérablement modifié l'épidémiologie des pneumocoques.

Si l'utilisation du vaccin PREVENAR® (7-valent) a conduit à une diminution très importante chez l'enfant de l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux, elle a été en grande partie compensée par une augmentation importante de l'incidence des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux et en particulier des sérotypes 19A, 1 et 7F.

Le phénomène de remplacement sérotypique induit par la vaccination, et dont le 19A était le principal responsable, a conduit à une augmentation globale de l'incidence des IIP entre la période pré-vaccinale 2001-2002 et 2009, et seul le remplacement en 2010 du vaccin PREVENAR® (7-valent) par le PREVENAR 13® (13-valent), incluant en particulier les 3 sérotypes les plus impliqués dans le phénomène de remplacement (19A, 1 et 7F), a permis d'inverser la tendance.

Depuis l'utilisation de PREVENAR 13® chez l'enfant, sont constatées :

- Une **diminution des infections invasives dans toutes les classes d'âge**, y compris celles non ciblées par le vaccin marquant **l'effet indirect et collectif de la vaccination grâce à la réduction importante constatée du portage rhinopharyngé** des sérotypes vaccinaux du pneumocoque chez les enfants vaccinés (la gorge des enfants constituant la principale source de contamination des adultes par les pneumocoques) et par le remplacement par des sérotypes dans l'ensemble moins pathogènes.
- Une modification de la distribution des sérotypes marquée par une forte diminution des sérotypes vaccinaux et une augmentation de nombreux et divers sérotypes non vaccinaux mais **sans émergence ni prééminence d'un ou plusieurs sérotypes particuliers**.
- Une **diminution des pneumocoques de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines** avec parmi les sérotypes isolés actuellement les 12F, 8, 22F, 9N qui sont sensibles à la pénicilline ; les 11A, 15A, 24F, 23A, 23B, 35B qui ont quant à eux une sensibilité diminuée à la pénicilline.
- Ces évolutions sont constatées malgré une consommation globale des antibiotiques qui reste forte en médecine ambulatoire en France, bien qu'il existe une réduction de l'usage des antibiotiques en pédiatrie chez les enfants avec OMA. Une couverture sérotypique théorique du vaccin SYNFLORIX™ sur les IIP (méningites, bactériémie, IIP) qui est proche de celle du PREVENAR® (7-valent) et qui reste inférieure de plus de 10 % à celle du PREVENAR 13® dans toutes les classes d'âge excepté les nourrissons de moins de 2 ans (différence de 9 %) et les enfants de 5-14 ans (différence de 7 %) selon l'épidémiologie des pneumocoques constatée en France en 2016.
- Désormais, plus de 90 % des cas d'IIP sont retrouvés chez les individus de plus de 5 ans. En termes de santé publique, **l'impact de la vaccination sur le portage des différents sérotypes est devenu le cœur des problématiques concernant le pneumocoque**.

3. Données disponibles

3.1 Immunogénicité

Les données d'immunogénicité disponibles avec SYNFLORIX™, identifiées à partir d'une revue de la littérature (non exhaustive) et présentées dans le dossier déposé auprès de la HAS par GSK, sont synthétisées ci-après.

Les principales données disponibles au moment de l'octroi de l'AMM correspondent à des données d'immunogénicité comparatives vis-à-vis du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (étude de non-infériorité).

Aucune étude réalisée par le laboratoire GSK n'a été menée en comparaison directe avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent en raison du développement concomitant des 2 vaccins.

Toutefois, des études indépendantes identifiées dans la littérature ont comparé SYNFLORIX™ à PREVENAR 13®.

3.1.1 Immunogénicité *versus* le VPC 7

1) Etude de Vesikari *et al.*, 2009 (3)

Une étude de non-infériorité contrôlée randomisée (Etude 001/007) a comparé l'immunogénicité du VPC 10 (SYNFLORIX™) à celle du VPC 7 (PREVENAR®) vis-à-vis des différents sérotypes dont la séroprotection croisée vis-à-vis du 19A.

Dans cette étude contrôlée, 1 650 nourrissons ont été randomisés et ont reçu 3 doses de SYNFLORIX™ ou de PREVENAR® à l'âge de 2-3-4 mois et une dose de rappel à 12–18 mois. Les réponses aux sérotypes du pneumocoque (test GlaxoSmithKline's ELISA avec inhibition 22F²) et l'activité opsonophagocytaire (*Opsonophagocytic activity* - OPA) ont été mesurées un mois après la primo-vaccination et le rappel.

L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du SYNFLORIX™ *versus* PREVENAR® pour au moins 7 des 10 sérotypes vaccinaux.

Le co-critère principal était le pourcentage de sujets ayant une concentration d'anticorps (Ac) anti-pneumococciques $\geq 0,2$ µg/ml mesurée par la méthode ELISA pour chaque sérotype, un mois après la primovaccination.

Pour chaque sérotype, la non-infériorité était acceptée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 96,5 % de la différence des pourcentages dans les groupes SYNFLORIX™ - PREVENAR® (7-valent) était inférieure à 10 %.

► Résultats

Les principaux résultats d'immunogénicité en termes de réponse en anticorps (titres et moyenne géométrique des titres ELISA et titres en Ac avec activité opsonophagocytaire) un mois après la troisième dose du schéma de primovaccination sont présentés dans la population ***per protocol*** dans le Tableau 3.

² NB : selon la publication, il est établi que la concentration en anticorps mesurée par le test GlaxoSmithKline's ELISA avec inhibition 22F correspond à la concentration d'anticorps antipneumococciques $\geq 0,35$ µg/ml mesurée par le test ELISA de référence sans 22-inhibition (concentration de référence en anticorps recommandée par l'OMS).

Tableau 3. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR® en termes de réponse en anticorps par sérotype, 1 mois après la primo-vaccination (titres ELISA et activité opsonophagocytaire - OPA) d'après Vesikari *et al.*, 2009 (3)

Anticorps	SYNFLORIX™ (N=1 107)		SYNFLORI X™ (N=268)	VPC 7 (N=375)		VPC 7 (N=89)	ELISA Différence en % ≥ 0,20µg/ml (PREVENAR® 7-valent moins SYNFLORIX™) % [IC 96,5%]
	% concentra- tion en Ac ≥ 0,2 µg/ml (ELISA)	MGT (ELISA)	% concentra- tion en Ac ≥ 8 (OPA)	% concentra- tion en Ac ≥ 0,2 µg/ml (ELISA)	MGT (ELISA)	% concentra- tion en Ac ≥ 8 (OPA)	
Anti-4	97,1 [95,9 - 98,0]	1,45 [1,38 - 1,53]	99,6 [97,9 ; 100]	100 [99,0 - 100,0]	2,78 [2,58 - 3,00]	100 [95,9 ; 100]	2,89 [1,71; 4,16]
Anti-6B	65,9 [63,0 - 68,7]	0,33 [0,30 - 0,36]	92,4 [88,5 ; 95,3]	79,0 [74,5 - 83,1]	0,59 [0,51 - 0,67]	95,5 [88,9 ; 98,8]	13,12 [7,53 ; 18,28]
Anti-9V	98,1 [97,1 - 98,8]	1,32 [1,25 - 1,38]	100 [98,6 ; 100]	99,5 [98,1 - 99,9]	2,68 [2,47 - 2,91]	100 [95,9 ; 100]	1,37 [-0,28 ; 2,56]
Anti-14	99,5 [98,9 - 99,9]	2,90 [2,75 - 3,05]	99,6 [97,9 ; 100]	99,5 [98,1 - 99,9]	4,49 [4,07 - 4,96]	98,9 [93,9 ; 100]	-0,08 [-1,66 ; 0,71]
Anti-18C	96,0 [94,7 - 97,1]	1,66 [1,56 - 1,77]	93,6 [90,0 ; 96,2]	98,9 [97,3 - 99,7]	2,46 [2,25 - 2,69]	95,5 [88,8 ; 98,7]	2,92 [0,88 ; 4,57]
Anti-19F	95,4 [94,0 - 96,5]	1,84 [1,71 - 1,98]	87,7 [83,1 ; 91,4]	99,2 [97,7 - 99,8]	3,42 [3,16 - 3,70]	92,1 [84,5 ; 96,8]	3,83 [1,87 ; 5,50]
Anti-23F	81,4 [79,0 - 83,7]	0,53 [0,50 - 0,57]	93,9 [90,2 ; 96,5]	94,1 [91,2 - 96,3]	1,34 [1,18 - 1,52]	97,7 [91,9 ; 99,7]	12,72 [8,89 ; 16,13]
Anti-1	97,3 [96,1 - 98,2]	1,05 [1,00 - 1,10]	65,7 [59,7 ; 71,3]	4,0 [2,3 - 6,6]	0,03 [0,03 - 0,03]	4,5 [1,2 ; 11,1]	-1,52 [-2,50 ; -0,52]
Anti-5	99,0 [98,2 - 99,5]	1,70 [1,62 - 1,78]	90,9 [86,7 ; 94,1]	1,9 [0,8 - 3,8]	0,03 [0,03 - 0,03]	3,4 [0,7 ; 9,6]	-3,25 [-4,02 ; -2,50]
Anti-7F	99,5 [98,8 - 99,8]	1,72 [1,64 - 1,80]	99,6 [97,9 ; 100]	4,5 [2,7 - 7,2]	0,04 [0,04 - 0,04]	18,2 [10,8 ; 27,8]	-3,70 [-4,42 ; -3,01]

La non-infériorité a été démontrée pour 8 sérotypes (1, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C et 19F) (cf. Tableau 3).

Tableau 4. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR® en termes de réponse en anticorps par sérotype, 1 mois après la dose de rappel (titres ELISA et activité opsonophagocytaire - OPA) d'après Vesikari *et al.*, 2009 (3)

Anticorps	SYNFLORIX™ (N=347)		SYNFLORI X™ (N=327)	VPC 7 (N=89)		VPC 7 (N=84)
	% concentra- tion en Ac ≥ 0,2 µg/ml (ELISA)	MGT (ELISA)	% concen- tra-tion en Ac ≥ 8 (OPA)	% concentration en Ac ≥ 0,2 µg/ml (ELISA)	MGT (ELISA)	% concentra- tion en Ac ≥ 8 (OPA)
Anti-1	99,4 [97,9 - 99,9]	1,53 [1,40 - 1,68]	91,0 [87,2 ; 94,0]	4,9 [1,4 - 12,2]	0,04 [0,03 - 0,05]	3,6 [0,8 ; 10,2]
Anti-4	99,7 [98,4 - 100]	3,35 [3,06 - 3,67]	100 [98,8 - 100]	100 [95,9 - 100,0]	4,40 [3,75 - 5,15]	100 [95,5 ; 100]
Anti-5	99,4 [97,9 - 99,9]	2,20 [2,00 - 2,42]	96,3 [93,5 ; 98,1]	6,1 [2,0 - 13,7]	0,05 [0,04 - 0,07]	1,2 [0,0 ; 6,5]
Anti-6B	96,5 [93,9 - 98,2]	1,94 [1,74 - 2,17]	96,6 [93,9 ; 98,4]	97,7 [91,9 - 99,7]	3,53 [2,83 - 4,41]	98,7 [93,1 ; 100]
Anti-7F	100 [98,9 - 100]	3,50 [3,25 - 3,76]	99,7 [98,1 ; 100]	7,1 [2,6 - 14,7]	0,04 [0,03 - 0,05]	31,1 [20,8 ; 42,9]
Anti-9V	100 [98,9 - 100]	3,25 [2,99 - 3,53]	100 [98,8 ; 100]	100 [95,9 - 100,0]	6,09 [5,19 - 7,15]	100 [95,4 ; 100]
Anti-14	99,1 [97,4 - 99,8]	5,56 [5,01 - 6,18]	100 [98,8 ; 100]	100 [95,8 - 100,0]	9,29 [7,85 - 10,99]	100 [95,6 ; 100]
Anti-18C	100 [98,9 - 100]	5,01 [4,60 - 5,46]	99,7 [98,2 ; 100]	100 [95,8 - 100,0]	5,21 [4,44 - 6,11]	100 [95,3 ; 100]
Anti-19F	99,4 [97,9 - 99,9]	6,05 [5,46 - 6,71]	94,9 [91,7 ; 97,1]	100 [95,8 - 100,0]	3,35 [2,83 - 3,97]	92,5 [84,4 ; 97,2]
Anti-23F	97,4 [95,0 - 98,8]	2,38 [2,13 - 2,66]	99,7 [98,2 ; 100]	98,9 [93,8 - 100,0]	6,67 [5,38 - 8,26]	98,8 [93,2 ; 100]

Un mois après le rappel, une augmentation importante des moyennes géométriques des titres (MGT) a été mesurée pour les 2 vaccins. Les MGT post-rappel étaient toutefois inférieures dans le groupe SYNFLORIX™ pour les sérotypes 4, 6B, 9V, 14 et 23F et plus élevées pour le 19F et les sérotypes additionnels 1, 5 et 7F comparées au groupe PREVENAR®. Cependant, plus de 96 % des sujets dans les 2 groupes ont atteint une concentration en Ac ≥ 0,2 µg / mL pour les 7 sérotypes communs.

La réactivité croisée des deux vaccins a été analysée uniquement dans un sous-groupe de l'étude pour les sérotypes non vaccinaux 19A et 6A. Ces données sont de nature exploratoire.

Elles sont néanmoins décrites dans le Tableau 5 et dans le Tableau 6 (population *per protocol*).

Tableau 5. Résultats d'immunogénicité vis-à-vis du sérotype 19A dans l'étude 001/007 d'après Vesikari et al., 2009 (3)

Critères	SYNFLORIX™		VPC7	
	Primo-vaccination (M2-M3-M4)	Rappel à 12-18M	Primo-vaccination (M2-M3-M4)	Rappel à 12-18M
ELISA > 0,2 µg/ml [IC 95 %]	22,6 [17,8 - 27,9] (N=279)	83,8 [79,4 – 87,6] (N=347)	28,7 [19,9 – 39,0] (N=94)	76,5 [65,8 – 85,2] (N=89)
ELISA > 0,35 µg/ml [IC 95 %]	8,2 [5,3 – 12,1] (N=279)	71,8 [66,6 – 76,5] (N=347)	10,6 [5,2 – 18,7] (N=94)	55,6 [44,1 – 66,6] (N=89)
GMC [IC 95 %]	0,08 [0,07 – 0,09] (N=279)	0,85 [0,73 – 1,00] (N=347)	0,11 [0,09 – 0,13] (N=94)	0,47 [0,37 – 0,62] (N=89)
OPA* (% ≥ 8)	19,6 [15,0 – 25,0] (N=279)	48,8 [42,9 – 54,7] (N=327)	3,4 [0,7 – 9,5] (N=89)	27,6 [18,0 – 39,1] (N=84)

* *OphosonoPhagocytic Assay*

Le pourcentage de sujets ayant atteint une concentration d'anticorps anti-pneumococques ≥ 0,2 µg / ml était faible dans chacun des groupes (environ 23 % et 29 %).

Pour le sérotype 19A, 19,6 % des vaccinés par SYNFLORIX™ ont atteint un titre protecteur d'anticorps fonctionnels (OPA > 8) (analyse *post-hoc*) versus 3,4 % avec PREVENAR®.

Tableau 6. Résultats d'immunogénicité vis-à-vis du sérotype 6A dans l'étude 001/007 d'après Vesikari et al., 2009 (3)

Critères	SYNFLORIX™		VPC7	
	Primo-vaccination (M2-M3-M4)	Rappel à 12-18M	Primo-vaccination (M2-M3-M4)	Rappel à 12-18M
ELISA > 0,2 µg/ml [IC 95 %]	22,2 [17,5 - 27,6] (N=279)	84,4 [80,1 – 88,1] (N=347)	31,2 [22,0 – 41,6] (N=94)	89,5 [81,1 – 95,1] (N=89)
ELISA > 0,35 µg/ml [IC 95 %]	9,7 [6,5 – 13,8] (N=279)	70,6 [65,4 – 75,4] (N=347)	19,4 [11,9 – 28,9] (N=94)	84,9 [75,5 – 91,7] (N=89)
GMC [IC 95 %]	0,07 [0,06 – 0,08] (N=279)	0,71 [0,61 – 0,83] (N=347)	0,10 [0,08 – 0,13] (N=94)	1,53 [1,12 – 2,08] (N=89)
OPA* (% ≥ 8)	58,0 [51,7 – 64,1] (N=279)	85,0 [80,4 – 88,9] (N=327)	68,5 [57,8 – 78,0] (N=89)	94,9 [87,5 – 98,6] (N=84)

* *OphosonoPhagocytic Assay*

Le pourcentage de sujets présentant un titre protecteur d'anticorps fonctionnels (OPA > 8) (analyse *post-hoc*) était plus élevé (58 % vs 68,5 %) pour le sérotype 6A.

2) Etude de Wysocki et al., 2009 (4)

Une étude contrôlée randomisée ouverte a comparé l'immunogénicité du VPC 10 (PHiD-CV / SYNFLORIX™) à celle du VPC 7 (7vCRM / PREVENAR®) vis-à-vis des différents sérotypes lors de l'administration concomitante d'autres vaccins.

Dans cette étude contrôlée, 1 548 nourrissons ont été randomisés et ont reçu 3 doses de SYNFLORIX™ ou de PREVENAR® à l'âge de 2-4-6 mois et une dose de rappel à 11–18 mois co-administrées avec des vaccins combinés diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, poliomyélite inactivé (avec ou sans *Hæmophilus influenzae de type b* - Hib) associés à un vaccin

conjugué méningococcique ou un vaccin combiné Hib-MenC. Les réponses spécifiques aux sérotypes du pneumocoque (test GlaxoSmithKline's ELISA avec inhibition 22F³) et l'activité opsonophagocytaire (OPA) ont été mesurées un mois après la primo-vaccination et le rappel.

L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du SYNFLORIX™ *versus* PREVENAR® sur la sécurité (en termes de réactions fébriles post-vaccinales avec température rectale > 39,0°C). L'évaluation de l'immunogénicité n'était qu'un critère secondaire.

Les résultats d'immunogénicité *versus* le VPC 7 sont donc présentés uniquement à titre exploratoire.

► Résultats

Les résultats d'immunogénicité par sérotype un mois après la troisième dose du schéma de primovaccination sont présentés dans la sous-population étudiée dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR® en termes de réponse en anticorps par sérotype, 1 mois après la primo-vaccination (titres ELISA et activité opsonophagocytaire - OPA) d'après Wysocki *et al.*, 2009 (4)

Pneumococcal Serotype	Group*	ELISA			OPA	
		PHiD-CV/MenC-CRM (N = 169)	PHiD-CV/MenC-TT (N = 175)	PHiD-CV/Hib-MenC (N = 173)	7vCRM/Hib-MenC (N = 170)	PHiD-CV/MenC-CRM (N = 162)
		% ≥ 0.20 µg/mL (95% CI)	% ≥ 0.35 µg/mL (95% CI)	GMC µg/mL (95% CI)	% ≥ 8 (95% CI)	GMT Dil (95% CI)
Serotype 1	PHiD-CV+MenC-CRM	96.4 (92.4-98.7)	90.5 (85.1-94.5)	1.15 (1.00-1.32)	54.3 (46.3-62.2)	23.9 (17.9-32.0)
	PHiD-CV+ MenC-TT	97.7 (94.2-99.4)	88.5 (82.8-92.8)	1.09 (0.96-1.24)	51.2 (43.4-59.0)	18.8 (14.4-24.4)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	93.1 (88.2-96.4)	84.4 (78.1-89.5)	1.00 (0.86-1.15)	50.3 (42.3-58.3)	19.7 (14.9-26.1)
	7vCRM+ Hib-MenC	0.6 (0.0-3.2)	0.6 (0.0-3.2)	0.03 (0.03-0.03)	1.3 (0.2-4.6)	4.2 (3.9-4.5)
Serotype 4	PHiD-CV+MenC-CRM	100 (97.8-100)	100 (97.8-100)	1.88 (1.70-2.09)	100 (97.6-100)	697.4 (617.8-787.3)
	PHiD-CV+ MenC-TT	99.4 (96.8-100)	98.9 (95.9-99.9)	1.96 (1.76-2.19)	100 (97.7-100)	755.6 (660.9-863.7)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	98.3 (95.0-99.6)	97.7 (94.2-99.4)	1.70 (1.52-1.92)	97.5 (93.7-99.3)	669.8 (553.8-810.0)
	7vCRM+ Hib-MenC	100 (97.9-100)	100 (97.9-100)	2.78 (2.46-3.14)	100 (97.6-100)	926.2 (779.5-1100.4)
Serotype 5	PHiD-CV+MenC-CRM	100 (97.8-100)	98.8 (95.8-99.9)	1.96 (1.78-2.17)	92.8 (87.5-96.4)	91.7 (72.7-115.7)
	PHiD-CV+ MenC-TT	100 (97.9-100)	98.9 (95.9-99.9)	1.87 (1.69-2.08)	86.5 (80.3-91.3)	71.4 (56.5-90.4)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	98.8 (95.9-99.9)	97.1 (93.4-99.1)	1.69 (1.49-1.91)	88.7 (82.7-93.2)	77.4 (61.0-98.2)
	7vCRM+ Hib-MenC	2.4 (0.7-6.0)	0.6 (0.0-3.3)	0.03 (0.03-0.04)	2.0 (0.4-5.6)	4.2 (4.0-4.5)
Serotype 6B	PHiD-CV+MenC-CRM	94.1 (89.4-97.1)	87.0 (81.0-91.7)	0.96 (0.82-1.12)	87.8 (81.5-92.6)	459.1 (334.2-630.8)
	PHiD-CV+ MenC-TT	88.6 (82.9-92.9)	81.1 (74.5-86.6)	0.85 (0.72-1.01)	84.7 (77.9-90.0)	404.6 (287.7-569.1)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	87.3 (81.4-91.9)	75.7 (68.6-81.9)	0.71 (0.59-0.86)	81.8 (74.6-87.6)	354.2 (243.4-515.3)
	7vCRM+ Hib-MenC	92.9 (87.9-96.3)	87 (81.0-91.7)	1.32 (1.12-1.57)	97.4 (93.4-99.3)	1575.3 (1230.8-2016.0)
Serotype 7F	PHiD-CV+MenC-CRM	100 (97.8-100)	100 (97.8-100)	2.82 (2.54-3.14)	100 (97.6-100)	2513.3 (2106.1-2999.3)
	PHiD-CV+ MenC-TT	99.4 (96.9-100)	98.9 (95.9-99.9)	2.57 (2.32-2.86)	98.8 (95.7-99.9)	2821.3 (2297.9-3463.9)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	98.8 (95.9-99.9)	97.1 (93.4-99.1)	2.25 (1.98-2.55)	96.8 (92.8-99.0)	2290.5 (1802.3-2910.9)
	7vCRM+ Hib-MenC	3.0 (1.0-6.8)	0.6 (0.0-3.3)	0.04 (0.03-0.04)	15.2 (9.7-22.3)	8.7 (8.3-11.9)
Serotype 9V	PHiD-CV+MenC-CRM	98.8 (95.8-99.9)	98.8 (95.8-99.9)	1.77 (1.58-2.00)	99.3 (96.4-100)	1005.6 (825.3-1225.2)
	PHiD-CV+ MenC-TT	97.7 (94.3-99.4)	95.4 (91.2-98.0)	1.72 (1.52-1.95)	98.7 (95.4-99.8)	1108.8 (905.9-1367.1)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	98.3 (95.0-99.6)	96.5 (92.6-98.7)	1.58 (1.40-1.77)	100 (97.6-100)	1122.6 (938.9-1342.3)
	7vCRM+ Hib-MenC	98.8 (95.8-99.9)	98.2 (94.9-99.6)	3.17 (2.75-3.64)	99.3 (96.3-100)	1305.0 (1046.3-1627.6)
Serotype 14	PHiD-CV+MenC-CRM	100 (97.8-100)	98.2 (94.9-99.6)	3.75 (3.25-4.31)	98.1 (94.4-99.6)	797.8 (655.3-971.2)
	PHiD-CV+ MenC-TT	100 (97.9-100)	99.4 (96.9-100)	3.79 (3.37-4.26)	97.0 (93.2-99.0)	879 (709.1-1089.5)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	100 (97.9-100)	98.3 (95-99.6)	3.36 (2.91-3.88)	96.3 (92.0-98.6)	779.9 (628.1-968.3)
	7vCRM+ Hib-MenC	99.4 (96.7-100)	97.0 (93.2-99.0)	5.97 (5.05-7.07)	98.1 (94.4-99.6)	1539.4 (1230.2-1926.2)
Serotype 18C	PHiD-CV+MenC-CRM	98.8 (95.8-99.9)	97.0 (93.2-99.0)	2.43 (2.07-2.84)	96.8 (92.6-98.9)	174.9 (144.1-212.3)
	PHiD-CV+ MenC-TT	98.9 (95.9-99.9)	98.3 (95.1-99.6)	3.92 (3.38-4.54)	98.2 (94.7-99.6)	282.8 (234.7-340.8)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	99.4 (96.8-100)	98.3 (95.0-99.6)	2.34 (2.01-2.71)	91.7 (86.3-96.5)	142.7 (113.8-179.1)
	7vCRM+ Hib-MenC	98.8 (95.8-99.9)	97.0 (93.2-99.0)	3.01 (2.65-3.42)	100 (97.6-100)	212.8 (174.9-258.9)
Serotype 19F	PHiD-CV+MenC-CRM	98.2 (94.9-99.6)	98.2 (94.9-99.6)	4.93 (4.28-5.68)	98.1 (94.5-99.6)	387.5 (305.0-492.2)
	PHiD-CV+ MenC-TT	99.4 (96.9-100)	98.9 (95.9-99.9)	4.71 (4.09-5.42)	93.9 (89.1-97.1)	298.4 (230.3-396.7)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	98.8 (95.9-99.9)	97.7 (94.2-99.4)	3.81 (3.32-4.37)	94.3 (89.5-97.4)	261.0 (200.9-339.0)
	7vCRM+ Hib-MenC	100 (97.9-100)	99.4 (96.8-100)	2.56 (2.29-2.86)	90.5 (84.5-94.7)	52.0 (40.8-66.4)
Serotype 23F	PHiD-CV+MenC-CRM	95.9 (91.7-98.3)	94.1 (89.4-97.1)	1.30 (1.13-1.49)	95.2 (90.4-98.1)	1066 (811.9-1399.6)
	PHiD-CV+ MenC-TT	96.0 (91.9-98.4)	88.6 (82.9-92.9)	1.20 (1.02-1.40)	94.9 (90.1-97.8)	1219.6 (930.7-1598.2)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	92.5 (87.5-95.9)	83.8 (77.5-89.0)	0.96 (0.82-1.13)	90.4 (84.4-94.7)	880.7 (633.1-1225.1)
	7vCRM+ Hib-MenC	94.1 (89.4-97.1)	91.1 (85.8-94.9)	2.46 (2.04-2.98)	99.3 (96.3-100)	5469.2 (4410.2-6782.6)
Serotype 6A	PHiD-CV+MenC-CRM	52.7 (44.8-60.5)	41.3 (33.8-49.2)	0.24 (0.19-0.29)	81.0 (72.1-88.0)	137.7 (94.2-201.5)
	PHiD-CV+ MenC-TT	44.3 (36.7-52.0)	33.3 (26.4-40.9)	0.18 (0.15-0.22)	85.6 (77.0-91.9)	155.2 (107.6-223.7)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	44.2 (36.6-51.9)	28.5 (21.9-35.9)	0.16 (0.13-0.19)	74.0 (64.0-82.4)	100.9 (65.9-154.6)
	7vCRM+ Hib-MenC	56.6 (48.7-64.3)	43.4 (35.7-51.3)	0.24 (0.19-0.29)	87.4 (79.0-93.3)	231.5 (155.1-345.4)
Serotype 19A	PHiD-CV+MenC-CRM	59.3 (51.4-66.8)	43.1 (35.5-51.0)	0.27 (0.22-0.32)	32.4 (23.4-42.3)	11.2 (8.1-15.4)
	PHiD-CV+ MenC-TT	59.5 (51.8-66.9)	37.6 (30.3-45.2)	0.22 (0.19-0.27)	24.5 (16.7-33.8)	8.4 (6.4-11.0)
	PHiD-CV+ Hib-MenC	45.0 (37.4-52.8)	32.2 (25.2-39.7)	0.18 (0.15-0.22)	19.8 (12.6-28.9)	7.1 (5.6-9.0)
	7vCRM+ Hib-MenC	27.7 (21.1-35.2)	12.7 (8.0-18.7)	0.12 (0.1-0.14)	1.0 (0.0-5.6)	4.1 (3.9-4.2)

*Group definitions are given in Table 1.

N indicates number of subjects with available results for at least one serotype (the actual number of subjects tested can slightly vary for the different serotypes depending on the number of sera available); Dil, Dilution of serum able to kill 50% of viable pneumococci.

Après la primo-vaccination, le pourcentage de sujets avec des titres d'Ac ≥ 0,2 µg / mL contre les sérotypes communs aux deux vaccins était du même ordre de grandeur dans tous les groupes avec SYNFLORIX™ et PREVENAR®.

³ NB : selon la publication, il est établi que la concentration en anticorps mesurée par le test GlaxoSmithKline's ELISA avec inhibition 22F correspond à la concentration d'anticorps antipneumococques ≥ 0,35 µg/ml mesurée par le test ELISA de référence sans 22-inhibition (concentration de référence en anticorps recommandée par l'OMS).

La différence maximale observée était pour le sérotype 6B (87,3 % [81,4 – 91,9] dans le groupe PHiD-CV_Hib-MenC vs. 94,1 % [89,4 – 97,1] dans le groupe PHiD-CV_MenC-CRM).

Comparées au groupe avec PREVENAR®, les MGT en Ac ELISA après la primo-vaccination dans les groupes incluant le SYNFLORIX™, étaient inférieures pour les sérotypes 4, 6B, 9V, 14 et 23F, mais supérieures pour le sérotype 19F et les sérotypes additionnels 1, 5 et 7F.

Bien que les MGT en Ac après la primo-vaccination étaient plus élevées pour certains sérotypes dans le groupe PREVENAR®, le déclin en titres d'Ac sérotype spécifique dosés entre 8 et 12 mois après la primo-vaccination conduit à des MGT du même ordre de grandeur pour les 2 vaccins avant la dose de rappel pour les sérotypes 4, 9V, et 23F.

3.1.2 Immunogénicité versus le VPC 13

1) Etude de Wijmenga-Monsuur *et al.*, 2015 (5)

Cette étude néerlandaise en ouvert (en aveugle pour l'analyse de l'immunogénicité) avait pour objectif de comparer l'immunogénicité (en termes de quantité et de qualité de la réponse en anticorps) induite par le VPC 10 (SYNFLORIX™) à celle induite par le VPC 13 (PREVENAR 13®) avant et après une dose de rappel à 11 mois.

Les enfants (n=132) étaient vaccinés soit avec le VPC 10, soit le VPC 13 en associant à un vaccin hexavalent (Infanrix Hexa) à l'âge de 2, 3, 4 et 11 mois.

L'immunogénicité a été évaluée en termes de moyennes géométriques des concentrations (MGC) en Ac IgG qui ont été mesurées par immunodosage multiplex à base de perles fluorescentes et d'activité opsonophagocytaire (OPA), en pré-rappel et à une semaine (objectifs secondaires) puis 4 semaines après le rappel (objectif principal).

Un seuil de 0,35 µg/ml a été considéré pour la séroprotection pour tous les temps de mesure et un seuil à 1,0 µg/ml après le rappel a également été retenu.

L'objectif était de démontrer une différence de séroprotection de 2 à 2,5 fois supérieure avec une puissance de 80 % pour les 10 sérotypes communs entre SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F).

► Résultats

Les résultats d'immunogénicité par sérotype sont présentés dans la sous-population étudiée dans le Tableau 8 et dans le Tableau 9.

Tableau 8. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® en termes de réponse en anticorps par sérotype, une semaine et un mois après le booster (titres ELISA) d'après Wijmenga-Monsuur *et al.*, 2015 (5)

S1 Table Geometric mean concentrations (GMC) with 95% CI of the antibody concentrations against 13 pneumococcal serotypes for the PCV10 group and the PCV13 group with p-values for differences between the groups and crude and adjusted GMC ratios with 95% CI comparing PCV13 with PCV10

Sero-type	Pre-booster			One week post-booster					One month post-booster						
	PCV13 (N=31)	PCV10 (N=57)	p-value	Crude GMC ratio (95% CI)	Adjusted GMC ratio* (95% CI)	GMC (95% CI)	GMC (95% CI)	p-value	Crude GMC ratio (95% CI)	Adjusted GMC ratio** (95% CI)	GMC (95% CI)	GMC (95% CI)	p-value	Crude GMC ratio (95% CI)	Adjusted GMC ratio** (95% CI)
1	0.87 (0.53-0.86)	1.35 (0.80-1.35)	0.031	0.64 (0.44-0.95)	0.70 (0.39-1.27)	16.96 (11.36-24.30)	22.75 (16.01-32.34)	0.237	0.75 (0.46-1.21)	0.69 (0.37-1.29)	11.67 (9.33-14.60)	12.20 (9.60-15.51)	0.707	0.96 (0.59-1.32)	0.90 (0.63-1.52)
4	0.24 (0.19-0.32)	0.30 (0.26-0.35)	0.123	0.79 (0.58-1.06)	0.73 (0.46-1.16)	4.50 (3.13-6.46)	4.97 (3.91-6.34)	0.641	0.90 (0.59-1.38)	0.90 (0.51-1.61)	3.25 (2.57-4.10)	3.30 (2.59-4.05)	0.912	0.96 (0.73-1.33)	0.90 (0.59-1.36)
5	0.93 (0.71-1.32)	0.87 (0.72-1.06)	0.677	1.07 (0.78-1.48)	1.31 (0.82-2.03)	14.00 (9.29-19.81)	10.77 (8.24-14.03)	0.228	1.30 (0.85-1.98)	1.30 (0.75-2.16)	11.38 (9.20-13.81)	6.67 (5.52-8.06)	<0.001	1.71 (1.31-2.22)	1.72 (1.19-2.47)
6B	0.41 (0.29-0.56)	1.07 (0.87-1.33)	<0.001	0.38 (0.26-0.54)	0.30 (0.18-0.52)	13.99 (9.41-20.75)	12.75 (10.21-15.92)	0.681	1.10 (0.71-1.70)	1.21 (0.65-2.23)	9.96 (8.00-12.47)	6.97 (5.83-8.34)	0.013	1.43 (1.08-1.89)	1.55 (1.06-2.27)
7F	2.13 (1.73-2.63)	2.29 (1.88-2.78)	0.645	0.93 (0.69-1.26)	0.91 (0.58-1.42)	16.86 (10.97-25.30)	24.64 (19.15-31.69)	0.109	0.60 (0.40-0.88)	0.61 (0.43-1.12)	14.99 (11.97-18.75)	15.59 (13.28-19.00)	0.685	0.94 (0.71-1.25)	0.99 (0.67-1.46)
9V	0.52 (0.41-0.66)	1.17 (0.98-1.39)	<0.001	0.45 (0.33-0.59)	0.51 (0.33-0.78)	16.18 (12.40-21.11)	15.45 (12.09-19.88)	0.727	1.05 (0.74-1.49)	1.19 (0.74-1.92)	10.90 (9.31-12.75)	8.64 (7.32-10.20)	0.045	1.26 (1.01-1.58)	1.45 (1.07-1.97)
14	1.75 (1.19-2.60)	1.09 (0.80-1.47)	0.059	1.61 (0.99-2.63)	1.62 (0.80-3.29)	15.09 (11.51-19.79)	9.86 (6.85-14.21)	0.059	1.53 (0.99-2.36)	1.41 (0.79-2.53)	13.92 (11.25-17.07)	7.21 (5.72-9.10)	<0.001	1.93 (1.42-2.62)	1.75 (1.17-2.64)
18C	0.66 (0.54-0.82)	1.04 (0.85-1.26)	0.004	0.64 (0.47-0.86)	0.52 (0.34-0.80)	15.23 (11.26-20.60)	16.27 (13.81-20.65)	0.728	0.94 (0.65-1.35)	1.17 (0.71-1.92)	9.81 (8.02-12.00)	12.50 (10.96-14.79)	0.067	0.78 (0.61-1.02)	0.84 (0.59-1.19)
19F	1.29 (0.72-2.11)	0.52 (0.38-0.71)	0.002	2.41 (1.39-4.17)	1.14 (0.72-2.54)	44.96 (30.40-66.55)	2.78 (1.51-5.11)	<0.001	16.19 (8.15-32.16)	17.64 (7.17-43.37)	24.37 (18.56-32.03)	2.09 (1.40-3.12)	<0.001	11.65 (7.22-18.78)	8.59 (4.40-15.93)
23F	0.44 (0.26-0.74)	0.93 (0.66-1.30)	0.013	0.47 (0.27-0.84)	0.36 (0.15-0.82)	14.44 (13.04-28.97)	14.32 (10.45-19.62)	0.225	1.36 (0.83-2.21)	1.32 (0.75-2.35)	12.35 (9.52-16.03)	7.00 (5.52-8.87)	0.002	1.77 (1.25-2.46)	1.92 (1.21-3.05)
3	0.47 (0.36-0.60)	0.25 (0.19-0.33)	0.005	1.88 (1.22-2.88)	1.53 (0.80-2.91)	4.80 (3.34-6.91)	0.16 (0.14-0.20)	<0.001	29.19 (19.69-43.28)	33.62 (19.49-58.67)	3.66 (3.19-4.67)	0.44 (0.33-0.59)	<0.001	8.83 (6.27-12.45)	9.97 (6.24-15.94)
6A	0.74 (0.51-1.08)	0.12 (0.08-0.18)	<0.001	6.31 (3.46-11.49)	3.41 (1.40-8.30)	37.86 (27.25-52.61)	1.88 (0.89-2.68)	<0.001	24.45 (13.33-44.83)	21.14 (9.11-49.05)	22.36 (18.22-27.44)	0.75 (0.51-1.13)	<0.001	29.62 (19.03-46.09)	26.86 (14.74-49.01)
19A	0.63 (0.39-1.01)	0.28 (0.21-0.37)	0.002	2.22 (1.35-3.64)	1.15 (0.56-2.40)	15.82 (10.33-24.54)	0.89 (0.59-1.39)	<0.001	17.94 (9.00-35.78)	18.96 (7.72-46.60)	8.90 (6.75-11.72)	0.79 (0.55-1.13)	<0.001	11.25 (7.22-17.58)	8.43 (4.65-15.29)

*Adjusted for age in days at 1st, 2nd, 3rd vaccination and age at 11-month blood sampling

**Adjusted for age in days at 1st, 2nd, 3rd and 4th vaccination

Quatre semaines après la dose de rappel (critère principal), les MGC en IgG étaient plus élevées pour 6 sérotypes (5, 6B, 9V, 14, 19F et 23F) dans le groupe VPC 13 comparé au groupe VPC 10.

La majorité des participants a atteint le seuil de séroprotection pour l'ensemble des sérotypes à l'exception du 19F pour le VPC 10 (86 % des personnes vaccinées).

Le pourcentage d'enfants avec une concentration en Ac > 1,0 µg / ml était supérieur à 90 % pour la plupart des sérotypes, à l'exception du sérotype 4 (89 %) dans le groupe VPC 13 et du sérotype 19 F (73 %) dans le groupe VPC 10.

Tableau 9. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® en termes de seuil de séroprotection (titres ELISA) par sérotype, avant et un mois après le booster d'après Wijmenga-Monsuur *et al.*, 2015 (5)

Sero-protection rate of the antibody concentrations against 13 pneumococcal serotypes for the PCV10 group and the PCV13 group with p-values for differences between the groups.

Sero-type	Pre-booster		p-value	One month post-booster					
	PCV13 (N = 31)	PCV10 (N = 57)		PCV13 (N = 65)	PCV10 (N = 66)	>0.35	>1.0	>0.35	>1.0
1	77	88	0.207	100	100	100	97	-	0.496
4	29	39	0.370	97	89	100	92	0.244	0.561
5	94	90	0.707 [±]	100	99	100	100	-	0.496
6B	68	93	0.002	99	99	100	100	0.496	0.496
7F	100	97	0.538 [±]	99	99	100	100	0.496	-
9V	77	97	0.008 [±]	100	100	100	100	-	-
14	94	90	0.707 [±]	100	100	100	96	-	0.244
18C	84	95	0.124 [±]	100	99	100	100	-	0.496
19F	87	65	0.026	100	100	86	73	0.003	<0.001
23F	55	83	0.005	99	99	100	94	0.496	0.365
3	61	30	0.004	100	95	55	23	<0.001	<0.001
6A	81	19	<0.001	100	100	76	44	<0.001	<0.001
19A	71	42	0.010	100	92	76	32	<0.001	<0.001

* Fisher Exact test

Une semaine après le rappel, les taux de séroprotection en Ac fonctionnels OPA (MGC > 430, seuil considéré comme protecteur contre le sérotype 19F) ne différaient pas entre les 2 vaccins pour le sérotype 19 F (88,9 % et 100 % pour le VPC 10 et le VPC 13, respectivement) mais étaient significativement plus élevés pour les sérotypes 9V et 23F dans le groupe VPC 13.

Dans le groupe VPC 10, les MGC ELISA en Ig G sont légèrement plus élevées une semaine et un mois après le rappel, comparées aux titres pré-rappel, pour les sérotypes 3, 6A et 19A.

Une semaine après le rappel, les titres en Ac fonctionnels étaient augmentés pour les sérotypes 6A et 19A mais étaient plus faibles que ceux observés avec le VPC 13. Pour le sérotype 19A, 89 % et 100 % pour le VPC 10 et le VPC 13, respectivement, avaient atteint un taux d'Ac fonctionnels en OPA > 48 (seuil considéré comme protecteur contre le sérotype 19A).

2) Étude de Temple *et al.*, 2016 (6)

Dans le cadre du « Vietnam Pneumococcal Project », une équipe vietnamienne (indépendante du laboratoire) a publié sous forme de poster des résultats intermédiaires d'une étude de non-infériorité comparant l'immunogénicité de PREVENAR 13® à celle de SYNFLORIX™, selon un schéma 2+1 (M2, M4 et M9) chez 500 enfants. Cette étude n'est pas publiée à ce jour. Les résultats sont donc à considérer avec précaution.

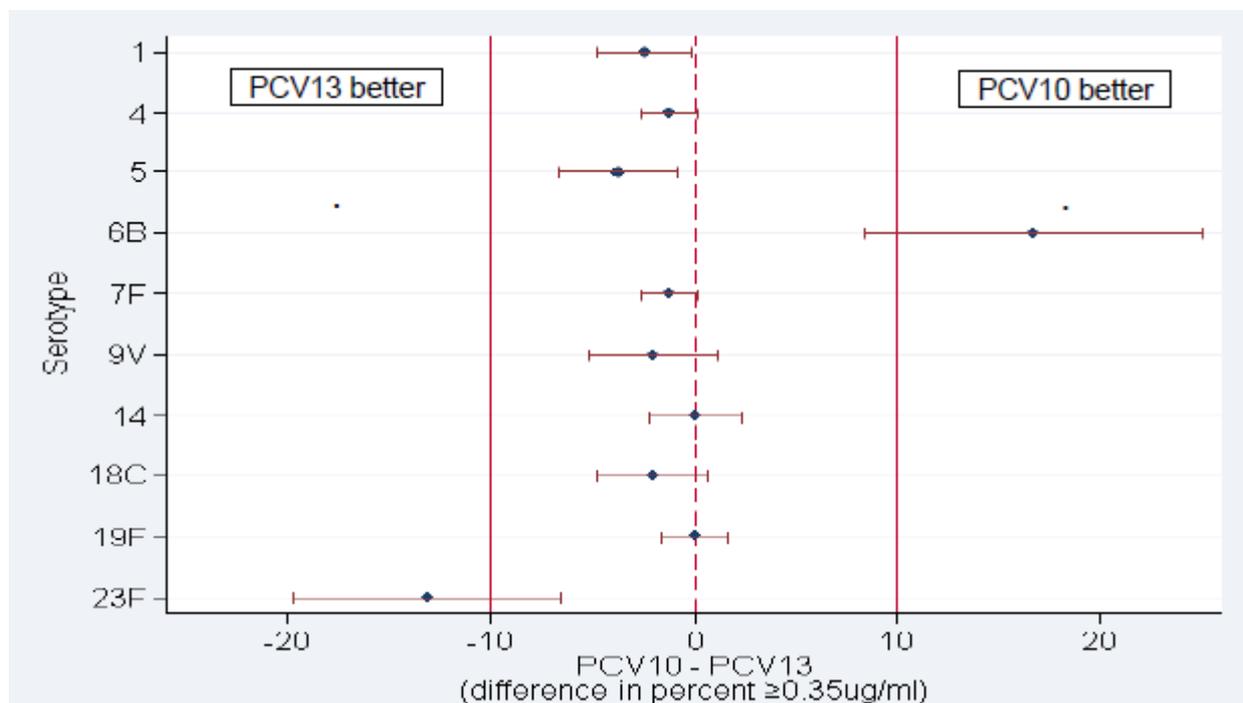
L'immunogénicité a été évaluée *via* les moyennes géométriques des concentrations (MGC) qui ont été mesurées par ELISA, 4 semaines après une primo-vaccination, en pré-rappel et 4 semaines après le rappel. Un seuil de 0,35 µg/ml a été considéré pour la séroprotection. L'efficacité sur le portage rhinopharyngé a également été étudiée à partir d'un prélèvement rhinopharyngé réalisé à l'âge de 12 mois.

L'objectif était de démontrer la non-infériorité sur la séroconversion pour au moins 7 des 10 sérotypes communs entre SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F). Par ailleurs, la réponse croisée sur les sérotypes 6A et 19A non inclus dans SYNFLORIX™ a été évaluée.

Pour chaque sérotype, la non-infériorité était acceptée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % de la différence des pourcentages dans les groupes SYNFLORIX™ - PREVENAR 13® était inférieure à 10 %.

► Résultats

Graphique 7. Equivalence plot. Différence de pourcentage d'enfants atteignant des titres d'Ac anti-Ig G protecteur après 2 doses de vaccins VPC 10 (PCV 10) ou VPC 13 (PCV13) à 2 et 4 mois d'après Temple *et al.*, 2016 (6)



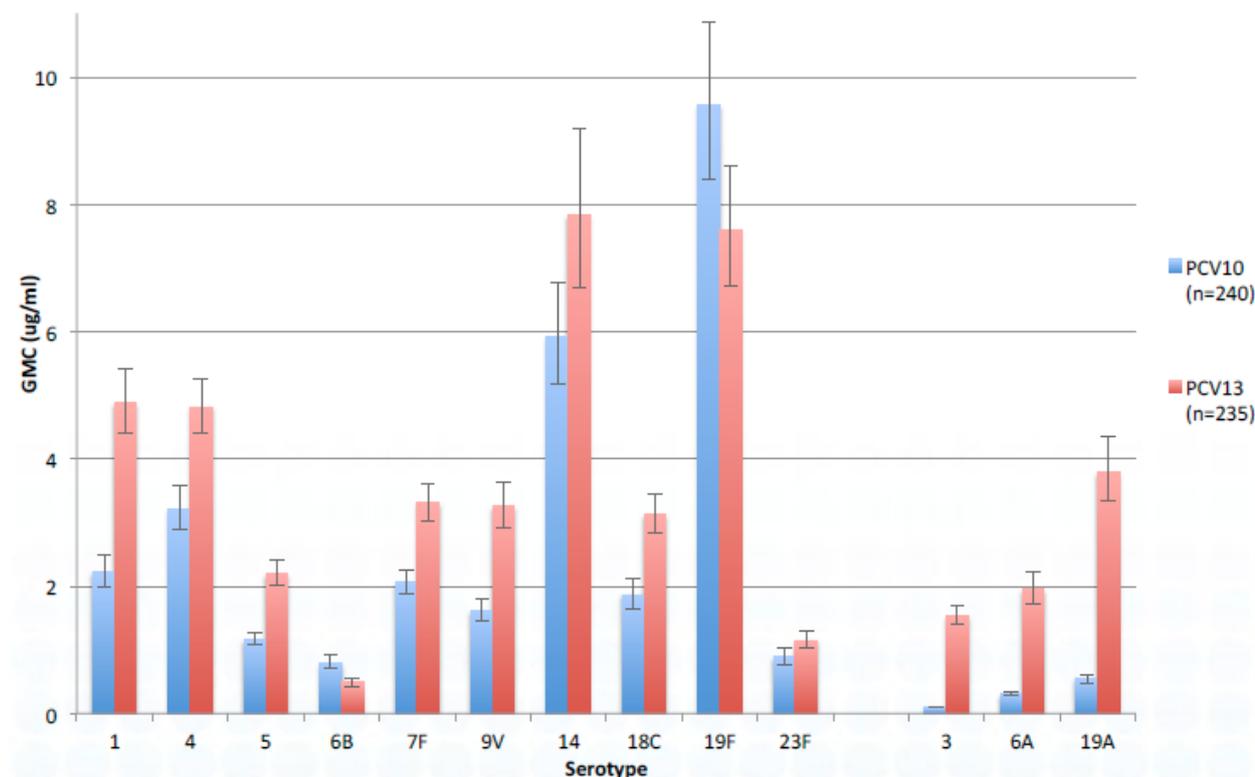
La non-infériorité a été démontrée pour 8 sérotypes (1, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18F et 19F) (cf. Graphique 8).

Après la primovaccination, plus de 95 % des enfants ont atteint un taux protecteur d'anticorps pour 8 des 10 sérotypes (1, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C et 19F) dans les deux groupes (critère secondaire).

Les réponses en MGC après une dose unique de VPC 10 ou de VPC 13 à 2 mois étaient similaires pour les sérotypes 6B, 14 et 23F, plus élevées avec le VPC 13 pour les sérotypes 7F ($p < 0,001$) et 18C ($p < 0,001$) et plus élevées avec le VPC 10 pour les sérotypes 1 ($p < 0,001$), 4 ($p = 0,011$), 5 ($p < 0,001$), 9V ($p = 0,004$) et 19F ($p < 0,001$).

Après la seconde dose à l'âge de 4 mois, les réponses en MGC étaient plus élevées avec le VPC 10 pour les sérotypes 6B ($p < 0,001$) et 19F ($p = 0,012$) et plus élevées avec le VPC 13 pour tous les autres sérotypes communs (pour tous $p < 0,01$).

Graphique 8. Moyennes géométriques des concentrations en Ac anti-Ig G spécifique pour chaque sérotype après 2 doses de vaccins VPC10 ou VPC13 à 4 mois d'après Temple *et al.*, 2016 (6)



Après le rappel, une analyse préliminaire de 70 % des échantillons a mis en évidence que des taux protecteurs d'anticorps étaient atteints chez plus de 98,7 % des enfants pour tous les sérotypes à l'exception du sérotype 5 pour le VPC 10 (96,9 %).

Il a été également observé une séroprotection croisée sur les sérotypes 19A et 6A après une vaccination par VPC 10 : la proportion d'enfants atteignant une MGC au-delà du seuil de 0,35 µg / ml était de 94 % pour le 19A et de 91 % pour le 6A.

Tableau 10. Pourcentage d'enfants porteurs de pneumocoques à l'âge de 12 mois d'après Temple *et al.*, 2016 (6)

Pourcentage de portage	VPC 10 (n=223)	VPC 13 (n=224)	Contrôle (n=184)
Quel que soit le pneumocoque	24,2	25,0	28,8
Pneumocoque capsulaire	18,8	19,6	24,5
Pneumocoque aux sérotypes vaccinaux :			
Sérotypes du VPC 10	4,5	7,1	9,2
Sérotypes du VPC 10 + 6A	9,0	9,8	15,8
Sérotypes du VPC 10 + 6A + 19A	12,1	11,6	17,4
Sérotypes du VPC 13	13,5	11,6	17,4

Il a été constaté une diminution du portage entre les groupes vaccinés et le groupe contrôle mais la différence n'était pas statistiquement significative.

La part des sérotypes inclus dans le VPC 10 représente seulement 19 %, 29 % et 32 % du portage du pneumocoque dans le groupe VPC 10, VPC 13 et le groupe contrôle respectivement.

En synthèse

Les données d'immunogénicité comparatives disponibles avec le VPC 10 indiquent :

- Dans l'étude pivot 001/007, le VPC 10 (**SYNFLORIX™**) **s'est montré non-inférieur au VPC 7 (PREVENAR®)** après une primo-vaccination en 3 doses en termes de pourcentage de sujets atteignant un taux de séroprotection > 0,20 µg/mL pour 8 des 10 sérotypes vaccinaux (1, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18F et 19F).
- Ainsi, comparativement au VPC 7, le VPC 10 confère une protection similaire sur les sérotypes vaccinaux en termes de réponse immunitaire (seuil de séroprotection) avec toutefois des **MGC en Ac obtenues avec le VPC 7 supérieures à celles obtenues avec le VPC 10 pour l'ensemble des sérotypes à l'exception du sérotype 19F** ; or ce titre en Ac, reflet de l'intensité de la stimulation immunitaire, pourrait être un marqueur d'efficacité du vaccin sur l'acquisition du portage (7).
- Dans cette même étude, les deux vaccins confèrent en termes d'immunogénicité **peu de séroprotection (dite croisée) vis-à-vis des sérotypes non vaccinaux 19A et 6A**.

- Dans l'étude de Wijmenga-Monsuur *et al.* (5), 4 semaines après la dose de rappel, les MGC en IgG étaient plus élevées pour 6 sérotypes (5, 6B, 9V, 14, 19F et 23F) dans le groupe VPC 13 comparé au groupe VPC 10.
- Ainsi, comparativement au PREVENAR 13®, SYNFLORIX™ confère une protection similaire sur les sérotypes vaccinaux en termes de réponse immunitaire (seuil de séroprotection) avec toutefois des **MGT en Ac ELISA et en Ac fonctionnels (OPA) supérieures pour le VPC 13 comparé au VPC 10 pour la plupart des sérotypes vaccinaux** (bien que à la limite de la significativité pour certains), ainsi que pour les sérotypes 19A et 6A (protection croisée) (différence statistiquement significative) après un schéma de primo-vaccination et après une dose de rappel.

3.2 Efficacité clinique

Les données disponibles avec SYNFLORIX™, identifiées à partir d'une revue systématique de la littérature (cf. Annexe 2 Méthode de travail et Annexe 5 Recherche documentaire), et présentées dans le dossier déposé par GSK auprès de la HAS sont synthétisées ci-après.

La recherche systématique de la littérature a porté tout particulièrement sur l'efficacité clinique du vaccin SYNFLORIX™ et son impact épidémiologique sur les infections à pneumocoques (IIP, pneumonies, hospitalisations, décès, otites) ainsi que son impact sur le portage rhinopharyngé.

3.2.1 Essais cliniques randomisés

L'efficacité clinique repose principalement sur deux essais cliniques randomisés, l'étude FinIP réalisée en Finlande et l'étude Compas réalisée en Amérique Latine.

1) Essai clinique randomisé 043 : étude FinIP (8, 9)

Cette étude finlandaise, menée par le laboratoire GSK, est une étude clinique de phase III randomisée en cluster, contrôlée, en double aveugle, ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité sur la réduction de l'incidence des infections invasives à pneumocoque de VPC 10 comparé à un vaccin contrôle (hépatite B ou hépatite A).

4 groupes de traitements étaient constitués :

- groupe 1 de clusters (N=26) : les sujets entre l'âge de 6 semaines et 6 mois ont reçu un schéma de primo-vaccination à 3 doses, espacées d'au moins 4 semaines de VPC 10, suivies d'une dose de rappel 6 mois après la dernière dose (minimum 4 mois) ;
- groupe 2 de clusters (N=26) : les sujets entre l'âge de 6 semaines et 6 mois ont reçu un schéma de primo-vaccination à 2 doses, espacées d'au moins 8 semaines de VPC 10, suivies d'une dose de rappel 6 mois après la dernière dose (minimum 4 mois) ;
- groupe 3 de clusters contrôle (N=13) : les sujets ont reçu un schéma de primo-vaccination à 3 doses soit d'ENGERIX B si la première vaccination est effectuée avant l'âge de 12 mois, soit de HAVRIX 720 si la première vaccination est effectuée après l'âge de 12 mois ;
- groupe 4 de clusters contrôle (N=13) : les sujets ont reçu un schéma de primo-vaccination à 2 doses soit d'ENGERIX B si la première vaccination est effectuée avant l'âge de 12 mois, soit de HAVRIX 720 si la première vaccination est effectuée après l'âge de 12 mois.

Le critère de jugement principal était l'efficacité vaccinale du VPC 10 ($VE=1-RR$) sur la réduction de l'incidence des IIP confirmées par culture dues aux 10 sérotypes vaccinaux chez des enfants ayant reçu au moins une dose de VPC 10 dans les 7 premiers mois de vie selon un schéma de primo-vaccination à 3 doses.

Parmi les critères secondaires figuraient notamment :

- l'efficacité du VPC 10 selon un schéma de primo-vaccination à 2 doses ;
- la réduction des infections invasives confirmées par culture quel que soit l'agent infectieux en cause (pneumocoque et Hib ou autres) ;
- la réduction des infections invasives confirmées par culture ou probable quel que soit l'agent infectieux en cause (non présentées dans le rapport d'étude clinique) ;
- la réduction des pneumonies avec diagnostic hospitalier (codes CIM-10 : J 10.0, J 11.0, J 12 à J 18, J 85.1 ou J 86) ;
- la réduction des infections respiratoires hautes incluant les otites rapportées par les parents (étude ancillaire 053 nichée dans l'étude 043 (10)).

L'étude a inclus un total de 45 028 enfants dont 30 528 nourrissons âgés de moins de 7 mois (population en intention de traiter (ITT)) parmi lesquels 30 241 enfants considérés dans la population *per protocol* (PP). La période de suivi était d'au moins 30 mois.

Des enfants de plus de 7 mois ont également été inclus comme population de rattrapage. Les résultats ne sont pas présentés dans le présent rapport.

► Résultats

Les résultats sur les principaux critères cliniques sont présentés dans la population en ITT modifiée constituée d'enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin et dans la population PP constituée d'enfants ayant reçu un schéma de primo-vaccination complet.

Les résultats sur l'incidence des IIP confirmées par culture dues aux 10 sérotypes vaccinaux (critère principal), toutes causes et des pneumonies avec un diagnostic hospitalier (critères secondaires) sont présentés selon le schéma de vaccination reçu soit 3+1, soit 2+1.

Tableau 11. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des infections invasives et des pneumonies (schéma 3+1) dans l'étude 043 d'après Palmu *et al.*, 2013 (9)

Critères	Groupe	N	n +	n	Temps (Années)	Incidence (pour 1000 personnes-année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value
Population ITT modifiée								
IIP confirmées 10 sérotypes vaccinaux	VPC 10	10273	0	0	21 501,88	0,000 [0,000-0,172]	100,00 [82,8-100,0]	<0,0001*
	contrôle	10201	10	12	21 294,18	0,564 [0,291 -0,984]		
IIP confirmées toutes causes	VPC 10	10273	2	2	21 501,88	0,093 [0,011-0,336]	89,1 [62,1-98,3]	0,0001*
	contrôle	10201	14	18	21 294,18	0,845 [0,501 -1,336]		
IIP confirmées ou probable	VPC 10	10273	0	0	21 501,88	0,000 [0,000-0,172]	100,00 [87,8-100,0]	<0,0001*
	contrôle	10201	11	17	21 294,18	0,798 [0,465 -1,278]		
Pneumonies avec diagnostic hospitalier	VPC 10	10273	25	209	20 629,98	10,131 [8,804- 11,601]	26,7 [4,9-43,5]	0,0204**
	contrôle	10201	26	283	20 426,75	13,854 [12,287 - 15,566]		
Population <i>per protocol</i>								
IIP confirmées 10 sérotypes vaccinaux	VPC 10	10227	0	0	18467,48	0,000 [0,000-0,200]	100,00 [78,1-100,0]	0,0002*
	contrôle	10054	8	10	18377,86	0,544 [0,261 -1,001]		
IP confirmées toutes causes	VPC 10	10227	2	2	18467,48	0,108 [0,013-0,391]	85,8 [49,0-97,8]	0,0014*
	contrôle	10054	11	14	18377,86	0,762 [0,416 -1,278]		
IIP confirmées ou probable	VPC 10	10227	0	0	18467,48	0,000 [0,000-0,200]	100,00 [81,1-100,0]	<0,0001*
	contrôle	10054	9	14	18377,86	0,762 [0,416 -1,278]		
Pneumonies avec diagnostic hospitalier	VPC 10	10227	25	201	17599,29	11,421 [9,897- 13,114]	22,8 [-1,3-41,2]	0,0612** NS
	contrôle	10053	25	259	17525,29	14,779 [13,034 - 16,963]		

* calculé par méthode de régression de Poisson log-linéaire avec strates

** calculé par modèle de régression binomiale négative avec strates

Dans cette étude, l'efficacité de SYNFLORIX™ était de 100,00 % [82,8-100,0] (p<0,0001) sur l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux et de 89,1 % [62,1-98,3] (p= 0,0001) sur l'incidence des IIP toutes causes.

L'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux était de 0,564 [0,291-0,984] pour 100 000 personnes-année dans le groupe contrôle *versus* 0,000 [0,000-0,172] pour 100 000 personnes-année dans le groupe SYNFLORIX™, soit une réduction absolue de 0,564 pour 100 000 personnes-année.

L'incidence des IIP tous sérotypes confondus était de 0,845 [0,501-1,336] pour 100 000 personnes-année dans le groupe contrôle *versus* 0,093 pour 100 000 personnes-année [0,011-0,336] dans le groupe SYNFLORIX™, soit une réduction absolue de 0,752 pour 100 000 personnes-année.

Tableau 12. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des infections invasives et des pneumonies (schéma 2+1) dans l'étude 043 d'après Palmu *et al.*, 2013 (9)

Critères	Groupe	N	n+	n	Temps (Années)	Incidence (personnes-année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value
Population ITT modifiée								
IIP 10 sérotypes vaccinaux	VPC 10	10 054	1	1	20 646,44	0,048 [0,001-0,270]	91,8 [58,3-99,6]	0,0009*
	contrôle	10 201	10	12	21 294,18	0,564 [0,291 - 0,984]		
IIP confirmées	VPC 10	10273	4	4	20 646,44	0,194 [0,053-0,496]	77,2 [38,7-93,4]	0,0024*
	toutes causes	contrôle	10201	14	18	21 294,18	0,845 [0,501 -1,336]	
IIP confirmées ou probables	VPC 10	10273	2	2	20 646,44	0,097 [0,012-0,350]	87,7 [54,6-98,1]	0,0013*
	contrôle	10201	11	17	21 294,18	0,798 [0,465 - 1,278]		
Pneumonies avec diagnostic hospitalier	VPC 10	10054	26	201	19 793,32	10,155 [8,800- 11,660]	29,3 [7,5-43,6]	0,0125* *
	contrôle	10200	26	283	20 426,75	13,854 [12,287 - 15,566]		
Population <i>per protocol</i>								
IIP confirmées 10 sérotypes vaccinaux	VPC 10	9960	0	0	18163,33	0,000 [0,000-0,203]	100,00 [79,6-100,0]	0,0002*
	contrôle	10054	8	10	18377,86	0,544 [0,261 - 1,001]		

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Critères	Groupe	N	n +	n	Temps (Années)	Incidence (personnes-année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value
IIP confirmées	VPC 10	9960	2	2	18163,33	0,110 [0,013-0,398]	86,0 [49,6-97,8]	0,0014*
	contrôle	10054	11	14	18377,86	0,762 [0,416 - 1,278]		
IIP confirmées ou probables	VPC 10	9960	1	1	18163,33	0,055 [0,001-0,307]	93,2 [64,9-99,6]	0,0008*
	contrôle	10054	9	14	18377,86	0,762 [0,416 - 1,278]		
Pneumonies avec diagnostic hospitalier	VPC 10	9960	26	191	17319,01	11,028 [9,520- 12,708]	27,9 [5,4-45,4]	0,0192* *
	contrôle	10054	25	259	17525,14	14,779 [13,034 - 16,693]		

* calculé par méthode de régression de Poisson log-linéaire avec strates

** calculé par modèle de régression binomiale négative avec strates

Les résultats sur l'incidence des infections respiratoires hautes incluant les otites rapportées par les parents (critères secondaires), issus d'une étude nichée (étude 053) (10), sont présentés selon le schéma de vaccination reçu soit 3+1, soit 2+1. Ces résultats sont de nature exploratoire. Ils sont néanmoins décrits dans le Tableau 13 et le Tableau 14.

Tableau 13. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des otites (schéma 3+1) dans l'étude 053 d'après Vesikari et al., 2016 (10)

Critères	Groupe	N	n +	n	Temps (Années)	Incidence (pour 1000 personnes-année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value
Population ITT modifiée								
Au moins un épisode d'otite	VPC 10	1846	16	1163	2764,80	420,645 [396,814-445,534]	6,1 [-2,7 ; 14,1]	0,1660*
	contrôle	1329	17	892	2011,68	443,411 [414,786 - 473,491]		NS
Récurrence d'otite avec un diagnostic de certitude niveau 1	VPC 10	1846	16	278	2764,80	100,550 [89,076-113,091]	-5,4 [-27,4 ; 12,6]	0,5848*
	contrôle	1329	16	191	2011,68	94,946 [81,957 - 109,407]		NS
Population per protocol								
Au moins un épisode d'otite	VPC 10	1810	16	1116	2329,67	479,038 [451,341-507,989]	5,0 [-4,2 ; 13,4]	0,2757*
	contrôle	1236	17	811	1619,27	500,844 [466,963 - 536,534]		NS
Récurrence d'otite avec un diagnostic de certitude niveau 1	VPC 10	1810	16	167	2329,67	112,462 [99,256-126,937]	-9,5 [-33,7 ; 10,1]	0,3702*
	contrôle	1236	15	191	1619,27	103,133 [88,084 - 120,016]		NS

Tableau 14. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des otites (schéma 2+1) dans l'étude 053 d'après Vesikari *et al.*, 2016 (10)

Critères	Groupe	N	n +	n	Temps (Années)	Incidence (pour 1000 personnes- année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	<i>P value</i>
Population ITT modifiée								
Au moins un épisode d'otite	VPC 10	942	17	589	1417,36	415,560 [382,673- 450,518]	7,4 [-2,8 ; 16,6]	0,1484* NS
(diagnostic de certitude niveau 1)	contrôle	1329	17	892	2011,68	443,411 [414,786 - 473,491]		
Récurrence d'otite (diagnostic de certitude niveau 1)	VPC 10	942	17	146	1417,36	103,008 [86,977- 121,137]	-5,9 [-32,0 ; 18,8]	0,6374* NS
	contrôle	1329	16	191	2011,68	94,946 [81,957 - 109,407]		
Population PP								
Au moins un épisode d'otite	VPC 10	914	17	567	1202,91	471,356 [433,351- 511,800]	6,8 [-3,8 ; 16,4]	0,1979* NS
(diagnostic de certitude niveau 1)	contrôle	1236	17	811	1619,27	500,844 [466,963 - 536,534]		
Récurrence d'otite (diagnostic de certitude niveau 1)	VPC 10	914	17	129	1202,91	107,240 [89,533- 127,423]	-1,0 [-32,2-25,1]	0,9451* NS
	contrôle	1236	15	167	1619,27	103,133 [88,084 -120,016]		

Quel que soit le schéma de vaccination reçu, il n'a pas été observé de réduction significative du nombre d'enfants présentant des otites.

La protection croisée du vaccin SYNFLORIX™ vis-à-vis des IIP a été analysée pour les sérotypes non vaccinaux 19A et 6A (9). Ces données sont de nature exploratoire.

Elles sont néanmoins décrites dans le Tableau 15 et dans le Tableau 16 (population ITT et PP).

Tableau 15. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ sur les IIP dues au 19A -protection croisée (schéma 3+1 puis 2+1) dans l'étude 043 d'après Palmu *et al.*, 2013 (9)

Critères	Groupe	N	n +	n	Temps (Années)	Incidence (personnes-année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value
Population ITT modifiée								
IIP confirmée 19 A	VPC 10 3+1	10273	0	0	21 501,88	0,000 [0,000-0,172]	100,00 [-381,1-100,0]	0,2078
	contrôle	10201	1	1	21 294,18	0,047 [0,001 -0,262]		
IIP confirmée 19 A	VPC 10 2+1	10273	0	0	20 646,64	0,000 [0,000-0,179]	100,00 [-536,3-100,0]	0,2542
	contrôle	10201	1	1	21 294,18	0,047 [0,001 -0,262]		

Tableau 16. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ sur les IP dues au 6A -protection croisée (schéma 3+1 puis 2+1) dans l'étude 043 d'après Palmu *et al.*, 2013 (9)

Critères	Groupe	N	n +	n	Temps (Années)	Incidence (personnes-année) [IC 95%]	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value
Population ITT modifiée								
IIP confirmée 6 A	VPC 10 3+1	10273	0	0	21 501,88	0,000 [0,000-0,172]	100,00 [-379,2-100,0]	0,2072
	contrôle	10201	1	1	21 294,18	0,047 [0,001 -0,262]		
IIP confirmée 6 A	VPC 10 2+1	10273	0	0	21 501,88	0,000 [0,000-0,172]	100,00 [-470,8-100,0]	0,2356
	contrôle	10201	1	1	21 294,18	0,047 [0,001 -0,262]		

Quel que soit le schéma de vaccination reçu, l'efficacité clinique pour certains sérotypes spécifiques, incluant le 19A, n'a pas pu être mesurée en raison de la survenue d'un seul cas d'IIP dues au 19A dans le groupe contrôle.

Les résultats d'efficacité du SYNFLORIX™ sur le portage rhinopharyngé sont également présentés à titre exploratoire dans le Tableau 17 (10).

Tableau 17. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ sur le portage rhinopharyngé incluant la protection croisée (schéma 3+1 et 2+1) dans l'étude 053 d'après Vesikari *et al.*, 2016 (10)

	Groupe contrôle N*=1897		Groupe PHiD-CV 3+1 N*=1803			Groupe PHiD-CV 2+1 N*=1289		
	Colonisation		Colonisation	Vaccine effectiveness		Colonisation	Vaccine effectiveness	
	n	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)
Streptococcus pneumoniae								
Tout sérotype vaccinal								
3 Mois*	30	8,8 (6,0; 12,3)	29	11,5 (7,8; 16)	-	18	7,1 (4,3; 11,0)	-
6 Mois	237	12,5 (11,0; 14,1)	183	10,1 (8,8; 11,6)	18,8 (1,1; 33,4)	159	12,3 (10,6; 14,3)	1,3 (-21,2; 19,8)
11–12 Mois	342	18,2 (16,5; 20,0)	229	12,8 (11,3; 14,5)	29,6 (16,5; 40,7)	178	14,0 (12,2; 16,1)	23,0 (7,5; 36,1)
14–15 Mois	364	20,1 (18,2; 22,0)	209	12,1 (10,6; 13,7)	39,7 (28,3; 49,4)	153	12,5 (10,7; 14,4)	37,9 (24,7; 48,9)
18–22 Mois	404	22,8 (20,9; 24,9)	169	10,0 (8,6; 11,6)	56,1 (47,3; 63,5)	176	14,5 (12,5; 16,6)	36,6 (24,2; 47,2)
Ensemble des visites	802	42,0 (39,8; 44,2)	476	26,2 (24,2; 28,3)	37,6 (30,0; 44,4)	390	30,1 (27,6; 32,6)	28,4 (19,1; 36,7)
Tout sérotype								
3 Mois*	56	16,4 (12,7; 20,8)	49	19,4 (14,7; 24,8)	-	31	12,3 (8,5; 16,9)	-
6 Mois	464	24,5 (22,5; 26,5)	412	22,9 (20,9; 24,9)	6,6 (-6,9; 18,4)	323	25,1 (22,7; 27,5)	-2,4 (-18,3; 11,4)
11–12 Mois	604	32,2 (30,1; 34,3)	500	28,0 (26,0; 30,2)	12,9 (1,8; 22,8)	383	30,2 (27,7; 32,8)	6,2 (-6,8; 17,7)
14–15 Mois	638	35,2 (33,0; 37,4)	512	29,6 (27,5; 31,9)	15,7 (5,2; 25,1)	370	30,2 (27,6; 32,8)	14,3 (2,4; 24,8)
18–22 Mois	736	41,6 (39,3; 43,9)	503	29,8 (27,7; 32,1)	28,3 (19,6; 36,1)	430	35,4 (32,7; 38,1)	15,0 (4,1; 24,7)
Ensemble des visites	1237	64,8 (62,6; 66,9)	1041	57,3 (55,0; 59,6)	11,5 (3,8; 18,6)	774	59,7 (56,9; 62,4)	7,9 (-0,9; 15,9)
Non-vaccine/non-vaccine-related serotypes								
3 Mois*	21	6,2 (3,9; 9,3)	11	4,3 (2,2; 7,6)	-	9	3,6 (1,6; 6,6)	-
6 Mois	165	8,7 (7,5; 10,1)	155	8,6 (7,3; 10,0)	1,2 (-23,8; 21,1)	120	9,3 (7,8; 11,0)	-7,0 (-36,2; 16,1)
11–12 Mois	185	9,9 (8,5; 11,3)	178	10,0 (8,6; 11,5)	-1,2 (-25,0; 18,1)	137	10,8 (9,1; 12,6)	-9,5 (-37,4; 12,8)
14–15 Mois	185	10,2 (8,8; 11,7)	205	11,9 (10,4; 13,5)	-16,4 (-42,8; 5,1)	152	12,4 (10,6; 14,4)	-21,5 (-51,4; 2,6)
18–22 Mois	211	11,9 (10,5; 13,5)	224	13,3 (11,7; 15,0)	-11,4 (-35,1; 8,1)	157	12,9 (11,1; 14,9)	-8,2 (-33,7; 12,5)
Ensemble des visites	517	27,1 (25,1; 29,1)	528	29,1 (27,0; 31,2)	-7,4 (-21,5; 5,0)	393	30,3 (27,8; 32,9)	-11,9 (-27,9; 2,1)

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

	Groupe contrôle N*=1897		Groupe PHiD-CV 3+1 N*=1803			Groupe PHiD-CV 2+1 N*=1289		
	Colonisation		Colonisation		Vaccin effectiveness	Colonisation		Vaccin effectiveness
	n	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)	% (IC 95 %)
Vaccine-related serotype 6A								
3 Mois*	3	0,9 (0,2; 2,5)	4	1,6 (0,4; 4,0)	-	0	0,0 (0,0; 1,4)	-
6 Mois	30	1,6 (1,1; 2,2)	36	2,0 (1,4; 2,8)	-26,3 (-112,2; 24,4)	17	1,3 (0,8; 2,1)	16,6 (-56,1; 56,9)
11–12 Mois	35	1,9 (1,3; 2,6)	42	2,4 (1,7; 3,2)	-26,3 (-103,7; 21,3)	22	1,7 (1,1; 2,6)	7,0 (-63,0; 48,0)
14–15 Mois	42	2,3 (1,7; 3,1)	47	2,7 (2,0; 3,6)	-17,5 (-82,6; 24,1)	24	2,0 (1,3; 2,9)	15,5 (-42,8; 51,1)
18–22 Mois	57	3,2 (2,4; 4,2)	46	2,7 (2,0; 3,6)	15,3 (-27,1; 43,9)	41	3,4 (2,4; 4,5)	-4,6 (-59,1; 31,7)
Ensemble des visites	119	6,2 (5,2; 7,4)	121	6,7 (5,6; 7,9)	-6,9 (-38,9; 17,7)	78	6,0 (4,8; 7,4)	3,5 (-29,5; 28,4)
Vaccine-related serotype 19A								
3 Mois*	1	0,3 (0,0; 1,6)	2	0,8 (0,1; 2,8)	-	1	0,4 (0,0; 2,2)	-
6 Mois	13	0,7 (0,4; 1,2)	7	0,4 (0,2; 0,8)	43,3 (-52,8; 80,9)	5	0,4 (0,1; 0,9)	43,4 (-69,2; 84,2)
11–12 Mois	19	1,0 (0,6; 1,6)	9	0,5 (0,2; 1,0)	50,2 (-15,6; 80,1)	11	0,9 (0,4; 1,5)	14,4 (-89,4; 63,2)
14–15 Mois	21	1,2 (0,7; 1,8)	14	0,8 (0,4; 1,4)	30,0 (-44,4; 67,1)	14	1,1 (0,6; 1,9)	1,4 (-103,2; 53,6)
18–22 Mois	34	1,9 (1,3; 2,7)	11	0,7 (0,3; 1,2)	66,1 (31,4; 84,5)	14	1,2 (0,6; 1,9)	40,1 (-14,6; 70,3) NS
Ensemble des visites	64	3,4 (2,6; 4,3)	32	1,8 (1,2; 2,5)	47,4 (18,4; 66,7)	38	2,9 (2,1; 4,0)	12,6 (-32,6; 43,1) NS

* N: nombre maximum d'écouvillons analysés par visite; n/%, nombre/pourcentage d'enfants avec des prélèvements associés à un serotype spécifique à la visite considérée (ou après au moins une visite pour "ensemble des visites"); IC, intervalle de confiance.

* 3 Mois: pré-vaccination (seulement pour le sous-groupe d'enfants analysés pour l'immunogénicité, avec N=341 pour le groupe contrôle, N=253 pour le groupe PHiD-CV 3+1, et N=253 pour le groupe PHiD-CV 2+1)
6 Mois: 1 mois post-primovaccination; 11–12 Mois: pré-dose de rappel; 14–15 Mois: 3 mois après la dose de rappel; 18–22 Mois: 7–12 Mois post-dose de rappel.

Des résultats à plus long terme sur le portage rhinopharyngé des enfants suivis dans cet essai sont disponibles.

Une étude ancillaire a en effet étudié le portage à partir des écouvillons rhino- ou oro-pharyngés prélevés, en 2013, chez des enfants âgés de 3-5 ans ayant été vaccinés dans le cadre de l'essai FinIP, ainsi que les échantillons prélevés, en 2011 et 2013, des enfants plus âgés (3-7 ans) de la même fratrie vivant sous le même toit et non vaccinés (11). Le taux de portage des pneumocoques a été comparé dans les groupes vaccinés par SYNFLORIX™ et les groupes contrôles.

Le taux de couverture du programme de vaccination des enfants à 3 doses était de 92 % en 2012.

En 2011, la comparaison du portage des pneumocoques chez les enfants de la même fratrie parmi les enfants participant à l'essai FinIP et vaccinés par SYNFLORIX™ (schémas 3+1 et 2+1 combinés selon le schéma vaccinal recommandé) vs. ceux vaccinés dans le groupe contrôle, n'a pas permis de mettre en évidence une diminution du portage global des pneumocoques (efficacité vaccinale de 10 % [IC 95 %: -12 ; 28]). L'efficacité du vaccin SYNFLORIX™ sur le portage des pneumocoques de

sérotype vaccinal a été de 29 % [IC 95 % : 6-47] (statistiquement significative), soit une réduction absolue de 4,8 % (prévalence de 14,5 % dans le groupe SYNFLORIX™ vs. 19,3 % dans le groupe contrôle).

En 2013, soit 3 ans après l'introduction du SYNFLORIX™, la prévalence du portage des pneumocoques de sérotype vaccinal était plus faible (prévalence de 6,2 % dans le groupe SYNFLORIX™ vs. 7,2 % et dans le groupe contrôle), et sans différence observée entre les groupes.

En 2013, la comparaison du portage des pneumocoques chez les enfants participant à l'essai FinIP, et vaccinés par SYNFLORIX™ vs. ceux vaccinés dans le groupe contrôle n'a pas permis de mettre en évidence une diminution du portage global des pneumocoques (efficacité vaccinale de -6 % [IC 95 % : -37 ; 19]. L'efficacité vaccinale sur le portage des pneumocoques à sérotypes vaccinaux a été de 54 % [IC 95 % ; 34 - 68] (statistiquement significative), soit une réduction absolue de 6,6 % (prévalence de 6,6 % dans le groupe SYNFLORIX™ vs. 13,2 % dans le groupe contrôle).

Il n'a pas été observé de réduction du portage des pneumocoques à sérotype 19A (efficacité vaccinale sur le portage du pneumocoque à sérotype 19A a été de 58 % [IC 95 % : -244 ; 27]).

Aucune différence de portage des autres bactéries (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *N. meningitidis*) n'a été observée.

2) Essai clinique randomisé 109563 : étude Compas (12)

Cette étude, menée par le laboratoire GSK en Amérique latine, est une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée, en double aveugle ayant pour objectif principal d'évaluer l'efficacité sur la réduction de l'incidence des pneumonies bactériennes acquises en communauté et des otites moyennes aiguës de VPC 10 comparé à un vaccin contrôle (hépatite B ou hépatite A).

2 groupes de traitement étaient constitués :

- groupe 1 : les sujets entre l'âge de 6 semaines et 16 semaines ont reçu un schéma de primo-vaccination à 3 doses de VPC 10 à l'âge de 2, 4, et 6 mois en co-administration avec Infanrix-hexa, suivies d'une dose de rappel de VPC 10 entre 15-18 mois en co-administration avec Infanrix-IPV/hib ;
- groupe contrôle : les sujets ont reçu un schéma de primo-vaccination à 3 doses d'ENGERIX B à l'âge de 2, 4, et 6 mois en co-administration avec Infanrix-IPV/hib et une dose d'HAVRIX 720 en co-administration avec Infanrix-IPV/hib entre 15-18 mois.

Le critère de jugement principal était l'efficacité vaccinale du VPC 10 ($VE=1-RR$) sur la réduction des pneumonies bactériennes acquises en communauté (B-PAC) chez des enfants ayant reçu au moins une dose de VPC 10 dans les 7 premiers mois de vie, selon un schéma de primo-vaccination à 3 doses. La pneumonie B-PAC est définie par une pneumonie confirmée radiologiquement avec une consolidation alvéolaire / un épanchement pleural ou un infiltrat non alvéolaire et une CRP ≥ 40 mg / L.

Parmi les critères secondaires figuraient notamment :

- la réduction des otites moyennes aiguës cliniquement confirmées ;
- la réduction des pneumonies acquises en communauté confirmées radiologiquement avec une consolidation alvéolaire / un épanchement pleural (C-PAC) ;
- la réduction des pneumonies acquises en communauté suspectées (S-PAC) ;
- la réduction des pneumonies avec infiltrats péri-hilaires ou toute image anormale à la radiographie (RC-PAC).

L'étude a inclus un total de 23 738 enfants (population ITT modifiée) dont 20 496 enfants dans la population *per protocol* (PP). La période de suivi était d'au moins 30 mois.

L'analyse principale a été menée dans la population PP définie par les enfants répondant à l'ensemble des critères d'inclusion, ayant respecté le protocole (intervalles de doses) et ayant reçu 3 doses de vaccin.

Une analyse intermédiaire a été réalisée en tenant compte de l'ajustement du risque alpha (seuil de significativité ajusté de 1,75 %, approche de Pocock). L'étude a toutefois été poursuivie malgré l'atteinte du seuil de significativité au moment de l'analyse intermédiaire.

► Résultats

Les résultats au moment de l'analyse finale sont présentés dans la population PP et dans la population ITT modifiée (correspondant aux enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin).

Tableau 18. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des pneumonies (schéma 3+1) dans l'étude 109563 d'après Tregnaghi *et al.*, 2014 (12)

Critères	Groupe	N	n	Temps (Années)	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value Unilatéral
Population PP						
Pneumonie bactérienne confirmée radiologiquement (B-PAC)	VPC 10	10211	275	24821,38	18,22 [4,06-30,29]	0,0068
	contrôle	10140	333	24544,51		
C-PAC	VPC 10	10211	181	24 971,83	22,38 [5,71-36,10]	0,0054
	contrôle	10140	231	24 711,37		
S-PAC	VPC 10	10211	2108	21 690,39	7,25 [1,57-12,61]	0,0066
	contrôle	10140	2237	21 269,69		
RC-PAC	VPC 10	10211	681	24132,19	11,89 [2,30-20,53]	0,0082
	contrôle	10140	764	23803,01		
Population ITT modifiée						
Pneumonie bactérienne confirmée radiologiquement (B-PAC)	VPC 10	11798	377	31480,08	16,69 [4,48-27,35]	0,0044
	contrôle	11799	450	31264,57		
C-PAC	VPC 10	11798	251	31714,99	21,77 [7,70-33,69]	0,0018
	contrôle	11799	319	31503,00		
S-PAC	VPC 10	11798	2667	27512,30	8,69 [3,75-13,37]	0,0004
	contrôle	11799	2880	26 694,70		
RC-PAC	VPC 10	11798	919	30463,00	10,04 [1,65-17,72]	0,00101
	contrôle	11799	1015	30222,89		

L'analyse des otites moyennes aiguës n'a été réalisée que dans la sous-population panaméenne de l'étude clinique, soit chez 7 359 enfants randomisés pour recevoir SYNFLORIX™ ou le contrôle. Au

total, 7 214 enfants ont été inclus dans l'analyse en ITT et 5 989 dans l'analyse PP. Le suivi médian était de 28,2 mois pour la population PP et de 31,4 mois pour la population en ITT.

Tableau 19. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des otites (schéma 3+1), sous population du Panama,) dans l'étude 109563 d'après Tregnaghi *et al.*, 2014 et Sáez-Llorens *et al.*, 2017 (12, 13)

Critères	Groupe	N	n	Temps (Années)	Efficacité vaccinale % [IC 95%]	P value Unilatéral
Population PP						
Otites moyennes aiguës cliniquement confirmées (1 ^{er} épisode)	VPC 10	3010	204	6720,49	16,14 [-1,09-30,43]	0,0324 NS au seuil de 2,5%
	contrôle	2979	239	6604,63		
Population ITT modifiée						
Otites moyennes aiguës cliniquement confirmées (1 ^{er} épisode)	VPC 10	3602	254	9018,26	19,00 [4,36-31,40]	0,0065
	contrôle	3612	308	8835,06		

Des analyses exploratoires ont également été menées sur le portage rhinopharyngé sur une sous-population de ces enfants (13). Au total, 1 921 enfants ont été étudiés dans la population en ITT.

L'efficacité vaccinale sur le portage de *S. pneumoniae* quel que soit le sérotype était de 25,6 % [IC 95 % : 1,7 ; 43,8] 6 mois après la primo-vaccination, de 31,2 % [IC 95 % : 5,3 ; 50,3] 3 mois après le rappel et de 27,7 % [IC 95 % : 1,5 ; 48,8] 9 mois après le rappel. Les sérotypes les plus fréquemment isolés étaient le 6B, le 19F puis le 23F. Il n'a pas été observé d'efficacité vaccinale sur le portage des sérotypes apparentés dont le 19A. De même, il n'a pas été observé d'efficacité vaccinale sur le portage d'*H. influenzae* non typable, quel que soit le moment de l'étude, ni d'augmentation du portage de *S. aureus* ou de *M. catarrhalis*.

D'autres études cliniques ont évalué l'impact de la vaccination par SYNFLORIX™ sur le portage rhinopharyngé. Ces études n'ont pas été spécifiquement menées pour répondre à cet objectif et leurs résultats sont donc de nature exploratoire.

Etude de Prymula *et al.*, 2011 (14)

Cette étude menée par le laboratoire GSK en République tchèque est une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert ayant pour objectif principal d'évaluer l'effet de l'administration prophylactique de paracétamol après la vaccination de SYNFLORIX™ sur l'incidence des réactions fébriles comparé à l'absence de prophylaxie.

L'efficacité d'une dose de rappel de SYNFLORIX™ sur le portage de *S. pneumoniae*, d'*H. influenzae* et d'autres bactéries respiratoires pathogènes a également été étudiée (étude ancillaire).

Les sujets ont été vaccinés entre 3 et 5 mois suivi d'une dose de rappel entre 11 et 13 mois en co-administration avec un vaccin hexavalent et un vaccin oral contre le rotavirus à 3 et 4 mois.

Un groupe contrôle apparié sur l'âge a été sélectionné au moment de la phase de rappel et vacciné par un vaccin conjugué méningococcique co-administré avec un vaccin hexavalent (absence de randomisation).

Les prélèvements rhinopharyngés ont été collectés avant la dose de rappel de SYNFLORIX™ et de la vaccination par le méningocoque dans le groupe contrôle et à 1, 3, 7 et 12 mois après la vaccination (soit aux âges de 24-27 mois). Aucune donnée de portage n'a été collectée pendant la primo-vaccination.

L'efficacité vaccinale sur le portage était calculée comme $[(1 - \text{risque relatif}) \times 100]$ à chaque visite. Au total, 750 enfants ont été inclus : 414 ont reçu une primo-vaccination et une dose de rappel de SYNFLORIX™ et 336 étaient naïfs de vaccination anti-pneumococcique.

L'efficacité vaccinale sur le portage des sérotypes vaccinaux de *S. pneumoniae* était de 22,1 % [IC 95 % : -14,2 ; 46,8] un mois après la dose de rappel et de 35,4 % [IC 95 % : 1,1 - 57,8] 12 mois après le rappel. Il n'a pas été constaté d'efficacité vaccinale après le rappel sur le portage de *S. pneumoniae* tous sérotypes confondus quel que soit le moment de l'étude, tout comme sur le portage des sérotypes apparentés dont le 19A et de même sur l'acquisition de *S. pneumoniae*. Les sérotypes les plus fréquemment isolés étaient le 6A, le 6B, le 19F et le 23F.

Il n'a pas été observé d'efficacité vaccinale sur le portage de *H. influenzae* ou de *H. influenzae* non typable, ni d'augmentation du portage de *M. catarrhalis* ou de *S. aureus*.

Etude de van den Bergh *et al.*, 2013 (15)

Cette étude, menée par le laboratoire GSK aux Pays-Bas, est une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée, en double aveugle ayant pour objectif principal d'évaluer l'immunogénicité du vaccin SYNFLORIX™ en co-administration avec d'autres vaccins, comparé au vaccin PREVENAR® (7-valent). L'efficacité de SYNFLORIX™ sur le portage de *H. influenzae* non typable a également été étudiée de même que l'efficacité sur le portage d'autres bactéries dont *S. pneumoniae* (étude ancillaire).

Les enfants en bonne santé, nés après 36 semaines d'âge gestationnel et âgés entre 6 et 12 semaines lors de la première injection, ont été inclus et ont reçu :

- soit le vaccin SYNFLORIX™ associé à un vaccin trivalent diphtérie, tétanos, et coqueluche acellulaire (DTPa) et un vaccin hépatite B (VHB) et un vaccin combinant *H. influenzae* et poliovirus inactivé (IPV/Hib) ;
- soit le vaccin SYNFLORIX™ associé à un pentavalent (DTPa-IPV-Hib) ;
- soit le vaccin PREVENAR® associé à un vaccin pentavalent (DTPa-IPV-Hib).

Selon un schéma 3+1 (à 2, 3 et 4 mois suivi d'une dose de rappel entre 11 et 13 mois).

Cette étude avait donc pour objectif d'évaluer l'impact potentiel de la protéine de conjugaison D de l'*Haemophilus influenzae* non typable (NTHi), spécifique au SYNFLORIX™, sur l'acquisition du portage de Hib chez les enfants vaccinés. Des échantillons rhinopharyngés ont été prélevés à 5, 11, 14, 18, et 24 mois.

L'efficacité vaccinale sur la colonisation bactérienne et l'acquisition bactérienne de *H. influenzae* était calculée comme $[(1 - \text{risque relatif}) \times 100]$ à chaque visite. Au total, 780 enfants ont été inclus.

Les taux de prévalence du portage de *H. influenzae* étaient similaires entre les groupes d'étude quel que soit le moment de l'étude, tout comme la fréquence d'acquisition bactérienne.

Trois mois après la dose de rappel, l'efficacité vaccinale était de 0,5 % [IC 95 % : -21,8 % ; 18,4 %] sur le portage de *H. influenzae* et de 10,9 % [IC 95 % : -31,3 % ; 38,9 %] sur l'acquisition bactérienne.

Les taux de prévalence du portage de *S. pneumoniae* variaient dans les deux groupes de 39 % à 5 mois à 57 % dans la deuxième année de vie. La prévalence du portage des 7 sérotypes vaccinaux a été comparable dans les deux groupes et est passée d'environ 8 % à l'âge de 5 mois à 3 % à l'âge de 24 mois. La fréquence d'acquisition des pneumocoques était la même dans les deux groupes.

Les sérotypes les plus prédominants en portage étaient le 19A, variant dans les deux groupes entre 6 % et 11 %, suivi du 11A (2 %–6 %) et du 16F (2 %–4 %).

Les auteurs concluent qu'il n'est pas attendu d'impact indirect du SYNFLORIX™ sur le NTHi par le biais de la prévention de la transmission.

Les résultats de cette étude ne confirment donc pas l'intérêt théorique de la protéine de conjugaison sur l'acquisition du portage de l'*Haemophilus influenzae*.

Etude de Hammitt *et al.*, 2014 (16)

Cette étude, menée au Kenya, est une étude clinique de phase III randomisée, contrôlée, en double aveugle ayant pour objectif principal d'évaluer l'immunogénicité, l'efficacité sur le portage et la sécurité de SYNFLORIX™ en co-administration avec d'autres vaccins, comparé à un contrôle (hépatite A) chez des enfants âgés de 12 à 59 mois.

Les vaccins ont été administrés à 0, 60 et 180 jours selon la séquence suivante :

- Groupe A : VPC 10, VPC 10, vaccin combiné diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire (DTPa) ;
- Groupe B : VPC 10, DTPa, VPC 10 ;
- Groupe C (contrôle) : hépatite A, DTPa, Hépatite A.

Tous les enfants du groupe contrôle ont été vaccinés par une dose de VPC 10 à 180 jours (levée d'aveugle).

Les échantillons pharyngés ont été prélevés à l'inclusion, au jour (J) 30, J 60, J 90 (pour les groupes A et C seulement) et à J 180. Les prélèvements sanguins n'ont été effectués que sur un échantillon de 375 patients.

L'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité et l'impact sur le portage dans le cadre d'un programme de rattrapage après deux doses de SYNFLORIX™.

Au total, 584 patients ont complété l'étude.

Il n'a pas été observé de différence sur la prévalence du portage rhinopharyngé de *S. pneumoniae* entre les groupes à J0. La prévalence du portage rhinopharyngé des pneumocoques de sérotype vaccinal était plus faible parmi les enfants vaccinés par SYNFLORIX™ comparés au groupe contrôle à J 60 : 16 % dans les groupes A/B vs. 30 % dans le groupe C ($p < 0,001$) et à J 180 : 21 % dans le groupe A vs. 31 % dans le groupe C ($p = 0,04$) et 22 % dans le groupe B vs. 31 % dans le groupe C, ($p = 0,07$). L'efficacité vaccinale sur le portage des pneumocoques de sérotype vaccinal était de 40 % [IC 95 % : 4 ; 62] pour le groupe A (i.e. chez les sujets ayant reçu 2 doses de SYNFLORIX™), de 36 % [IC 95 % : 21 ; 60] pour le groupe B (i.e. chez les enfants ayant reçu une dose de SYNFLORIX™). La prévalence du portage des pneumocoques de sérotype non vaccinal n'a pas différencié significativement entre les groupes ayant reçu SYNFLORIX™ comparés au groupe contrôle, quel que soit le moment de l'étude.

Il n'a pas été observé de différence sur la prévalence du portage de l'*Haemophilus influenzae* non typable (NTHi) entre les groupes, à l'exception d'un plus faible portage parmi le groupe B comparé au groupe contrôle à J 180 (56 % dans le groupe B vs. 66 % dans le groupe C ; $p = 0,04$).

Les résultats de cette étude sont toutefois à interpréter avec précaution compte tenu du schéma vaccinal utilisé différent de celui préconisé par l'AMM de SYNFLORIX™ et du faible recul des suites de la vaccination pour étudier le portage.

En synthèse

Les données d'efficacité clinique issues d'essais cliniques randomisés et contrôlés disponibles chez les enfants de moins de deux ans vaccinés avec le VPC 10 indiquent que :

- Dans l'étude de Palmu *et al.* menée en Finlande (9), l'efficacité de SYNFLORIX™ selon un schéma 2+1 était de 91,8 % [58,3-99,6] ($p < 0,0001$) sur l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux et de 77,2 % [38,7-93,4] ($p = 0,0001$) sur l'incidence des IIP toutes causes.
- L'efficacité de SYNFLORIX™ sur l'incidence des pneumonies avec un diagnostic hospitalier était de 26,7 % [4,9-43,5] ($p = 0,0204$) dans l'étude de Palmu *et al.* (9) et de 18,22 % [4,06-30,29] ($p = 0,0068$) sur les pneumonies confirmées radiologiquement selon un schéma 3+1 dans l'étude de Tregnaghi *et al.* (12).
- Il n'a pas été démontré d'efficacité du SYNFLORIX™ sur l'incidence des otites moyennes aiguës quelle que soit l'étude (10, 12).
- Les **études cliniques randomisées réalisées n'ont pas permis de démontrer une protection croisée sur les sérotypes 19A et 6A** (9, 12), de même que l'efficacité sur le portage de ces sérotypes (14-16).

2.2.2 Études d'effectiveness et d'impact en vie réelle

Seules les études évaluant l'efficacité en pratique réelle des programmes de vaccination nationaux et l'impact de tels programmes ont été retenues (cf. Annexe 5 Recherche documentaire).

Les revues systématiques et non systématiques incluant des études ne correspondant pas aux critères de sélection pré-établis n'ont pas été retenues (17-19). Toutefois, la bibliographie de chacune de ces revues a été examinée afin d'identifier toute étude publiée correspondant aux critères de sélection.

► Études d'effectiveness en Finlande

1) Étude de Jokinen *et al.*, 2015 (20)

Une première étude de cohorte a été réalisée en Finlande où SYNFLORIX™ a été le premier vaccin pneumococcique introduit dans un programme de vaccination national dans le calendrier vaccinal en septembre 2010 (le VPC 7 était alors disponible mais non remboursé et très peu utilisé), selon un schéma 2+1 (3, 5 et 12 mois), sans programme de rattrapage.

Il s'agit d'une étude de type avant-après : l'incidence des IIP confirmées par culture dues aux différents sérotypes a été comparée entre une période de 3 ans avant l'introduction de SYNFLORIX™ (couvrant de 2004 à 2008 en fonction de la cohorte de référence) et une période de 3 ans suivant l'introduction de SYNFLORIX™ (2011-2013). Une cohorte de 334 087 enfants avec une date de naissance comprise entre juin 2010 et septembre 2013 indépendamment du statut vaccinal a été comparée à deux cohortes de référence : celle des enfants nés de juin 2003 à septembre 2006 et celle des enfants nés de juin 2005 à septembre 2008. L'analyse a été appariée sur l'âge et sur la saisonnalité. Le taux de couverture estimé était de 95 %. Le suivi des cohortes débutait à l'âge de 3 mois.

Tableau 20. Taux d'IIP et réduction des taux dans la cohorte éligible au VPC 10 vs. les cohortes de référence d'après Jokinen *et al.*, 2015 (20)

Groupe de sérotypes	Incidence pour 100 000 personne-années (N)		Taux de réduction relative (IC 95%)	Taux de réduction absolu (IC 95%)
	Cohortes de référence combinées ¹⁾	Cohorte cible ²⁾	Cible vs. cohortes de référence combinées	Cible vs. cohortes de référence combinées
Sérotypes du VPC 10 ³⁾	49,1 (162+157)	4,2 (14)	92 (86 ; 95)	44,9 (39 ; 51)
Sérotypes reliés du VPC 10 ⁴⁾	8,3 (31+23)	2,7 (9)	68 (38 ; 85)	5,6 (3 ; 8)
6A	2,2 (5+9)	0,0 (0)	100 (41- 100)	2,2 (1 ; 3)
19A	5,5 (23+13)	2,1 (7)	62 (20 ; 85)	3,4 (1 ; 6)
Sérotypes Non-VPC 10 ⁵⁾	3,2 (11+10)	6,0 (20)	-85 (-243 ; 0)	-2,8 (-6 ; 0)
3	0,5 (1+2)	2,1 (7)	-354 (-2006 ; -26)	-1,6 (-3 ; 0)
22F	0,3 (1+1)	1,2 (4)	-289 (-2707 ; 24)	-0,9 (-2 ; 0)
Non déterminé ⁶⁾	2,3 (12+3)	0,0 (0)	100 (46 ; 100)	2,3 (1 ; 4)
Toute IPP culture confirmée	62,9 (216+193)	12,9 (43)	80 (72 ; 85)	50,1 (43 ; 57)

1) Suivi dans les deux cohortes de référence 649,877, âge 3-42 mois, nés de Juin'03-Sep'06 ou Juin'05-Sep'08

2) Suivi dans la cohorte cible 334,087, âge 3-42 mois, nés de Juin'10-Sep'13

3) correspondant aux sérotypes: 1, 4, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F

4) correspondant aux sérotypes: 6A, 7C, 9N, 18B, 19A

5) correspondant aux sérotypes: 3, 10, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 22F, 33, 33A/F, 35B, 35F, 38, NC

6) aucun isolat disponible

La réduction relative des cas d'IIP confirmées par culture après l'introduction de la vaccination a été de 80 % [IC 95 % ; 72-85] et de 92 % [IC 95 % ; 86-95] pour les IIP dues aux sérotypes vaccinaux. La réduction absolue du nombre de cas d'IIP après la vaccination a été de 50 cas pour 100 000 personnes-année [IC 95 % ; 43-57].

La réduction relative des cas d'IIP dues aux sérotypes vaccinaux reliés a été de 68 % [IC 95 % ; 38-85] et celle des IIP dues au sérotype 19A de 62 % [IC 95 % ; 20-85].

Cependant, pour évaluer les effets temporels de la vaccination, une sous-analyse a été menée sur la cohorte d'enfants durant l'année 2013. La réduction relative du risque sur les IIP dues aux 10 sérotypes vaccinaux restait inchangée (96 % [IC 95 % : 89-99]) mais la réduction des IIP dues aux sérotypes reliés aux sérotypes vaccinaux (6A, 7C, 9N, 18B, 19A) était de 8 % [IC 95 % : -107 ; 62] et une augmentation des sérotypes non vaccinaux (3 et 22F) a été constatée bien que non significative (-135 % [IC 95 % : -457 ; -1]).

Une estimation de l'impact indirect de la vaccination chez des enfants plus âgés (avec une date de naissance comprise entre janvier 2008 et mai 2010) et non vaccinés a également été réalisée en comparant l'incidence des IIP à deux cohortes de référence : celle des enfants nés de janvier 2001 à mai 2003 et celle des enfants nés de janvier 2003 à mai 2005.

La réduction relative des cas d'IIP confirmées par culture après l'introduction de la vaccination a été de 48 % [IC 95 % ; 18-69] et de 56 % [IC 95 % ; 24-76] pour les IIP dues aux sérotypes vaccinaux alors que la réduction relative aux IIP dues aux sérotypes vaccinaux reliés a augmenté de 35 % [IC 95 % ; -263 - 54] et de 12 % pour celle relative aux IIP dues au sérotype 19A [IC 95 % -476 - 84].

La réduction absolue du nombre de cas d'IIP après la vaccination a été de 7,9 cas pour 100 000 personnes-année [IC 95 % ; 3-13].

Les auteurs concluent qu'un suivi à plus long terme est nécessaire.

2) Étude de Palmu *et al.*, 2017 (21)

À partir de ces mêmes cohortes, les Finlandais ont mené une nouvelle étude de type avant-après visant à comparer l'incidence des pneumonies primaires traitées à l'hôpital, entre une période de 3 ans avant l'introduction de SYNFLORIX™ (couvrant de 2004 à 2008 en fonction de la cohorte de référence) et une période de 3 ans suivant l'introduction de SYNFLORIX™ (2011-2013), chez les enfants de moins de 5 ans.

La réduction relative des cas de pneumonies primaires traitées à l'hôpital après l'introduction de la vaccination a été de 23 % [IC 95 % : 18-28]. La réduction absolue du nombre de pneumonies primaires traitées à l'hôpital après la vaccination a été de 1,3 cas pour 1 000 personnes-année [IC 95 % : 1,0 ; 1,5].

Tableau 21. Taux de pneumonie et réduction des taux dans la cohorte éligible au VPC 10 vs. les cohortes de référence d'après Palmu *et al.*, 2017 (21)

	Taux d'incidence / 1 000 dans les cohortes de référence (Nombre de cas)		Taux d'incidence / 1 000 dans la cohorte cible (Nombre de cas)	Taux de réduction relative (IC 95%)	Taux de réduction absolu (IC 95%)
	2003-2006 ₁₎	2005-2008 ₁₎	2010-2013 ₂₎	Cible vs. cohortes de référence combinées	Cible vs. cohortes de référence combinées
Pneumonie avec un diagnostic hospitalier	9,8 (3141)	10,8 (3549)	9,0 (3004)	13 (9 ; 16)	1,3 (0,9 ; 1,7)
Pneumonie primaire traité en milieu hospitalier	5,1 (1626)	5,6 (1838)	4,1 (1364)	23 (18 ; 28)	1,3 (1,0 ; 1,5)
Pneumonie à pneumocoque avec un diagnostic hospitalier	0,23 (73)	0,27 (88)	0,06 (19)	77 (64 ; 86)	0,2 (0,1 ; 0,2)
Empyème	0,016 (5)	0,015 (5)	0,015 (5)	3 (-174 ; 70)	0,0 (-0,02 ; 0,02)
Pneumonie bactériémique à sérotypes vaccinaux	0,12 (38)	0,12 (39)	0,015 (5)	87 (72 ; 96)	0,1 (0,07 ; 0,13)

1) Suivi dans les deux cohortes de référence 649,877, âge 3-42 mois, nés de Juin'03-Sep'06 ou Juin'05-Sep'08

2) Suivi dans la cohorte cible 334,087, âge 3-42 mois, nés de Juin'10-Sep'13

Une estimation de l'impact indirect de la vaccination chez des enfants plus âgés (7-48 mois) et non vaccinés a également été réalisée.

La réduction relative des cas de pneumonies traitées à l'hôpital après la deuxième et troisième année de vaccination a été de 18 % [IC 95 % : 10-25]. La réduction absolue du nombre de cas de pneumonies traitées à l'hôpital après la deuxième et troisième année de vaccination a été de 0,6 cas pour 1 000 personnes-année [IC 95 % : 0,3 ; 0,8]. Aucune différence n'a été observée la première année de vaccination.

3) Étude de Okasha *et al.*, 2017 (22)

Dans cette étude, l'objectif principal était d'évaluer l'impact indirect de l'introduction du programme de vaccination des enfants par le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent sur les hospitalisations pour cause de pneumonie à pneumocoques et de pneumonie toutes causes chez les adultes de plus de 18 ans.

La couverture vaccinale par le VPC 13 et le VPP 23 chez les adultes à risque était estimée à 5 %.

La méthode utilisée était une analyse des séries chronologiques interrompues fondées sur des données issues d'un registre national recensant les notifications de sorties hospitalières (externes ou internes) pour l'ensemble des hôpitaux finlandais.

La période d'étude était de 2004-2005 à 2014-2015.

Les incidences des hospitalisations ont été calculées pour trois périodes d'immunisation : la période pré-vaccinale définie de juillet 2004-juin 2005 à juillet 2009-juin 2010 où la vaccination n'était pas disponible, et la période post-vaccinale définie de juillet 2011-juin 2012 à juillet 2014-juin 2015 où le programme de vaccination a été mis en œuvre pour atteindre un taux de couverture vaccinale à une dose de 94 % pour la cohorte d'enfants nés en 2012. La période juillet 2010-juin 2011 considérée comme une période de transition où la vaccination a été introduite et où le taux de couverture augmentait progressivement a été exclue.

L'analyse a été menée en comparant les ratios des taux d'incidence (pour 100 000) des hospitalisations après l'introduction du programme de vaccination avec la période précédente. Le pourcentage de variations annuelles a été calculé comme $(IRR - 1) \times 100$.

Les hospitalisations pour pneumonie toutes causes (codes J10-J18 et J86 de la CIM-10) comme diagnostic principal de sortie d'hospitalisation ont été considérées. Les hospitalisations toutes causes (hors codes J10-J18 et J86 de la CIM-10) ont été considérées à titre de comparaison.

Les classes d'âge suivantes ont été considérées : 18– 49 ans, 50– 64 ans, les plus de 65 ans et les plus de 18 ans globalement.

Le taux d'incidence annuelle des hospitalisations pour pneumonie toutes causes chez l'adulte de 18 ans était de 15,4 %, plus faible que celui attendu (soit 109 cas pour 100 000). Une réduction significative des pneumonies toutes causes a été observée quelles que soient les classes d'âge. En comparaison aux taux attendus, la réduction estimée de l'incidence des hospitalisations pour pneumonies toutes causes était de 44,1 pour 100 000 (soit de 26,9 %) chez les 18-49 ans, de 140,6 pour 100 000 (soit de 28,8 %) chez les 50–64 ans et de 131,5 pour 100 000 (soit de 6,7 %) chez les plus de 65 ans. Avant l'introduction de la vaccination, les hospitalisations toutes causes diminuaient annuellement de 3,5 %.

► Études d'*effectiveness* au Québec

Au Québec, un programme de vaccination universelle contre le pneumocoque a été mis en place en décembre 2004 avec l'introduction de PREVENAR® jusqu'en 2009, puis SYNFLORIX™ de l'été 2009 à janvier 2011 (selon un schéma 2+1), et enfin avec PREVENAR 13® depuis janvier 2011. Depuis 2015, le taux de couverture vaccinale à 24 mois est de plus de 97 %.

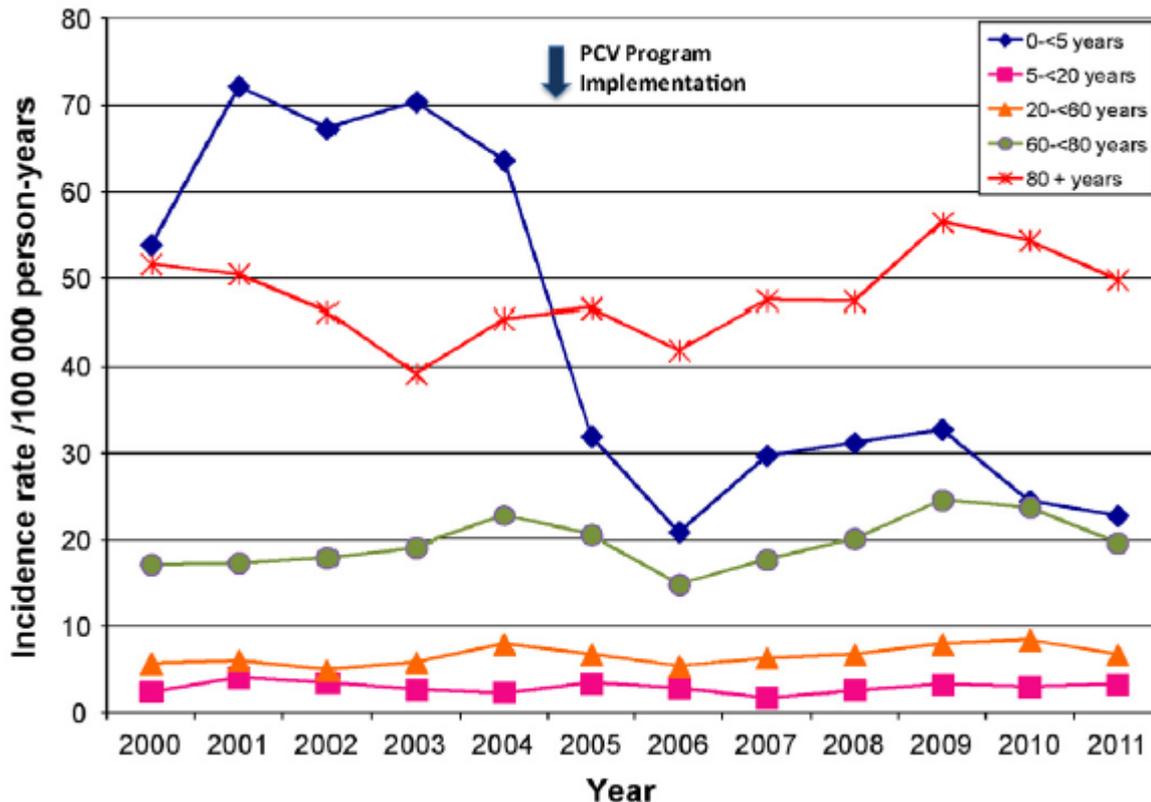
1) Étude de de Wals *et al.*, 2014 (23)

Cette étude écologique de type avant-après avait pour objectif d'évaluer l'impact de l'introduction séquentielle du VPC 7, de SYNFLORIX™ et du VPC 13 (selon un schéma 2+1), sur l'incidence et la distribution sérotypique des IIP chez l'enfant et l'adulte, durant la période 2005–2013.

Les données sont issues du système de déclaration obligatoire des IIP et des données microbiologiques des isolats analysés par les laboratoires de surveillance du réseau sentinelle.

Une comparaison de l'incidence annuelle des IIP notifiées, ajustée sur l'âge et la saisonnalité, a été réalisée.

Graphique 9. Taux d'incidence des IIP notifiées au système de déclaration de maladies par classe d'âge, Province du Québec, 2000–2011 d'après de Wals *et al.*, 2014 (23)



Comparée à la période 2001-2004 où le VPC 7 n'était que faiblement utilisé (uniquement chez les enfants à haut risque), une réduction statistiquement significative de l'incidence des IIP toutes causes confondues a été constatée chez les enfants de moins de 5 ans durant la période 2007-2009 (31,9 pour 100 000 vs. 67,0 pour 100 000, RR = 0,46, $p < 0,01$). Aucune réduction statistiquement significative n'a été observée chez les individus de plus de 5 ans. Ainsi, les auteurs indiquent que le remplacement sérotypique constaté au Québec a complètement érodé les bénéfices indirects de la vaccination chez les adultes.

En 2010-2011, une réduction supplémentaire statistiquement significative de l'incidence des IIP toutes causes confondues a été constatée après l'introduction du VPC 10, par rapport à 2007-2009, chez les enfants de moins de 5 ans (23,8 pour 100 000 vs. 31,9 pour 100 000, RR = 0,75, $p < 0,01$).

Durant cette période, aucune réduction statistiquement significative n'a été observée chez les individus de plus de 5 ans.

Tableau 22. Taux d'incidence des IIP (pour 100 000 personnes-année) durant 4 périodes : (a) avant l'implémentation du programme de vaccination par le VPC-7 (2001–2004), (b) durant l'implémentation du programme de vaccination par le VPC-7 (2005–2006), (c) durant la continuation du programme de vaccination par le VPC-7 (2007–2009), et (d) durant l'implémentation du programme de vaccination par le VPC-10 (2010–2011). VPC-13 a été introduit en 2011. Taux d'incidence, taux relatif (RR) des comparaisons statistiques (a) vs. (b), (a) vs. (c), et (c) vs. (d), *p value* d'après de Wals *et al.*, 2014 (23)

Classes d'âge	2001–2004 (a)	2005–2006 (b)	2007–2009 (c)	2010–2011 (d)
0-5 ans	67,0	26,4 (RR = 0,39, p < 0,01)	31,9 (RR = 0,46, p < 0,01)	23,8 (RR = 0,75, p < 0,01)
5-20 ans	3,3	3,2 (RR= 1,01, p = 0,95)	2,6 (RR= 0,83, p = 0,14)	3,3 (RR= 1,23, p =0,16)
20-60 ans	6,2	6,1 (RR= 0,98, p = 0,69)	7,1 (RR=1,12, p =0,01)	7,7 (RR= 1,09, p = 0,09)
60-80 ans	19,5	17,6 (RR= 0,91, p = 0,10)	20,8 (RR= 1,08, p = 0,10)	21,6 (RR= 1,04, p = 0,43)
> 80 ans	45,0	44,1 (RR= 0,97, p =0,76)	51,1 (RR= 1,13, p = 0,08)	52,8 (RR= 1,03, p =0,71)

Une comparaison écologique de type avant-après a exploré l'impact de l'introduction du SYNFLORIX™ entre une cohorte d'enfants pour laquelle le VPC 7 a été utilisé en primo-vaccination et en rappel à une cohorte suivante d'enfants nés aux mêmes mois et pour laquelle le VPC 10 a été utilisé. L'utilisation du VPC 10 a été associée à une réduction statistiquement significative de l'incidence des IIP ($p=0,02$), qui est attribuable à une moindre fréquence de toutes les catégories de sérotypes.

Tableau 23. Nombre de cas (taux d'incidence pour 100 000 personnes-année) d'IIP chez les enfants de moins de 5 ans notifiés aux laboratoires de surveillance du Québec, 2005–2011 d'après de Wals *et al.*, 2014 (23)

Cohorte	Age observé (Période)	Personnes à risque (Personnes -année)	Vaccin (primo-vaccination et rappel)	Nombre de cas d'IIP (Taux d'incidence pour 100 000 personnes-année)				
				Sérotypes du VPC 7	Sérotypes du VPC 10	19 A	Autres sérotypes	Tout sérotype
Juin-octobre 2007	6-30 mois (déc 2007 - déc 2009)	37 086 (71 081)	VPC 7 + VPC 7	1 (1,4)	4 (5,6)	15 (21,1)	20 (28,1)	40 (56,3)
Juin-octobre 2009	6-30 mois (déc 2009 - déc 2011)	38 829 (74 557)	VPC 10 + VPC 10	1 (1,3)	1 (1,3)	10 (13,4)	11 (14,8)	23 (30,8) ^a

^a Rate ratio = 0.55; p = 0.02. Les autres comparaisons ne sont pas statistiquement significatives

2) Etude de Deceuninck *et al.*, 2015 (24)

Une étude cas-témoin a été réalisée dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'introduction séquentielle de PREVENAR®, SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® (selon un schéma 2+1) au Québec durant la période 2005–2013, ainsi que d'évaluer l'efficacité vaccinale de chaque vaccin.

Dans cette étude, les cas étaient définis comme des IIP confirmées chez des enfants de 2 à 59 mois durant les années 2005 à 2013. Les témoins ont été identifiés aléatoirement selon l'âge dans des registres d'assurance maladie. Le statut vaccinal a été recueilli par interrogatoire des parents et après vérification des carnets de vaccination. Les résultats sont issus d'une analyse multivariée tenant compte de l'âge, de l'année, de la saison, et des antécédents médicaux (prématurité, asthme).

Tableau 24. Efficacité vaccinale (≥ 1 dose) contre les IIP selon le type de vaccin conjugué et les sérotypes d'après Deceuninck *et al.*, 2015 (24)

IIP serotypes	Number of cases	Vaccine effectiveness ^a	PCV-7	PCV-10	PCV-13	
Any	Total	516	V+ cases	305	34	44
	V-	83	VE	50%	72%	66%
	V+ (single)	383	95% CI	29-64%	46-85%	29-83%
	V+ (mix)	50	p value	<0.0001	<0.0001	0.004
PCV7 + 6A	Total	73	V+ cases	23	1	0
	V-	49	VE	90%	96%	ND
	V+ (single)	24	95% CI	82-95%	50-100%	
	V+ (mix)	0	p value	<0.0001	0.012	
7F	Total	38	V+ cases	30	1	0
	V-	5	VE	15%	93%	ND
	V+ (single)	31	95% CI	-161 to 72	23-99%	
	V+ (mix)	2	p value	0.780	0.030	
PCV10 + 6A	Total	118	V+ cases	60	2	0
	V-	54	VE	78%	97%	ND
	V+ (single)	62	95% CI	63-86%	84-99%	
	V+ (mix)	2	p value	<0.0001	<0.0001	
19A	Total	167	V+ cases	113	13	9
	V-	16	VE	42%	71%	74%
	V+ (single)	135	95% CI	-9 to 69%	24-89%	11-92%
	V+ (mix)	16	p value	0.093	0.013	0.032
PCV13	Total	310	V+ cases	193	17	10
	V-	71	VE	63%	84%	86%
	V+ (single)	220	95% CI	45-74%	65-93%	62-95%
	V+ (mix)	19	p value	<0.0001	<0.0001	<.0001
Non-PCV13 types	Total	170	V+ cases	96	15	28
	V-	6	VE	-83%	-78%	-151%
	V+ (single)	139	95% CI	-346 to 25%	-521 to 49%	-920 to 38%
	V+ (mix)	25	p value	0.183	0.365	0.197

^a Vaccine effectiveness and p values computed from logistic regression model weighted for sampling fraction of controls and adjusted for age, year, season and underlying medical conditions including asthma and severe prematurity. The total number of controls is 1767, including 289 not vaccinated and 1478 vaccinated. ND= not determined as no case was observed in vaccinated children and no controls vaccinated with this vaccine type in the same strata of cases. V+= vaccinated; V- = not vaccinated; single = single PCV; mix = two different PCVs.

Une efficacité sur les IIP dues aux sérotypes vaccinaux a été observée pour chacun des 3 vaccins : elle était de 90 % [IC 95 % : 82 %-95 %] pour le VPC 7, de 97 % [IC 95 % : 84-99] pour le VPC 10 et de 86 % [IC 95 % : 62-95] pour le VPC 13.

L'efficacité sur les IIP dues au sérotype 19A a été estimée à 42 % [IC 95 % : -9 ; 69] pour le VPC 7, à 71 % [IC 95 % : 24-89] pour le VPC 10 et à 70 % [IC 95 % : 11-92] pour le VPC 13.

Les résultats sur la période limitée à 2010-2013 indiquent une efficacité du VPC 10 sur le sérotype 19A de 70 % [IC 95 % : -23-93].

A noter que dans cette étude, les cas et les témoins n'ont pas été appariés, que seuls 50 % des contrôles éligibles et 58 % des cas éligibles ont participé à l'étude, et que le statut vaccinal n'a pu être confirmé pour 152/516 cas. Par ailleurs, le suivi des enfants était limité en particulier pour le VPC 13.

► Études d'effectiveness au Brésil

Au Brésil, un programme de vaccination contre le pneumocoque a été mis en place en 2010 avec l'introduction de SYNFLORIX™ (selon un schéma 3+1 avec une dose à 2, 4 et 6 mois et un rappel à 12 mois). Avant cette date, PREVENAR® n'était disponible qu'en cliniques privées et n'était indiqué que pour les enfants à haut risque.

1) Etude de Domingues *et al.*, 2014 (25)

Une première étude cas-témoin a été réalisée au Brésil afin d'évaluer l'efficacité du vaccin sur les IIP.

Dans cette étude, les cas étaient définis comme des IIP confirmées chez des enfants âgés de plus de 2 mois entre mars 2010 et décembre 2012. Les témoins ont été identifiés dans les registres des naissances et 4 témoins ont été appariés pour chaque cas selon l'âge et la zone géographique. Le

statut vaccinal a été recueilli sur les carnets de vaccination. Les résultats sont issus d'une analyse multivariée ajustée.

316 cas et 1 219 témoins ont été analysés.

Tableau 25. Efficacité vaccinale contre les IIP chez les cas (n=316) et chez les témoins (n=1 219) d'après Domingues *et al.*, 2014 (25)

	Exposure*	Contributing strata†	Crude effectiveness (95% CI)	Adjusted effectiveness (95% CI)‡
Overall				
Vaccine-type invasive pneumococcal disease§	Up to date for age for number of PCV10 doses	61/147	86.5% (73.2 to 93.2)	83.8% (65.9 to 92.3)
Vaccine-related invasive pneumococcal disease¶	Up to date for age for number of PCV10 doses	21/75	83.7% (58.7 to 93.6)	77.9% (41.0 to 91.7)
Non-vaccine-type invasive pneumococcal disease	Up to date for age for number of PCV10 doses	18/94	25.4% (-79.2 to 68.9)	37.5% (-65.4 to 76.4)
Children eligible for one catch-up dose at 12-23 months**				
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	One dose	29/44	70.3% (24.0 to 88.4)	68.0% (17.6 to 87.6)
Vaccine-related invasive pneumococcal disease	One dose	11/15	51.0% (-103.1 to 88.2)	40.6% (-190.2 to 87.8)
Non-vaccine-type invasive pneumococcal disease	One dose	6/10	-94.9% (-104.7 to 66.9)	-72.6% (-97.2 to 72.2)
Overall by number of doses††				
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	At least one dose	78/147	83.7% (70.1 to 91.2)	81.9% (64.4 to 90.8)
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	Two doses	15/124	90.5% (72.4 to 96.7)	89.9% (64.1 to 96.6)
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	At least two doses	17/124	96.6% (88.6 to 99.0)	95.9% (84.0 to 98.9)
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	Three doses	4/108	97.5% (87.2 to 99.5)	96.4% (80.2 to 99.3)
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	At least three doses	5/108	96.7% (86.1 to 99.2)	95.4% (78.1 to 99.0)
Vaccine-type invasive pneumococcal disease	Four doses	1/80	73.5% (-20.4 to 94.2)	67.7% (-58.0 to 93.4)
Overall by clinical syndrome				
Pneumonia or bacteraemia (vaccine-type)	Up to date for age for number of PCV10 doses	26/75	88.2% (67.1 to 95.7)	81.3% (46.9 to 93.4)
Meningitis (vaccine-type)	Up to date for age for number of PCV10 doses	35/72	85.1% (61.6 to 94.2)	87.7% (61.4 to 96.1)
Invasive pneumococcal disease due to individual serotypes				
14	Up to date for age for number of PCV10 doses	29/72	87.2% (61.8 to 95.7)	87.7% (60.8 to 96.1)
6B	Up to date for age for number of PCV10 doses	11/32	87.5% (47.2 to 97.1)	82.8% (23.8 to 96.1)
19A	Up to date for age for number of PCV10 doses	9/26	90.2% (56.5 to 97.8)	82.2% (10.7 to 96.4)
3	Up to date for age for number of PCV10 doses	9/28	5.5% (-278.4 to 76.4)	7.8% (-271.9 to 77.1)
6A	Up to date for age for number of PCV10 doses	6/24	36.3% (-184.4 to 85.7)	14.7% (-311.6 to 82.3)
23F	Up to date for age for number of PCV10 doses	9/18	85.6% (7.7 to 97.7)	57.8% (-336.7 to 95.9)
PCV7 serotypes‡‡	Up to date for age for number of PCV10 doses	61/146	86.5% (73.2 to 93.2)	83.2% (64.7 to 92.1)

PCV10= ten-valent pneumococcal conjugate vaccine. PCV7= seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Reference used to calculate odds ratio for all exposures was zero doses. †Only strata in which cases and controls had discordant vaccination status contributed to conditional logistic regression models; denominator is the overall number of case-control strata in the subgroup and numerator is the number in the strata with discordance (eg. case vaccinated and at least one control not vaccinated, or case not vaccinated and at least one control vaccinated). ‡Adjusted for receipt of at least one dose of tetavalent (diphtheria-tetanus-pertussis-Haemophilus influenzae type B) vaccine and any chronic illness. §Includes serotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F. ¶Includes serotypes not in the vaccine that are of the same serogroup as a vaccine-type. ||Includes serotypes that are not vaccine-type or vaccine-related. **Age at least 12 months when PCV10 introduced in the state the child was residing in; eligible for one dose. ††69 cases and 261 controls. ‡‡The analysis of effectiveness by number of doses does not distinguish between different types of doses (ie, primary, booster or catch-up doses). †††PCV7 serotypes include 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F.

L'efficacité vaccinale sur les IIP dues à des sérotypes vaccinaux était de 83,8 % [IC 95 % : 65,9-92,3] et en particulier de 87,7 % [IC 95 % : 60,8-96,1] pour le sérotype 14 (72 cas) et de 82,8 % [IC 95 % : 23,8-96,1] pour le sérotype 6B (32 cas).

Elle était de 77,9 % [IC 95 % : 41,0-91,7] sur les IIP dues à des sérotypes reliés aux sérotypes vaccinaux et en particulier de 82,2 % [IC 95 % : 10,7-96,4] pour le sérotype 19A (26 cas), mais de 14,7 % [IC 95 % : -311,6 - 82,3, NS] pour le sérotype 6A.

L'efficacité sur les IIP dues à des sérotypes non vaccinaux était de 37,5 % [IC 95 % : -65,4 - 76,4] (NS).

2) Étude de Verani *et al.*, 2015 (26)

L'étude a pour objectif d'évaluer l'impact de la vaccination par VPC 10 chez les jeunes enfants au Brésil par une méthode de cohorte indirecte ou méthode dite de « Broome » dans laquelle l'analyse ne porte que sur les cas. L'impact du programme de vaccination est estimé en comparant le statut vaccinal (VPC 10) des enfants avec IIP dues aux sérotypes vaccinaux ou apparentés (ex : 6A, 6C, 6D, 7C, 9N, 18A, 18B, 19A et 23 A) à celui des enfants avec IIP dues aux sérotypes non vaccinaux. Les cas d'IIP identifiés par le système national de surveillance de mars 2010 à décembre 2012 et précédemment inclus dans l'étude cas-témoins de Domingues *et al.* (25) ont été inclus.

Sur les 316 cas d'IIP inclus dans l'analyse, 147 (46,5 %) étaient dus aux sérotypes vaccinaux, 75 (23,7 %) étaient dus aux sérotypes apparentés et 94 (29,7 %) étaient dus aux sérotypes non vaccinaux.

Tableau 26. Estimation brute et ajustée de l'efficacité vaccinale du VPC 10 contre les IIP pour ≥1 dose ou pour un statut vaccinal à jour en fonction de l'âge d'après Verani *et al.*, 2015 (26)

Serotype	Cases with ≥1 dose PCV10/total (%)	Effectiveness ≥1 doses		Cases UTD for PCV10/total (%)	Effectiveness up-to-date schedule ^b	
		Crude	Adjusted ^c		Crude	Adjusted ^c
Vaccine-types	61/147(41.5)	85.4 (72.7, 92.3)	72.8 (44.1, 86.7)	32/147(21.8)	85.1 (69.8, 92.7)	73.9 (41.9, 88.3)
Vaccine-related types	48/75(64.0)	63.5 (25.4, 82.2)	61.3 (14.5, 82.5)	22/75(29.3)	67.4 (26.9, 85.5)	64.8 (15.3, 85.4)
<i>Individual vaccine serotypes</i>						
14	28/72(38.9)	86.9 (73.3, 93.6)	75.4 (43.2, 89.4)	16/72(22.2)	85.5 (67.2, 93.6)	75.8 (37.4, 90.7)
6B	16/32(50.0)	79.5 (50.7, 91.5)	69.7 (16.5, 89.0)	9/32(28.1)	77.5 (38.7, 91.7)	65.0 (-8.5, 88.7)
23F	7/18(38.9)	86.9 (61.2, 95.6)	76.6 (14.6, 93.6)	2/18(11.1)	92.7 (63.5, 98.6)	86.6 (22.9, 97.7)
18C	6/9(33.3)	89.7 (54.6, 97.7)	86.6 (30.6, 97.4)	3/9(33.3)	80.0 (10.2, 95.5)	76.4 (-26.3, 95.6)
19F	4/8(50.0)	79.5 (9.3, 95.4)	46.3 (-253.1, 91.8)	1/8(12.5)	90.0 (3.5, 99.0)	77.6 (-188.9, 98.3)
<i>Individual vaccine-related serotypes</i>						
19A	15/26(57.7)	72.0 (28.0, 89.1)	71.3 (16.6, 90.1)	12/26(38.5)	63.6 (-2.3, 87.1)	63.4 (-16.8, 88.6)
6A	16/24(66.7)	59.0 (-12.1, 85.0)	51.0 (-52.2, 84.2)	6/24(25.0)	70.0 (-0.3, 91.0)	62.2 (-42.2, 89.9)

^a 0 doses used as reference group for all analyses.

^b Partially vaccinated were excluded from the analysis of the effectiveness of an up-to-date schedule.

^c Adjusted for date of admission/medical attention, age at illness, day care attendance and receipt of at least one diphtheria-tetanus-pertussis vaccine dose.

L'efficacité ajustée d'au moins une dose de vaccin sur les IIP dues aux sérotypes vaccinaux était de 72,8 % [IC 95 % : 44,1 ; 86,7] et de 61,3 % [IC 95 % : 14,5 ; 82,5] sur les IIP dues aux sérotypes apparentés, soit une efficacité proche de celle constatée dans l'étude cas-témoins originelle.

Une dose ou plus de VPC 10 était significativement protectrice contre les sérotypes vaccinaux dont le sérotype 14 (75,4 % [IC 95 % : 14,5 ; 82,5]), le sérotype 6B (69,7 % [IC 95 % : 16,5 ; 89,0]), le sérotype 23F (76,6 % [IC 95 % : 14,6 ; 93,6]), et le sérotype 18C (86,6 % [IC 95 % : 30,6 ; 97,4]), et également contre le sérotype apparenté 19A (71,3 % [IC 95 % : 16,6 ; 90,1]). Aucune protection significative n'a été observée contre le sérotype vaccinal 19F ou le sérotype apparenté 6A.

3) Étude de Scotta *et al.*, 2014 (27)

Il s'agit d'une étude de type avant-après réalisée au Brésil sur bases de données. L'incidence des hospitalisations avec un diagnostic d'admission de pneumonie (toutes causes) chez des enfants de 0 à 4 ans a été comparée pendant une période de 8 ans (2002 à 2009) avant l'introduction de la vaccination à une période de 2 ans (2011-2012) suivant l'introduction de SYNFLORIX™ en 2010 (selon un schéma 3+1 avec une dose à 2, 4 et 6 mois et un rappel à 12 mois).

Chez les enfants âgés de moins de 4 ans, l'incidence des hospitalisations avec un diagnostic d'admission pour pneumonie (codes CIM-10 : J12 à J18, sans confirmation radiologique) identifiées de façon rétrospective, à partir des bases de données de santé, a diminué de 12,65 % entre la période pré- et post-vaccination, ($p < 0,0001$, après ajustement sur la saisonnalité).

Le taux annuel moyen d'admission pour pneumonie a diminué de 2 800,87 pour 100 000 par an lors de la période pré-vaccination (2002-2009) à 2 444,52 pour 100 000 en 2011 et 2012.

L'incidence des admissions pour cause autre que respiratoire (codes CIM-10 : J00 à J99) est restée stable quant à elle, passant de 7 041,13 pour 100 000 avant la vaccination à 7 066,01 pour 100 000 après la vaccination ($p = 0,39$).

4) Étude de Grandi *et al.*, 2015 (28)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la vaccination contre *S. pneumoniae* sur la morbidité et la mortalité des enfants de moins de 2 ans au Brésil entre 2007 et 2012.

Une étude descriptive écologique a été conduite à partir des bases du système de surveillance des maladies à déclaration obligatoire. Les taux d'incidence et de mortalité ont été comparés entre la période avant vaccination (2007-2009) et la période après vaccination (2011-2012). La couverture vaccinale estimée était de 73 % en 2011 et de 89 % en 2012.

Un total de 1 311 méningites et 430 décès ont été rapportés chez des enfants de moins de 2 ans durant la période d'étude. Le taux d'incidence des méningites à pneumocoques a diminué de 3,70 pour 100 000 personnes-année en 2007 à 1,84 pour 100 000 personnes-année en 2012, et la mortalité a diminué de 1,30 pour 100 000 personnes-année à 0,40 pour 100 000 personnes-année, soit une réduction de 50 % et de 69 % respectivement, avec le plus important impact constaté chez les enfants de 6 à 11 mois (73 % sur l'incidence et 85 % sur la mortalité).

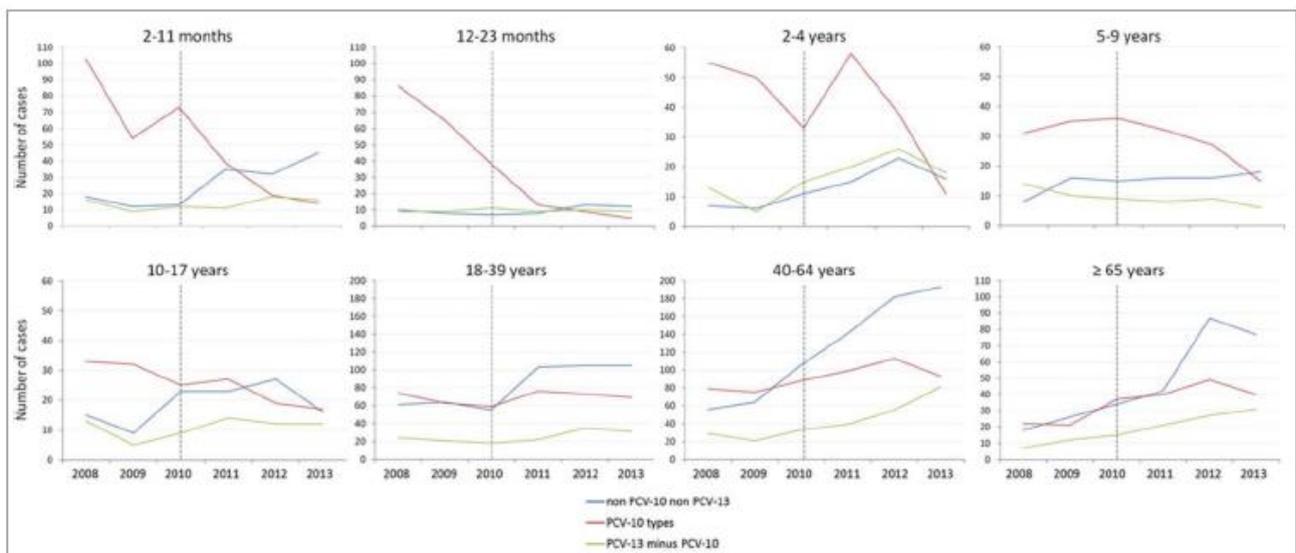
5) Étude de Andrade *et al.*, 2016 (29)

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact de la vaccination par VPC 10 sur les IIP considérant une analyse écologique des tendances des taux, selon une analyse par séries chronologiques sur une période de 2008 à 2013. Les données exploitées étaient issues de deux réseaux de surveillance afin de capter l'ensemble de cas d'IIP : les données de surveillance des méningites issues des déclarations obligatoires et les données des isolats d'IIP adressées au centre national de référence de *S. pneumoniae* qui ont été chaînées.

Trois périodes d'immunisation ont été considérées : la période pré-vaccinale définie de janvier 2008 à décembre 2009, la période de transition définie de janvier 2010 à décembre 2010 et la période post-vaccinale définie de janvier 2011 à décembre 2013. La couverture vaccinale du VPC 10 était estimée à 82 %, 88 % et 92 % en 2011, 2012, et 2013 respectivement.

Un total de 6 243 méningites a été déclaré durant la période d'étude et 5 457 cas d'IIP chez les individus de plus de 2 ans ont fait l'objet d'un sérotypage. Après élimination des doublons et des cas avec information manquante, le chaînage des 2 sources d'information a permis d'identifier un total de 9 638 IIP pour conduire l'analyse des séries chronologiques interrompues (période de transition exclue en raison de l'augmentation du taux de couverture pour atteindre plus de 80 %).

Graphique 10. Evolution du nombre de cas d'IIP par année selon les sérotypes vaccinaux et selon l'âge au Brésil de 2008 à 2013 d'après Andrade *et al.*, 2016 (29)



Dans les groupes d'âge ciblés par la vaccination, une réduction marquée du nombre de cas d'IIP dues aux sérotypes vaccinaux du VPC-10 a été constatée après l'introduction de la vaccination par VPC-10, alors que chez les adultes, une augmentation du nombre de cas d'IIP dues aux sérotypes VPC-13 moins VPC-10 a été identifiée, principalement dans le groupe d'âge des 40 ans.

Cette tendance était déjà présente avant l'introduction de la vaccination et s'est poursuivie dans la période post-vaccination. L'augmentation des sérotypes non vaccinaux (hors VPC 10 et 13) est constatée dans tous les groupes d'âge.

L'impact du programme vaccinal est calculé comme la différence des taux d'incidence estimés sans vaccination et observés pendant la période post-vaccination.

Tableau 27. Impact de la vaccination par VPC-10 sur les IIP : analyse par séries chronologiques, par groupe d'âge au Brésil de 2008 à 2013 d'après Andrade *et al.*, 2016 (29)

Groupe d'âge	Taux observés	Taux prédits	% d'évolution [IC 95%]	p-value
2-23 mois	11,7	20,9	- 44,2 [- 72,5 ; - 15,8]	0,000
2-11 mois	19,1	29,2	- 34,7 [- 58,9 ; - 10,4]	0,002
12-23 mois	5,4	13,8	- 61,1 [- 82,7 ; - 39,6]	0,000
2-4 ans	4,4	3,9	+ 14,7 [- 85,7 ; + 115,1]	0,347
5-9 ans	2,1	2,2	- 4,7 [- 66,0 ; + 56,7]	0,660
10-17 ans	1,4	1,3	+ 6,2 [- 72,9 ; + 85,2]	0,465
18- 39 ans	1,6	1,3	+ 18,9 [+ 1,1 ; + 36,7]	0,018
40-64 ans	3,3	2,2	+ 52,5 [+ 24,8 ; + 80,3]	0,000
≥65 ans	4,2	2,3	+ 79,3 [+ 62,1 ; + 96,5]	0,000

Durant la période post-vaccination, les taux observés d'IIP chez les enfants ciblés par la vaccination (âgés de 2–23 mois) étaient significativement plus faibles que les taux estimés à partir des taux de la période pré-vaccination. Le taux de réduction était plus élevé chez les enfants âgés de 12 à 23 mois (61,1 %) comparé au taux chez les enfants de 2 à 11 mois (34,7 %) ; cependant les intervalles de confiance à 95 % se chevauchent. Au contraire, pour les individus de plus de 18 ans, les taux d'IIP observés en période post vaccination étaient statistiquement plus élevés en comparaison aux taux attendus (cf. tableau ci-dessus).

Les auteurs concluent, en raison de l'augmentation des cas d'IIP chez les plus de 18 ans, qu'il n'y a pas d'argument en faveur d'un éventuel bénéfice indirect de la vaccination 3 ans après l'introduction du VPC 10. Toutefois, ils reconnaissent que le système de surveillance a évolué depuis l'introduction de la vaccination et que plus de cas ont été rapportés, ce qui pourrait avoir conduit à sous-estimer l'impact du programme vaccinal.

6) Etude de Andrade *et al.*, 2017 (30)

Dans cette étude, l'objectif principal était d'évaluer l'impact direct et indirect de l'introduction du programme de vaccination des enfants par le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent sur les hospitalisations pour cause de pneumonie. L'impact du vaccin sur le poids économique des hospitalisations pour pneumonie dans toutes les classes d'âge a été également considéré mais n'est pas développé ci-après.

La méthode utilisée était une analyse des séries chronologiques interrompues fondée sur des données issues d'une base de données du Système de santé unifié (dénommé SUS) proposant des soins couvrant les frais médicaux (Système d'information national des hospitalisations dénommé SIH). La période d'étude était de janvier 2005 à décembre 2015.

Cette étude ne concerne que les hospitalisations couvertes par le système de santé unifié, qui représente 65,7 % des hospitalisations du pays seulement.

Trois périodes d'immunisation ont été considérées : la période pré-vaccinale définie de janvier 2005 à décembre 2009 où la vaccination n'était pas disponible, et la période post-vaccinale définie de janvier 2011 à décembre 2015 où la vaccination a été offerte et le taux de couverture atteint élevé. L'année 2010, considérée comme une période de transition où la vaccination a été introduite et où le taux de couverture augmentait progressivement jusqu'à 80 %, a été exclue. La couverture vaccinale pour le schéma de primo-vaccination était estimée à 81,7 %, 88,4 %, 93,6 %, 92,9% et 94,2 % de 2011 à 2015 respectivement.

Le critère de jugement principal retenu pour mesurer l'impact de la vaccination était la différence entre les variations observées pour les taux d'hospitalisation pour pneumonie et celles observées entre les taux d'hospitalisation pour les groupes de comparaison. Les hospitalisations pour pneumonie toutes causes (codes J12-J18 de la CIM-10) comme diagnostic principal de sortie d'hospitalisation ont été considérées. Des groupes de comparaison comprenant plusieurs maladies ont été définis pour chaque classe d'âge étudiée. Les classes d'âge suivantes ont été considérées : < 12 mois, 12 - 23 mois, 2 – 4 ans, 5 – 9 ans, 10 - 17 ans, 18 – 39 ans, 40 – 49 ans, 50 – 64 ans et plus de 65 ans.

Graphique 11. Taux moyen annuel (pour 100 000 personnes) d'hospitalisations dans la période pré- et post – vaccination, par classe d'âge. Brésil, 2005-2015 d'après Andrade et al., 2017 (30)

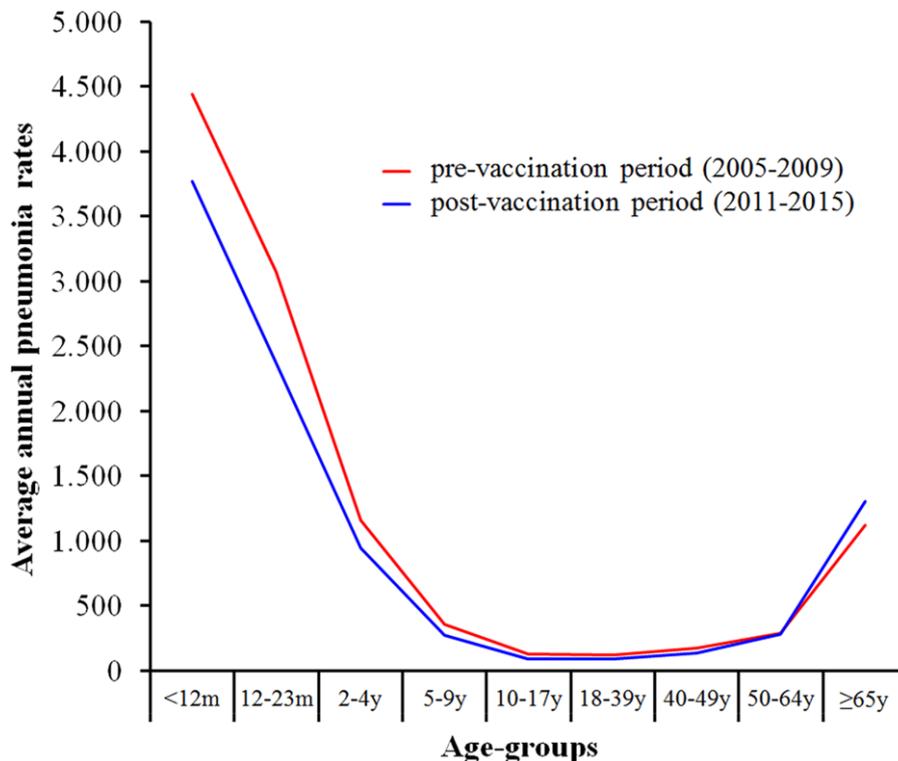


Tableau 28. Pourcentage de variation des taux d'hospitalisation pour pneumonie et pour les pathologies de comparaison, et pourcentage de variation relative (impact du VPC 10) avec intervalle de confiance, par classe d'âge. Brésil, 2011-2015 d'après Andrade *et al.*, 2017 (30)

Groupes d'âge-	% de variation [IC 95 %]	p-value
Pneumonie		
<12 mois	-13,9 [-22,9; -4,9]	0,017
12 - 23 mois	-22,2 [-30,7; -13,8]	0,000
2 - 4 ans	-17,6 [-26,0; -9,3]	0,000
5 - 9 ans	-21,8 [-30,2; -13,5]	0,000
10 - 17 ans	-20,9 [-27,9; -14,0]	0,000
18 - 39 ans	-21,4 [-27,0; -15,9]	0,000
40 - 49 ans	-16,8 [-21,9; -11,7]	0,000
50 - 64 ans	-1,1 [-5,5; 3,3]	0,696 (NS)
≥ 65 ans	16,6 [12,4; 20,8]	0,000
Groupe de comparaison		
< 12 mois	12,6 [10,9; 14,2]	0,000
12 - 23 mois	-4,9 [-7,4; -2,4]	0,000
2 - 4 ans	3,9 [2,3; 5,4]	0,000
5 - 9 ans	-5,1 [-6,8; -3,4]	0,000
10 - 17 ans	6,2 [4,7; 7,7]	0,000
18 - 39 ans	-4,2 [-5,8; -2,6]	0,000
40 - 49 ans	-5,7 [-7,6; -3,8]	0,000
50 - 64 ans	1,8 [0,2; 3,5]	0,043
≥ 65 ans	1,4 [-0,3; 3,0]	0,143
Pourcentage de variation relative		
< 12 mois	-26,5 [-35,5; -17,5]	0,001
12 - 23 mois	-17,4 [-25,8; -8,9]	0,006
2 - 4 ans	-21,5 [-29,8; -13,2]	0,002
5 - 9 ans	-16,8 [-25,1; -8,4]	0,006
10 - 17 ans	-27,1 [-34,1; -20,2]	0,009
18 - 39 ans	-17,3 [-22,8; -11,7]	0,006
40 - 49 ans	-11,1 [-16,2; -6,0]	0,004
50 - 64 ans	-3,0 [-7,4; 1,5]	0,730
≥ 65 ans	15,2 [11,0; 19,4]	0,005

Toutes les analyses ont exclu les données durant les mois de pandémie grippale (Avril-Octobre 2009).

Une réduction significative du pourcentage de variation des taux d'hospitalisation pour pneumonies a été constatée à la suite de l'introduction du VPC 10 dans tous les groupes d'âge jusqu'à 49 ans, variant de 13,9 % à 17,6 % dans les classes d'âge ciblées par la vaccination, de 16,8 % à 20,9 % chez les 10-49 ans non ciblées par la vaccination. Une réduction non significative a été observée pour les individus âgés de 50 à 64 ans. La vaccination par le VPC 10 n'a pas permis de diminuer les taux d'hospitalisation pour pneumonie chez les plus de 65 ans ; au contraire une augmentation significative a été observée (+16,6 %, $p < 0,001$) pendant la période post-vaccination comparée aux taux d'hospitalisation prédits. Une augmentation antérieure à la période vaccinale était cependant également constatée.

L'impact de la vaccination par VPC 10, mesuré par la différence des variations relatives observées entre les taux d'hospitalisation pour pneumonie et ceux pour les pathologies comparées, était de 17,4 % à 26,5 % dans la population des enfants de moins de 2 ans. Pour les individus de 10-49 ans, non ciblée par la vaccination, un impact significatif de la vaccination est constaté variant de 11,1 % à 27,1 %.

► Étude d'*effectiveness* au Chili

Au Chili, la vaccination par SYNFLORIX™ a été introduite en janvier 2011 selon un schéma 3+1 avec une primo-vaccination à 2, 4 et 6 mois suivie d'une dose de rappel à 12 mois, sans campagne de rattrapage. En 2012, le schéma vaccinal a été modifié et est passé à un schéma de primovaccination à 2 doses à 2 et 4 mois et une dose de rappel. Le vaccin VPC 7 était recommandé pour les enfants à haut risque d'infection depuis 2009-10 et était disponible uniquement dans le secteur privé.

Etude de Diaz *et al.*, 2016 (31)

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte a été réalisée au Chili dont l'objectif était d'évaluer l'*effectiveness* de SYNFLORIX™ sur la morbidité associée aux pneumonies (hospitalisations) et la mortalité (toutes causes et due à la pneumonie) parmi des enfants nés en 2010 et 2011 et suivis pendant deux ans (soit trois ans après l'introduction de la vaccination au Chili).

Les cas ont été identifiés à partir des registres de surveillance nationaux des hospitalisations et des décès. Les cas étaient définis par :

- des enfants présentant une pneumonie (code CIM10 : J 12- J 18) comme diagnostic principal de sortie d'hospitalisation ou comme cause de décès ;
- des enfants présentant une pneumonie bactérienne ou non définie (code CIM-10 : J 13- J 18) comme diagnostic principal de sortie d'hospitalisation ou comme cause de décès ;
- des enfants présentant une pneumonie bactérienne ou non définie (code CIM-10 : J 13- J 18) comme cause de décès ;
- des enfants décédés quelle que soit la cause.

Les témoins ont été identifiés dans les registres des naissances de 2010 et 4 témoins ont été appariés pour chaque cas sur la période d'analyse. Le statut vaccinal a été recueilli à partir du nouveau registre national des vaccinations mis en place en 2010 et établi à la date de l'événement pour les cas : les enfants étaient considérés comme vaccinés dès lors qu'ils avaient reçu au moins une dose de vaccin. Il a été procédé à une vérification des doublons dans chacune des bases. Les résultats sont issus d'une analyse multivariée ajustée sur l'âge, le lieu de naissance, le niveau d'éducation de la mère et l'âge gestationnel.

Au total, 497 996 enfants nés en 2010 et 2011 ont été identifiés dans le registre des naissances parmi lesquels 281 892 ont reçu au moins une dose de vaccin pneumococcique. Sur les 250 638 enfants nés en 2010, 41 917 (soit 16,7 %) ont été identifiés dans le registre des vaccinations. Sur les 247 358 enfants nés en 2011, 235 358 (soit 95,3 %) ont été identifiés dans le registre des vaccinations. Le vaccin 10-valent représentait 97,8 % des vaccins administrés chez les enfants nés en 2010-11.

Entre janvier 2010 et février 2014, 55 939 enfants nés en 2010-2011 ont été identifiés dans le registre des hospitalisations en raison d'une infection respiratoire et 1 048 enfants sont décédés entre l'âge de 2 mois et de 26 mois pendant la période d'étude.

Tableau 29. Distribution des cas et des témoins vaccinés ou non et estimation de l'effectiveness vaccinale, selon les différentes définitions de cas d'après Diaz *et al.*, 2016 (31)

Définition des cas	Cas vaccinés	Cas non vaccinés	Témoins vaccinés	Témoins non vaccinés	Estimation de l'effectiveness* % [IC 95%]	p
1. Hospitalisation et décès pour pneumonie (J 12- J 18)	11 302	14 122	48 352	53 344	11,2 [8,5 – 13,6]	<0,001
2. Hospitalisation et décès pour pneumonie bactérienne ou non spécifiée (J 13- J 18)	5 203	8 007	23 659	29 181	20,7 [17,3 – 23,8]	<0,001
3. Décès pour pneumonie bactériennes (J 13- J 18)	5	31	43	101	71,5 [9,0 – 91,8]	<0,001
4. Décès toute cause	344	701	1820	2360	34,8 [23,7 – 44,3]	<0,001

* Les modèles 1 et 2 sont ajustés sur le sexe, le lieu de naissance urbain/rural, le niveau d'éducation de la mère et l'âge gestationnel. Les modèles 3 et 4 sont ajustés sur le niveau d'éducation de la mère et l'âge gestationnel.

L'efficacité vaccinale sur les hospitalisations et décès pour pneumonie (J12-J 18) a été de 11,2 % [8,5 – 13,6] (p<0,001). Il a été observé également une efficacité vaccinale sur la mortalité toutes causes statistiquement significative (34,8 % [23,7 – 44,3], p<0,001).

► Études d'effectiveness au Pérou

Au Pérou, le VPC 7 a été utilisé selon un schéma 2+1 (à 3 et 5 mois suivi d'une dose de rappel à 12 mois) de 2009 à 2011 puis a été remplacé par le VPC 10 à partir de la fin de 2011.

Etude de Suarez *et al.*, 2016 (32)

Dans cette étude péruvienne, l'objectif principal était d'évaluer l'impact des vaccins pneumococciques sur les hospitalisations pour cause de pneumonie et la mortalité des enfants de moins de un an. L'impact du vaccin sur les OMA et les consultations externes pour pneumonie toutes causes confondues a été également considéré.

La méthode utilisée était une analyse des séries chronologiques interrompues fondées sur des données issues des bases de données du système de soins du secteur public (registre national des hospitalisations, registre des décès, base de données Renace des pneumonies et infections respiratoires aiguës). La période d'étude était de janvier 2006 à décembre 2012.

Trois périodes d'immunisation ont été considérées : la période pré-vaccinale définie de janvier 2006 à décembre 2008 où la vaccination n'était pas disponible, la période de transition définie de janvier 2009 à décembre 2010 où la vaccination a été introduite et le taux de couverture s'accroissait, et la période post-vaccinale définie de janvier 2011 à décembre 2013 où la vaccination a été offerte et le taux de couverture atteint élevé. La couverture vaccinale pour les vaccins pneumococciques était estimée à 37,9 %, 87,2 %, 91 % et 95 % en 2009, 2010, 2011 et 2012 respectivement.

Tableau 30. Résumé des estimations de l'effectiveness vaccinale au Pérou, 2006-2012 d'après Suarez et al., 2016 (32)

Définition des cas	Estimation de l'effectiveness % [IC 95%]	p*
Hospitalisations pour pneumonie (codes CIM-10 : J 12 - J 18)	17,9 [-7,5 ; 37,2]	0,151 (NS)
Consultations pour pneumonie acquise en communauté	18,7 [-6,8 ; 38,1]	0,212 (NS)
Consultations pour OMA (codes CIM-10: H 65-H67)	26,2 [16,9 – 34,4]	<0,001
Mortalité par pneumonie	35,0 [8,6 – 53,8]	0,013

* valeur de p sur le niveau de changement dans la période post-vaccinale (i.e., Janvier 2011).

Après l'introduction des vaccins pneumococciques, il a été constaté une réduction globale de 35 % [8,6 – 53,8] de la mortalité pour cause de pneumonie ($p=0,013$) et de 20,6 % [IC 95 % : 10,6 ; 29,5] ($p<0,001$) pour les cas hebdomadaires d'hospitalisation ou de consultation pour pneumonie.

Il a également été observé une réduction statistiquement significative de 26,2 % [IC 95 % : 16,9 ; 34,4 %] du taux d'OMA.

Par contre l'introduction de la vaccination n'a pas conduit à une réduction significative des hospitalisations pour pneumonie ou des consultations pour pneumonie chez les enfants de moins de un an.

Cette étude évalue toutefois l'effet combiné de la vaccination par le VPC 7 suivie par le VPC 10 et ne permet pas de distinguer l'impact propre à SYNFLORIX™. Elle ne concerne par ailleurs que les soins couverts par les services de santé du ministère de la Santé péruvien, ce qui représente une couverture de 60 % de la population seulement.

► Études d'effectiveness en Europe

1) Étude de Savulescu et al., 2017 (33)

Le réseau collaboratif européen des maladies invasives à *S. pneumoniae* – SpIDnet (*Streptococcus pneumoniae Invasive Disease Network*) – financé par l'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) a mené une étude dont l'objectif était d'estimer l'impact de l'introduction des vaccins pneumococoques 10 ou 13-valent sur l'incidence des IIP chez les enfants de plus de 5 ans.

Sur 9 sites suivis dans 6 pays de l'Union européenne (République tchèque, France, Irlande, Espagne, Suède et Royaume-Uni) ainsi que la Norvège, 5 sites utilisent le VPC 13 seul et 4 sites utilisent le VPC 10 et le VPC 13. Aucun n'a utilisé le VPC 10 seul. La couverture vaccinale est de plus de 90 % dans 6 sites et entre 67 et 78 % dans 3 sites. Chaque pays a utilisé une définition standardisée des cas d'IIP proposée par l'ECDC, les mêmes méthodes de laboratoire et une même approche des systèmes de surveillance active.

L'incidence des IIP dans chacune de 4 années suivant l'introduction du VPC 13 seul ou du VPC 10 et du VPC 13 a été comparée à l'incidence moyenne des IIP durant la période précédant l'utilisation du PREVENAR® 7 valent (absence de vaccin conjugué), globalement et par sérotype.

L'incidence médiane des IIP causées par les sérotypes vaccinaux inclus dans le VPC 7 parmi tous les sites était de 16,5 pour 100 000 personnes (étendue : 7,3 ; 27,3) durant la période précédant l'utilisation du VPC 7 valent, de 3,6 pour 100 000 personnes (étendue : 0-9,7) durant la période d'utilisation de ce vaccin et de 0,5 pour 100 000 personnes (étendue : 0-0,9) durant la période d'utilisation des vaccins conjugués de seconde génération.

Pour les IIP causées par les sérotypes 3, 6A et 19A, l'incidence médiane a augmenté de 2,6 pour 100 000 personnes (étendue : 2,0 ; 23,5) durant la période précédant l'utilisation du VPC 7-valent, à 3,4 (étendue : 1,0 ; 17,7) durant la période d'utilisation de ce vaccin, pour diminuer ensuite à 2,4 (étendue : 1,0 ; 9,3) après l'introduction des vaccins conjugués de seconde génération. Le ratio des taux d'incidence poolés était de 0,52 [IC 95 % : 0,38 ; 0,71] et de 0,41 [IC 95 % : 0,25 ; 0,69].

Pour les sérotypes non inclus dans le VPC 13, l'incidence médiane a continuellement augmenté pendant les périodes passant de 1,8 pour 100 000 personnes (étendue : 0,5 ; 5,1) durant la période précédant l'utilisation du VPC 7 à 3,5 (étendue : 1,0 ; 14,5) durant la période d'utilisation de ce vaccin, puis à 6,5 (étendue : 1,7 ; 11,5) après l'introduction des vaccins VPC 10 et VPC 13.

Quatre ans après l'introduction du VPC 13 seul ou du VPC 10 et du VPC 13, le ratio des taux d'incidence poolés des IIP chez les enfants de moins de 5 ans était de :

- 0,53 [IC 95 % : 0,43 ; 0,65] quel que soit le sérotype ;
- 0,16 [IC 95 % : 0,07 ; 0,40] pour les IIP causées par les sérotypes vaccinaux du VPC 7 ;
- 0,17 [IC 95 % : 0,07 ; 0,42] pour les IIP causées par les sérotypes 1,5, et 7F ;
- 0,41 [IC 95 % : 0,25 ; 0,69] pour les IIP causées par les sérotypes 3, 6A et 19A.

Le ratio des taux d'incidence poolés des IIP causées par des sérotypes non vaccinaux était de 1,62 [IC 95 % : 1,09 ; 2,42].

2) Étude de Savulescu *et al.* (Données non publiées)

Une seconde étude a été mise en place par le réseau collaboratif européen des maladies invasives à *S. pneumoniae* – SpIDnet. Les résultats de cette étude ne sont pas encore publiés mais ont été présentés au congrès de l'ESCAIDE (*European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology*) en novembre 2016 (34) et au congrès de l'ECCMID à Vienne en avril 2017 (35) et communiqués au groupe thématique. Une publication est attendue pour la fin de l'année 2017 (non disponible à la date du rapport).

Cette étude repose sur une méthode de comparaison avant-après des taux d'incidence des IIP mesurés à partir de données rétrospectives. Les cas sont définis comme des IIP confirmées et décrits selon le sérotype et par classe d'âge (< 5 ans, 5-64 ans, plus de 65 ans).

Un ratio d'incidence a été calculé à partir du rapport entre les taux d'incidence observés après l'introduction du VPC 10 ou VPC 13 et le taux d'incidence moyen observé pendant la période de vaccination par VPC 7 en 2009.

Pour l'analyse de l'effet global de la vaccination chez les enfants de moins de 5 ans, en 2015, sont constatées :

- une réduction de 44 % de l'incidence des cas d'IIP tous sérotypes confondus avec une stabilisation au cours des 3 dernières années ;
- une réduction de 72 % de l'incidence des cas d'IIP dues aux sérotypes contenus dans le VPC 7 ;
- une réduction de 84 % de l'incidence des cas d'IIP dues aux sérotypes additionnels contenus dans les vaccins conjugués de seconde génération ;
- une augmentation de 72 % de l'incidence des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux.

En particulier, la réduction de l'incidence sur les sérotypes 3, 6A et 19A est de 70 % en 2015 par rapport à 2009. Est également notée une réduction de 46 % de l'incidence des cas d'IIP dues au sérotype 3 en 2015 alors que l'incidence du sérotype 19A a diminué de 76 % en 2015 par rapport à 2009.

Dans les pays ayant mis en place la vaccination par VPC 13, la réduction de l'incidence des cas d'IIP tous sérotypes confondus est de 42 % et la réduction de l'incidence des IIP dues aux sérotypes additionnels du vaccin est de 89 %. Ceci inclut une diminution marquée de l'incidence des IIP dues au sérotype 19A (- 80 %) qui se stabilise au cours des 3 dernières années, ainsi qu'une réduction de l'incidence du sérotype 3 en 2015 par rapport à 2009 (- 64 %).

Pour l'analyse de l'effet indirect de la vaccination chez les individus de plus de 65 ans, les ratios mesurés sont estimés chaque année par rapport à 2009, dernière année complète où le VPC 7 a été utilisé chez les enfants. Le vaccin VPP 23 était déjà utilisé pendant la période d'étude, avec des taux de couverture plus importants dans certains pays comme le Royaume-Uni et les régions espagnoles, mais avec une couverture vaccinale constante dans ces pays. Ainsi, il peut être considéré que le ratio calculé est uniquement le reflet de l'effet indirect des VPC 10/13 des enfants vaccinés.

En 2015, sont constatées chez les individus de plus de 65 ans (effet indirect) :

- une réduction de 20 % de l'incidence des cas d'IIP tous sérotypes confondus en 2014 suivie d'une nouvelle augmentation l'année suivante conduisant à une réduction globale de 9 % en 2015 par rapport à 2009 ;
- une réduction de 77 % de l'incidence des cas d'IIP dues aux sérotypes contenus dans le VPC 7 (vs. 90% chez les enfants) ;
- une réduction de 39 % de l'incidence des cas d'IIP dues aux sérotypes additionnels contenus dans le VPC 13 ;
- une augmentation de 63 % de l'incidence des IIP dues aux sérotypes non inclus dans le VPC 13.

Des différences notables sont constatées dans cette tranche d'âge en fonction de la stratégie vaccinale recommandée chez les enfants.

Dans les 6 sites ayant mis en place une vaccination universelle par VPC 13 avec une couverture élevée (>90 %), la réduction de l'incidence des cas d'IIP tous sérotypes confondus est de 16 % en 2015 par rapport à 2009 et de 1 % dans les 4 sites ayant utilisé le VPC 10 (uniquement ou à ~50 % avec le VPC 13).

Dans les 6 sites ayant mis en place la vaccination par VPC 13, la réduction de l'incidence des IIP dues aux 6 sérotypes additionnels est de 51 % en 2015 par rapport à 2009, alors que dans les 4 sites ayant utilisé le VPC 10 (avec ou sans VPC 13), on constate une augmentation de 19 % des IIP dues à ces sérotypes, en raison principalement d'une augmentation du sérotype 19A (- 40 % | + 227 % en 2015), et dans une moindre mesure du sérotype 3 (- 11 % vs. + 45 % en 2015).

► Etudes d'effectiveness en Islande

En Islande, SYNFLORIX™ a été le premier vaccin pneumococcique introduit dans un programme de vaccination national en avril 2011 selon un schéma 2+1 (à 2 et 5 mois suivi d'une dose de rappel à 12 mois). Il n'y avait pas de vaccination contre le pneumocoque avant cette date. Son taux de couverture a atteint 95 % la première année.

1) Étude de Erlendsdóttir *et al.*, 2014 (36)

Une étude de cohorte a été réalisée dans l'objectif d'évaluer l'impact de l'introduction de SYNFLORIX™ dans le programme national de vaccination.

La surveillance de l'évolution de l'incidence des IIP a été réalisée à partir des systèmes de surveillance nationale et analysée par l'hôpital national universitaire.

L'incidence des IIP dans une cohorte pré-vaccinale (2008 - 2010) a été comparée à une cohorte vaccinale observée sur 3 ans (2011 – 2013).

Tableau 31. Nombre total d'IIP et incidence annuelle (pour 100 000 personnes-année) dans les différents groupes d'âge dans la période pré- et post vaccinale d'après Erlendsdóttir *et al.*, 2014 (36)

Groupes d'âge	IIP 2008 -2010	Incidence annuelle (pour 100 000 personnes-année)	IIP 2011 -2013	Incidence annuelle (pour 100 000 personnes-année)	<i>p value</i>
<2 ans	22	77	4	14	< 0,001
2- 65 ans	57	7	45	6	0,273 (NS)
> 65 ans	43	39	31	26	0,157 (NS)
Total	122	13	80	8	0,007

Les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution puisqu'ils ne sont publiés que sous forme d'*abstract*.

2) Étude de Sigurdsson *et al.*, 2015 (37)

Cette étude de cohorte rétrospective, menée en Islande, a comparé l'incidence annuelle des hospitalisations pour infection respiratoire chez les enfants de moins de 18 ans, trois ans avant (2008-2010) et trois après l'introduction de la vaccination (2011-2013), à partir d'une analyse rétrospective des dossiers d'hospitalisations de l'hôpital national universitaire pédiatrique.

Tous les dossiers d'hospitalisation - visites aux urgences ou hospitalisations - d'enfants avec un diagnostic de maladie respiratoire possiblement d'origine infectieuse ont été examinés.

Une comparaison des enfants nés en 2011 (cohorte éligible à la vaccination) vs. les enfants nés de 2008 à 2010 (cohorte non éligible à la vaccination) a également été réalisée. La période de suivi débutait à l'âge de 3 mois (âge d'injection de la première dose) jusqu'à l'âge de 2 ans.

Au total, 11 752 consultations hospitalières (correspondant à 7 158 patients) dont 643 admissions ont été répertoriées sur la période d'étude.

Tableau 32. Taux d'incidence annuelle des infections respiratoires pour 10 000 enfants par groupes d'âge, Islande d'après Sigurdsson *et al.*, 2015 (37)

Disease	Age Group (yr)	PrV IRR (n)	PoV IRR (n)	Children-years At Risk PrV/PoV	IRR (95% CI)	P Value
All RTI	<1	1724 (1642)	1948 (1779)	9522/9134	1.13 (1.02–1.24)	<0.05
	1 to <2	2322 (2101)	1967 (1844)	9049/9377	0.85 (0.78–0.92)	<0.001
	2 to <3	907 (788)	919 (876)	8688/9528	1.01 (0.90–1.15)	NS
	3 to <7	229 (744)	204 (715)	32,478/34,982	0.89 (0.75–1.06)	NS
	7 to <18	78 (689)	66 (574)	88,677/87,153	0.85 (0.72–1.00)	<0.05
All RTI excluding influenza	<1	1671 (1592)	1935 (1768)	9522/9134	1.16 (1.05–1.27)	<0.005
	1 to <2	2284 (2067)	1939 (1819)	9049/9377	0.85 (0.77–0.93)	<0.001
	2 to <3	828 (749)	926 (868)	8688/9528	1.12 (0.99–1.27)	<0.1 (NS)
	3 to <7	192 (672)	192 (670)	32,478/34,982	1.00 (0.85–1.16)	NS
	7 to <18	49 (591)	43 (524)	88,677/87,153	0.88 (0.74–1.05)	NS
Pneumonia	<1	245 (233)	172 (157)	9522/9134	0.70 (0.55–0.89)	<0.01
	1 to <2	596 (539)	460 (431)	9049/9377	0.77 (0.66–0.90)	<0.01
	2 to <3	358 (311)	388 (370)	8688/9528	1.09 (0.89–1.32)	NS
	3 to <7	93 (346)	91 (319)	32,478/34,982	0.98 (0.79–1.23)	NS
	7 to <18	39 (348)	32 (275)	88,677/87,153	0.80 (0.64–1.01)	0.06 (NS)
Acute bronchiolitis	<1	423 (403)	637 (582)	9522/9134	1.51 (1.28–1.77)	<0.001
	1 to <2	149 (135)	292 (274)	9049/9377	1.96 (1.56–2.47)	<0.001
	2 to <3	54 (47)	105 (100)	8688/9528	1.94 (1.60–2.90)	<0.001
	3 to <7	8 (25)	9 (31)	32,478/34,982	1.15 (0.66–2.00)	NS
	7 to <18	0 (3)	1 (13)	88,677/87,153	4.41 (1.23–15.75)	<0.02
AOM	<1	910 (867)	980 (895)	9522/9134	1.08 (0.94–1.23)	NS
	1 to <2	1426 (1290)	1058 (992)	9049/9377	0.74 (0.66–0.83)	<0.001
	2 to <3	371(322)	315 (300)	8688/9528	0.85 (0.70–1.03)	<0.1 (NS)
	3 to <7	60 (194)	63 (221)	32,478/34,982	1.06 (0.83–1.34)	NS
	7 to <18	8 (74)	10 (87)	88,677/87,153	1.19 (0.86–1.67)	NS

Influenza cases are included.

PrV indicates prevaccination, 2008–2010; PoV, postvaccination, 2011–2013; NS, nonsignificant; IRR, incidence rate ratio.

Chez les enfants de 1 à 2 ans, une réduction de 15 % [IC 95 % : 8–22] ($p < 0,0005$) des hospitalisations pour infection respiratoire passant de 2 322 à 1 967 pour 10 000 enfants-année a été constatée tandis qu'elle était de 15 % [IC 95 % : 0–28] ($p < 0,05$) chez les enfants de 7–18 ans. Pour les enfants dans la première année de vie, une augmentation de 13 % [IC 95 % : 2–24] ($p < 0,05$) a été constatée. Dans les autres groupes d'âge, il n'a pas été constaté de différence d'incidence de ces infections après l'introduction de la vaccination.

Pour les enfants âgés de moins de un an, une réduction de 30,0 % [IC 95 % : 11-45] du taux d'incidence des pneumonies toutes causes a été constatée trois ans après l'introduction de SYNFLORIX™ et de 23 % [IC 95 % : 10-34] chez les enfants de 1 à 2 ans. Cette réduction n'a pas été retrouvée dans les autres groupes d'âge.

Pour les enfants âgés de 1 à 2 ans, une réduction de 26,0 % [IC 95 % : 17,0-34,0] du taux d'incidence des OMA a été constatée trois ans après l'introduction de SYNFLORIX™. Cette réduction n'a pas été retrouvée dans les autres groupes d'âge.

En comparant les enfants nés en 2011 aux enfants nés de 2008 à 2010, une réduction statistiquement significative de 24 % [IC 95 % : 13-33] ($p < 0,0001$) des hospitalisations pour OMA toutes causes a été constatée passant de 1 198 à 915 hospitalisations pour 10 000 enfants-année.

Par ailleurs, une réduction de 23 % [IC 95 % : 5-36] ($p < 0,01$) des hospitalisations pour pneumonie toutes causes a également été observée.

3) Étude de Sigurdsson *et al.*, 2017 (38)

Cette étude de cohorte rétrospective, menée en Islande dans la capitale Reykjavik, a comparé l'acquisition du portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 4 ans éligibles à la vaccination (nés en 2011-2013 et prélevés en 2013-2015) à celle chez les enfants non éligibles à la vaccination (nés en 2005-2010 et prélevés en 2019-2012) (groupe 1). La même analyse a été

réalisée à partir d'échantillons d'enfants plus âgés (3,5 ans à 6,3 ans) non éligibles à la vaccination (groupe 2).

Après l'introduction de la vaccination, l'impact de la vaccination sur l'acquisition du portage des sérotypes vaccinaux était de 94 % [IC 95 % : 91 – 96 %] dans le groupe 1 ($p < 0,001$) avec une réduction de l'acquisition du portage pour chacun des sérotypes individuellement variant de 84 % à 100 %. L'impact de la vaccination contre l'acquisition du portage des sérotypes vaccinaux était de 56% [IC 95 % : 44 – 65 %] dans le groupe 2 ($p < 0,001$). L'impact sur le sérotype 6A et 19A était respectivement de 33 % [IC 95 % : -9 – 59 %] ($p = 0,1$) et de 29 % [IC 95 % : -31 – 61 %] dans le groupe 1 ($p = 0,27$). Il était pour ces mêmes sérotypes respectivement de 56 % [IC 95 % : 44 – 65] ($p = 0,01$) et de 33 % [IC 95 % : 7 – 51 %] ($p = 0,40$) dans le groupe 2.

Les auteurs notent également que l'impact direct sur l'acquisition du 19F (souche la plus résistante aux antibiotiques dans cette étude) est important (groupe 1 : 84 % [0,67 – 0,93], $p < 0,001$) mais qu'aucun impact indirect n'est noté (groupe 2 : -3 % [-0,65 -0,36], $p = 0,9$).

► Etudes d'effectiveness aux Pays-Bas

Aux Pays-Bas, SYNFLORIX™ a été introduit dans le programme de vaccination en mai 2011 en remplacement de VPC 7 introduit en juin 2006 mais selon un schéma à 3 doses (2, 3, 4 mois suivi d'une dose de rappel à 11 mois). Le taux de couverture vaccinale a été de 94 à 95 % depuis l'introduction du VPC 7.

1) Étude de Knol *et al.*, 2015 (39)

Cette étude visait à évaluer l'impact du *switch* du VPC 7 au VPC 10 sur l'incidence des IIP aux Pays-Bas.

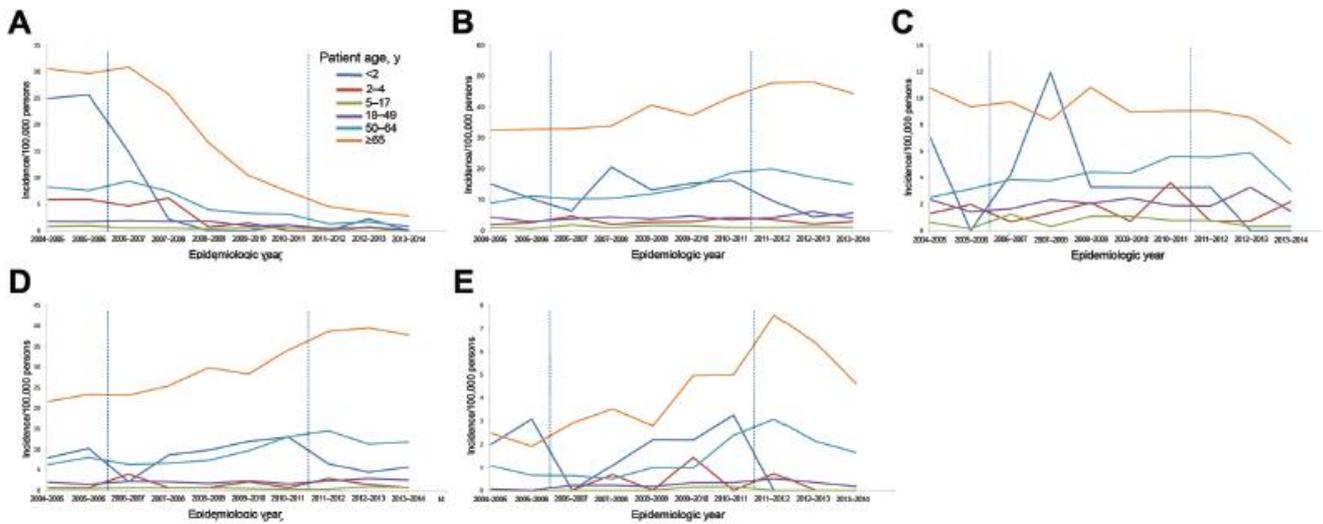
Les données du réseau sentinelle ont été utilisées. La couverture de ce réseau est estimée à 25 % de la population. Les incidences des IIP ont été calculées pour quatre périodes : la période pré-VPC 7 définie de juin 2004 à mai 2006, la période pré-VPC 10 définie de juin 2009 à mai 2011, la période à court terme post-VPC 10 définie de juin 2011 à mai 2013 et la période de 3 ans post-VPC 10 définie de juin 2013 à mai 2014.

L'analyse a été menée en comparant les taux d'incidence des IIP pour une population d'enfants éligibles au VPC 7 (enfants nés de mars 2008 à février 2011, de plus de 3 mois et avec un diagnostic d'IIP avant juin 2011) à une population éligible à la vaccination par VPC 10 (enfants nés de mars 2001 à février 2014, de plus de 3 mois et avec un diagnostic d'IIP avant juin 2014).

Au total, 6 292 cas d'IIP ont été identifiés à partir du réseau sentinelle durant la période de juin 2004 à mai 2014.

Sur la période 2009–2011, l'incidence globale des IIP a diminué de 57 % chez les enfants de moins de 2 ans, de 47 % chez les enfants de 2–4 ans, et de 22 % chez les plus de 65 ans. Il n'y a pas eu de diminution supplémentaire observée durant la période 2011–2014 pour les personnes de plus de 65 ans.

Graphique 12. Evolution de l'incidence des IIP par groupe d'âge et année épidémiologique (Juin–Mai), Pays-Bas d'après Knol *et al.*, 2015 (39)



A) sérotypes du VPC7, vaccin pneumococcique conjugué 7-valent; B) sérotypes non présents dans le VPC 7 C) VPC 10-7, sérotypes présents dans le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent VPC 10 D) sérotypes non présents dans le VPC 10 et E) sérotype 19A. Les lignes verticales correspondent à l'introduction du VPC 7 en juin 2006 et du VPC 10 en mai 2011. Les incidences sont fondées sur les données du réseau sentinelles et extrapolées au niveau national.

Tableau 33. Nombre de cas d'IIP et ratio d'incidence cumulée déterminé à partir du réseau sentinelles, Pays-Bas, juin 2011- mai 2013 d'après Knol *et al.*, 2015 (39)

Serotype and patient age group, y	No. cases				Comparison, CIR (95% CI)		
	Pre-PCV7, 2004–2006	Pre-PCV10, 2009–2011	Early post-PCV10, 2011–2013	3 years post-PCV10, 2013–2014	Pre-PCV10 vs. pre-PCV7	Early post-PCV10 vs. pre-PCV10	3 years post-PCV10 vs. early post-PCV10
All							
<2	75	30	15	5	0.43 (0.28–0.65)	0.51 (0.27–0.94)	0.69 (0.25–1.90)
2–4	25	12	9	4	0.53 (0.27–1.05)	0.75 (0.32–1.79)	0.89 (0.27–2.89)
5–17	22	23	17	8	1.04 (0.58–1.87)	0.75 (0.40–1.40)	0.95 (0.41–2.20)
18–49	197	184	201	73	0.96 (0.78–1.17)	1.10 (0.90–1.34)	0.73 (0.56–0.96)
50–64	273	326	341	134	1.09 (0.93–1.28)	1.03 (0.88–1.19)	0.78 (0.64–0.95)
≥65	717	622	703	338	0.78 (0.70–0.87)	1.06 (0.93–1.18)	0.91 (0.80–1.03)
Total	1,309	1,197	1,286	562	0.90 (0.83–0.97)	1.06 (0.98–1.15)	0.87 (0.79–0.96)
PCV7							
<2	50	1	2	0	0.02 (0.00–0.16)	2.03 (0.18–22.33)	NC
2–4	18	2	1	0	0.12 (0.03–0.53)	0.50 (0.05–5.55)	NC
5–17	11	6	2	1	0.54 (0.20–1.47)	0.34 (0.07–1.67)	1.01 (0.09–11.1)
18–49	63	35	17	2	0.57 (0.38–0.86)	0.49 (0.27–0.87)	0.24 (0.05–1.03)
50–64	120	53	25	7	0.40 (0.29–0.56)	0.46 (0.29–0.74)	0.56 (0.24–1.29)
≥65	344	112	54	20	0.29 (0.24–0.36)	0.45 (0.33–0.62)	0.70 (0.42–1.17)
Total	606	209	101	30	0.34 (0.29–0.40)	0.48 (0.38–0.61)	0.59 (0.39–0.89)
Non-PCV7							
<2	25	29	13	5	1.24 (0.73–2.12)	0.45 (0.24–0.87)	0.80 (0.28–2.23)
2–4	7	10	8	4	1.57 (0.60–4.13)	0.80 (0.32–2.04)	1.00 (0.30–3.32)
5–17	11	17	15	7	1.54 (0.72–3.30)	0.89 (0.44–1.78)	0.94 (0.38–2.31)
18–49	134	149	184	71	1.14 (0.90–1.44)	1.24 (1.00–1.54)	0.78 (0.59–1.02)
50–64	153	273	316	127	1.63 (1.34–1.99)	1.14 (0.97–1.33)	0.80 (0.65–0.98)
≥65	373	510	649	318	1.24 (1.08–1.41)	1.19 (1.06–1.34)	0.93 (0.81–1.06)
Total	703	988	1,185	532	1.38 (1.26–1.52)	1.19 (1.09–1.29)	0.89 (0.81–0.99)
PCV10–7							
<2	7	6	3	0	0.92 (0.31–2.73)	0.51 (0.13–2.02)	NC
2–4	5	6	2	3	1.32 (0.40–4.33)	0.34 (0.07–1.66)	3.00 (0.50–18.0)
5–17	5	12	7	2	2.40 (0.84–6.81)	0.59 (0.23–1.49)	0.58 (0.12–2.77)
18–49	69	78	91	26	1.16 (0.84–1.60)	1.18 (0.87–1.59)	0.58 (0.37–0.89)
50–64	43	83	97	26	1.77 (1.22–2.55)	1.15 (0.86–1.54)	0.53 (0.35–0.82)
≥65	115	114	119	47	0.90 (0.69–1.16)	0.98 (0.76–1.26)	0.75 (0.53–1.05)
Total	244	299	319	104	1.21 (1.02–1.43)	1.06 (0.90–1.24)	0.65 (0.52–0.81)
Non-PCV10							
<2	18	23	10	5	NA	0.44 (0.21–0.92)	1.03 (0.35–3.03)
2–4	2	4	6	1	NA	1.51 (0.43–5.35)	0.33 (0.04–2.77)
5–17	6	5	8	5	NA	1.61 (0.53–4.93)	1.26 (0.41–3.85)
18–49	65	71	93	45	NA	1.32 (0.97–1.80)	0.98 (0.68–1.39)
50–64	110	190	219	101	NA	1.13 (0.93–1.37)	0.92 (0.72–1.16)
≥65	258	396	530	271	NA	1.25 (1.10–1.43)	0.97 (0.84–1.12)
Total	459	689	866	428	NA	1.25 (1.13–1.38)	0.98 (0.88–1.11)
19A							
<2	5	5	0	0	1.07 (0.31–3.70)	0.00 (NC)	NC
2–4	0	2	1	0	NC	0.50 (0.05–5.55)	NC
5–17	0	2	0	0	NC	0.00 (NC)	NC
18–49	1	12	15	3	12.3 (1.60–94.6)	1.26 (0.59–2.69)	0.40 (0.12–1.39)
50–64	13	28	44	14	1.97 (1.02–3.81)	1.54 (0.96–2.48)	0.63 (0.35–1.15)
≥65	25	63	94	33	2.28 (1.43–3.62)	1.40 (1.02–1.92)	0.66 (0.45–0.99)
Total	44	112	154	50	2.50 (1.77–3.55)	1.36 (1.07–1.74)	0.65 (0.47–0.89)

*VPC7, vaccin pneumococcique conjugué 7-valent; VPC 10-7, sérotypes présents dans le VPC 10 mais pas dans le VPC7 (3 sérotypes additionnels); VPC 10, vaccin pneumococcique conjugué 10-valent; CIR, cumulative incidence ratio; NC, non calculé (effectif trop faible pour être informatif ou pertinent). NA, non applicable.

Le taux d'incidence des IIP de la cohorte éligible au VPC 10 était plus faible que celui de la cohorte éligible au VPC 7 pour les sérotypes 1, 5 et 7 F (ratio d'incidence IRR : 0,04 [IC 95 % : 0,01–0,27], pour les sérotypes inclus dans le VPC 7 (ratio d'incidence IRR : 0,38, [IC 95 % : 0,19 – 0,77], et pour les sérotypes non inclus dans le VPC 10 (ratio d'incidence IRR : 0,67 [IC 95 % : 0,46 – 0,99].

La diminution des IIP dues aux sérotypes 1, 5 et 7F était plus importante que pour les sérotypes non inclus dans le VPC 10 (p d'interaction = 0,005). Cependant, les ratios d'incidence IRR pour les IIP dues aux sérotypes apparentés et spécifiquement le sérotype 19A n'étaient pas différents des ratios d'incidence des IIP pour les sérotypes non vaccinaux (p d'interaction = 0,229/0,165).

Les auteurs concluent donc que la réduction des IIP dues au sérotype 19A observée après l'introduction du VPC 10 ne permet pas de tirer des conclusions sur la protection croisée du

SYNFLORIX™ contre les IIP dues au 19A d'autant qu'une baisse du portage du 19A était déjà constatée auparavant chez les nourrissons.

2) Étude de van Deursen *et al.*, 2017 (40)

Dans cette étude, l'objectif principal était d'évaluer l'impact direct et indirect de l'introduction du programme de vaccination des enfants par le vaccin pneumococcique conjugué 10-valent sur les hospitalisations pour cause de pneumonie acquise en communauté dans toutes les tranches d'âge de la population.

La méthode utilisée était une analyse des séries chronologiques fondée sur des données issues d'une base d'enregistrement médical national recensant les diagnostics principaux et secondaires de sorties d'hospitalisation pour 90 % des hôpitaux néerlandais. Toutefois, seuls les hôpitaux déclarant leurs données sur l'ensemble de la période d'étude (1999 à 2014) ont été considérés, représentant 38% du nombre total des hospitalisations.

Les incidences des hospitalisations ont été calculées pour deux périodes d'immunisation : la période pré-vaccinale définie de janvier 1999 à juin 2006 où la vaccination n'était pas disponible, et la période post-vaccinale définie de juillet 2006 à décembre 2014 où le programme de vaccination a été mis en œuvre pour atteindre un taux de couverture vaccinale par le schéma complet de 94 % l'année de l'introduction de la vaccination et resté stable les années suivantes. La couverture vaccinale par le VPP 23 chez les personnes à risque est estimée à 1 %.

L'analyse a été menée en comparant les ratios des taux d'incidence (pour 100 000) des hospitalisations pour pneumonie acquise en communauté observés après l'introduction du programme de vaccination à ceux issus du modèle de projection si la vaccination n'avait pas été introduite.

Les hospitalisations pour pneumonie acquise en communauté étaient définies comme une hospitalisation avec un diagnostic principal de sortie d'hospitalisation pour une pneumonie toutes causes ou une méningite, septicémie, emphyème comme diagnostic principal de sortie et une pneumonie en diagnostic secondaire (codes de la CIM-9 jusqu'en 2012, puis CIM-10).

Les classes d'âge suivantes ont été considérées : 0 - 6 mois, 6 mois - 1 an, 2 - 4 ans, 5 - 17 ans, 18 - 49 ans, 50 - 59 ans, 60 - 69 ans, 70 - 79 ans et les plus de 80 ans.

Chez les enfants de 0 à 6 mois, une diminution significative des taux d'incidence est constatée entre la période pré-vaccinale et la période post-vaccinale : le ratio des taux d'incidence est de 0,62 [IC 95 % : 0,41 – 0,96]. Chez les nourrissons de 6 mois - 1 an, le ratio des taux d'incidence est de 0,67 [IC 95 % : 0,50 – 0,90]. Chez les enfants de 2 - 4 ans, le ratio des taux d'incidence est de 0,78 [IC 95 % : 0,61 – 0,97].

Dans toutes les autres classes d'âge, les ratios des taux d'incidence n'atteignent pas la significativité (chez les 5 - 17 ans RR = 0,88 [IC 95 % : 0,63 – 1,23], chez les 18 – 49 ans RR = 0,92 [IC 95 % : 0,78 – 1,06], chez les 50 – 59 ans RR = 0,97 [IC 95 % : 0,84 – 1,11], chez les 60 - 69 ans RR = 0,97 [IC 95 % : 0,84 – 1,12], chez les 70 – 79 ans RR = 0,95 [IC 95 % : 0,83 – 1,07] et chez les plus de 80 ans RR = 0,95 [IC 95 % : 0,82 – 1,09]).

Les auteurs concluent que la réduction des hospitalisations est nette et significative chez les enfants jusqu'à 2 ans. Dans les classes d'âge au-delà, il n'est pas observé d'impact significatif de la vaccination.

► Études d'effectiveness en Suède

En Suède, la vaccination contre le pneumocoque a été inscrite au calendrier vaccinal des enfants en 2009 avec l'introduction de PREVENAR® selon un schéma 2+1 (une dose à 3, 5 mois et un rappel à 12 mois) sans rattrapage. Avant cette date, PREVENAR® était disponible dans certains

comtés depuis la fin de l'année 2007. En 2010, les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® ont remplacé le VPC 7 selon le même schéma à 3 doses.

1) Étude de Berglund *et al.*, 2014 (41)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de différents programmes de vaccination contre *S. pneumoniae* sur le taux d'hospitalisations pour pneumonie toutes causes confondues chez les enfants de moins de 2 ans en Suède entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2012.

Une analyse rétrospective des données agrégées d'hospitalisation (entrée et sortie) a été conduite à partir du registre national des hospitalisations. Les taux d'hospitalisations avec un diagnostic d'admission pour pneumonie toutes causes confondues (code CIM-10 J12 à J18, sans confirmation radiologique) ont été comparés en fonction des périodes d'implémentation des programmes vaccinaux dans les différents comtés (pré-VPC 7, VPC 7, VPC 7 puis VPC 10 ou VPC 7 puis VPC 13) à partir d'un modèle additif de séries chronologiques. La couverture vaccinale à 3 doses des nourrissons nés en 2010 était estimée à 97,6 % (96,4 % - 98,6 % selon les comtés).

En 2012, 15/21 comtés ont implémenté le VPC 10 et les 6 autres le VPC 13, ces derniers correspondant à 51 % de la population.

Un total de 37 553 hospitalisations pour pneumonie toutes causes parmi 6 013 445 personnes-année a été identifié chez des enfants de moins de 2 ans durant la période d'étude.

Le taux d'incidence des hospitalisations pour pneumonie toutes causes confondues a été de 655 (619 - 691) pour 100 000 personnes-année en période pré-vaccinale, de 504 (414 - 595) pendant la période VPC 7, de 520 (440 - 599) pendant la période suivante post-VPC 7 dans les comtés ayant implémenté VPC 10 à la suite de VPC 7 et de 413 (258 - 468) dans les comtés ayant implémenté VPC 13 à la suite de VPC 7.

Durant la période VPC 7, l'impact du VPC 7 a été le même dans les comtés qui ont ensuite introduit le VPC 10 et le VPC 13 ($p=0,233$).

Le taux d'incidence des hospitalisations dans les comtés qui ont ensuite introduit le VPC 10 était de 584 pour 100 000 personnes-année durant la période pré-VPC 7 et a diminué à 480 pour 100 000 personnes-année après l'introduction du VPC 7, après un suivi médian de 14 mois. Dans les comtés qui ont ensuite introduit le VPC 13, ce taux était de 724 pour 100 000 personnes-année durant la période pré-VPC 7 et a diminué à 576 pour 100 000 personnes-année après l'introduction du VPC 7. La durée du programme de vaccination a été cependant très courte avec le VPC 7 pour en observer son impact global.

Par comparaison avec la période pré-VPC 7, une réduction des hospitalisations pour pneumonie toutes causes de 23 % (RR = 0,77, [IC 95 % : 0,63 ; 0,93]) a été constatée après l'introduction du VPC 7.

Par comparaison avec la période VPC 7, une réduction supplémentaire des hospitalisations pour pneumonie toutes causes de 18 % (RR ajusté = 0,82, IC 95 % [0,66 ; 1,01]) a été constatée dans les comtés après l'introduction du VPC 13 alors qu'aucune réduction supplémentaire n'a été observée dans les comtés après l'introduction du VPC 10 (RR ajusté = 1,03, IC 95 % [0,82 ; 1,30]) après un suivi médian de 34 mois pour le VPC 10 et de 36 mois pour le VPC 13 - selon un modèle de régression après ajustement sur la saisonnalité, l'année calendaire et les comtés.

En comparant les comtés selon l'implémentation des programmes avec l'un ou l'autre des vaccins conjugués 10 ou 13-valent, une réduction statistiquement significative des hospitalisations pour pneumonie toutes causes de 21 % (RR ajusté = 0,79, IC 95 % [0,66 ; 0,96]) a été observée dans les comtés ayant implémenté le VPC 13 par rapport à ceux ayant implémenté le VPC 10.

Les auteurs concluent, en se fondant sur les sérotypes les plus impliqués dans les IIP en Suède, que les sérotypes 3 et 19A constituent une part substantielle du fardeau des IIP, et que si ces

sérotypes jouaient le même rôle pour les pneumonies, alors ceci pourrait expliquer les différences entre le VPC 10 et le VPC 13 sur les hospitalisations pour pneumonie toutes causes.

2) Etude de Naucler *et al.*, 2017 (42)

L'objectif de cette étude était de comparer l'impact des vaccins conjugués 10 et 13-valents en termes d'incidence des IIP (selon les sérotypes) en Suède pendant deux périodes pré-vaccinale (pré-VPC 7, soit 2007 ou pré-VPC 10 ou 13, soit 2007 à 2009) par rapport à la période de vaccination par ces vaccins (post-VPC 10 ou 13, soit 2013-2016) selon l'implémentation du VPC 10 ou du VPC 13 dans chacun des comtés.

Un total de 16 992 IIP a été déclaré entre 2005 et 2016 en Suède dont 635 (3,7 %) concernaient les enfants de moins de 5 ans, 6 893 (40,6 %) les personnes de 5 à 64 ans, et 9 464 (55,7 %) les personnes de plus de 65 ans. Un total de 14 186 IIP a été déclaré entre 2007 et 2016 parmi lesquelles 13 468 (94, 9 %) ont fait l'objet d'un sérotypage et 12 235 (86,2 %) d'une analyse de sensibilité aux antibiotiques.

Effet global du programme de vaccination

L'incidence globale des IIP était de 15,5 pour 100 000 personnes en 2005, 15,9 pour 100 000 en 2007 puis elle a ensuite augmenté à 19,6 pour 100 000 en 2008, puis a diminué à 11,8 pour 100 000 en 2014 et a augmenté de nouveau légèrement à 13,4 pour 100 000 en 2016.

Chez les enfants de moins de 5 ans, l'incidence des IIP est passée de 13,9 pour 100 000 personnes en 2007 à 13,0 pour 100 000 en 2007-2009 et à 5,1 pour 100 000 en 2013-2016.

Chez les 5-64 ans, l'incidence des IIP est passée de 9,2 pour 100 000 personnes en 2007 à 9,9 pour 100 000 en 2007-2009 et à 6,1 pour 100 000 en 2013-2016.

Chez les plus de 65 ans, l'incidence des IIP est passée de 45,9 pour 100 000 personnes en 2007 à 51,5 pour 100 000 en 2007-2009 et à 41,1 pour 100 000 en 2013-2016. L'incidence des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux a augmenté de 9,8 pour 100 000 personnes en 2007 à 12,8 pour 100 000 en 2007-2009 et à 27,1 pour 100 000 en 2013-2016. La part des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux était de 65,9 % en 2013-2016 et s'est élevée à 71,7 % pour l'année 2016 (avec les sérotypes prédominants suivants : 22F, 9N, 8, 12F, 6C, 15A, 24F, 11A, 10A 23B et 33F par ordre descendant).

L'incidence des IIP dues aux sérotypes 1, 5 et 7F inclus dans le VPC 10 et VPC 13 a diminué après l'introduction de ces vaccins dans toutes les classes d'âge. Concernant les IIP dues aux sérotypes 3, 6A et 19A seulement inclus dans le VPC 13, une réduction de l'incidence des IIP dues au sérotype 6A est observée alors qu'une augmentation globale, mais variant en fonction du vaccin utilisé, est constatée.

Comparaison de l'impact des programmes de vaccination dans les comtés ayant implémenté le VPC 10 et ceux ayant implémenté le VPC 13

La réduction globale des taux d'incidence annuelle des IIP après introduction des vaccins (2013-2016) comparés à avant l'introduction de ces deux vaccins (2007-2009) n'a pas été statiquement différente entre les comtés utilisant le VPC 10 et ceux utilisant le VPC 13 (comparaison des ratios RR ajusté sur l'âge = 0,94 IC 95 % [0,85 – 1,05], p=0,29).

Une réduction similaire des IIP dues à 3 sérotypes additionnels contenus dans les 2 vaccins (1, 5 et 7F) a été constatée dans les comtés utilisant l'un ou l'autre vaccin (comparaison des ratios RR ajusté sur l'âge = 0,81 IC 95 % [0,54 – 1,22]).

Pour les sérotypes 3, 6A et 19A inclus uniquement dans le VPC 13, seule une réduction significative des IIP dues au sérotype 6A a été constatée dans les comtés quel que soit le vaccin utilisé. Au

contraire, l'incidence annuelle des IIP dues au sérotype 19A a significativement augmenté dans les comtés ayant implémenté le VPC 10 par rapport à ceux ayant implémenté le VPC 13 (RR ajusté sur l'âge = 1,78 IC95 % [1,59 - 1,88]). L'incidence des IIP dues au sérotype 19A a en effet été augmentée d'un facteur 7 entre 2007 et 2013-2016 dans les comtés utilisant le VPC 10 alors qu'elle est restée stable dans les comtés utilisant le VPC 13. Il n'y pas eu de réduction de l'incidence des IIP dues aux sérotypes 3 quel que soit le vaccin utilisé.

Une augmentation de l'incidence annuelle des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux a été constatée dans tous les groupes d'âge dans les comtés utilisant le VPC 10 et le VPC 13. Cette augmentation a été particulièrement marquée et statistiquement significative chez les plus de 65 ans : augmentation de 11,8 et de 14,4 pour 100 000 personnes dans les comtés utilisant le VPC 10 ou le VPC 13 respectivement entre la période 2007-2009 et 2013-2016. Une augmentation moindre a été également observée dans la classe d'âge des 5 à 64 ans.

► Synthèse des études d'effectiveness disponibles

Tableau 34. Tableau récapitulatif des études observationnelles disponibles sur le VPC 10

Auteurs	Méthodologie	Pays	Critères	Groupes d'âge	Période d'étude	Résultats d'efficacité vaccinale ou pourcentage de réduction [IC 95 %]
Infections invasives à pneumocoque						
Jokinen <i>et al.</i> , 2015 (20)	Etude écologique avant-après	Finlande	IIP	Enfants < 5 ans	Pré : 2004-2008 Post : 2011-2013	Sérotypes vaccinaux : 92 % [86-95] Sérotype 19A : 62 % [20, 85]
De Wals <i>et al.</i> , 2014 (23)	Etude écologique avant-après	Québec, Canada	IIP (tous sérotypes)	Population : 0-5 ans 5-20 ans 20-60 ans 60-80 ans > 80 ans	Pré : 2007-2009 Post : 2010-2011	Réduction de 25 % (RR = 0,75, p<0,01) Augmentation de 23 % (RR = 1,23, p = 0,16) Augmentation de 9 % (RR = 1,09, p = 0,09) Augmentation de 4 % (RR = 1,04, p = 0,43) Augmentation de 3 % (RR = 1,03, p = 0,71)
Deceuninck <i>et al.</i> , 2015 (24)	Etude cas-témoins	Québec, Canada	IIP	Enfants < 2 ans	2005-2013	Sérotypes vaccinaux : 97 % [84-99] Sérotype 19A : 71 [24, 89]
Domingues <i>et al.</i> , 2014 (25)	Etude cas-témoins	Brésil	IIP	Enfants < 5 ans	2010- 2012	Sérotypes vaccinaux : 84 % [66-92] Sérotype 19A : 82 % [11-96]
Verani <i>et al.</i> , 2015 (26)	Etude de cohorte indirecte (méthode de Broome)	Brésil	IIP	Enfants < 5 ans	2010-2012	Sérotypes vaccinaux : 74 % [42-88] Sérotype 19A : 63 % [-17 - 89]
Grando <i>et al.</i> , 2015 (28)	Etude écologique avant-après	Brésil	Méningites à pneumocoques	Enfants < 2 ans	Pré : 2007-2009 Post : 2011-2012	Réduction de 50 %
Andrade <i>et al.</i> , 2016 (29)	Etude écologique Séries chronologiques	Brésil	IIP (tous sérotypes)	Enfants < 2 ans 2-4 ans 5-9 ans 10-17 ans 18-39 ans 40-64 ans > 65 ans	Pré : 2008-2009 Post : 2011-2013	Réduction de 44 % Augmentation de 15 % Réduction de 5 % Augmentation de 6 % Augmentation de 19 % Augmentation de 53 % Augmentation de 79 %
Naucler <i>et al.</i> , 2017 (42)	Etude écologique avant-après	Suède	IIP	Population Enfants < 5 ans 5-64 ans > 65 ans	Pré : 2007-2009 Post : 2013-2016	Tous sérotypes Réduction de 62 % Réduction de 38 % Réduction de 20 % Sérotype 19A: incidence multipliée par 8 (RR 1,78 [1,59 - 1,88])

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Auteurs	Méthodologie	Pays	Critères	Groupes d'âge	Période d'étude	Résultats d'efficacité vaccinale ou pourcentage de réduction [IC 95 %]
Knol <i>et al.</i> , 2015 (39)	Etude écologique avant-après	Pays-Bas	IIP (tous sérotypes)	Enfants < 2 ans 2-4 ans 5-17 ans 18-49 ans 50-64 ans > 65 ans	Pré : 2011 - 2013 Post : 2013 -2014	Réduction de 31 % Réduction de 11 % Réduction de 5 % Augmentation de 27 % Augmentation de 22 % Augmentation de 9 %
Savulescu <i>et al.</i> , 2017 (33)	Etude écologique avant-après	Europe	IIP	Enfants < 5 ans	Pré : VPC 7 Post : 4 ans après VPC 10	Tous sérotypes : réduction de 47 % Sérotypes vaccinaux du VPC 7 : réduction de 84 % Sérotypes 1, 5, et 7F: réduction de 83 % Sérotypes 3, 6A et 19A : réduction de 59 %
Pneumonies						
Palmu <i>et al.</i> , 2017 (21)	Etude écologique rétrospective avant-après	Finlande	Hospitalisation pour pneumonie	Enfants < 5 ans	Pré : 2004-2008 Post : 2011-2013	Réduction de 18 %
Scotta <i>et al.</i> , 2014 (27)	Etude écologique avant-après	Brésil	Pneumonies	Enfants < 4 ans	Pré : 2002-2009 Post : 2011-2012	Réduction de 12,7 %
Diaz <i>et al.</i> , 2016 (31)	Etude cas-témoins	Chili	Hospitalisation pour pneumonie	Enfants < 1 an	2010-2011	Réduction de 11 %
Suarez <i>et al.</i> , 2016 (32)	Etude écologique par séries chronologiques	Pérou	Hospitalisation pour pneumonie Consultations pour pneumonie acquise en communauté	Enfants < 1 an	Pré : 2006 -2008 Post : 2011-2013	Réduction de 18 % Réduction de 19 %
Sigurdsson <i>et al.</i> , 2015 (37)	Cohorte rétrospective	Islande	Hospitalisation pour pneumonie	Enfants < 1 an: Enfants 1-2 ans Enfants 2-3 ans Enfants 3-7 ans Enfants 7-18 ans	Pré : 2008-2010 Post : 2011-2013	Réduction de 30 % Réduction de 23 % Augmentation de 9 % (NS) Réduction de 2 % (NS) Réduction de 20 % (NS)

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Auteurs	Méthodologie	Pays	Critères	Groupes d'âge	Période d'étude	Résultats d'efficacité vaccinale ou pourcentage de réduction [IC 95 %]
Berglund <i>et al.</i> , 2014 (41)	Etude écologique avant-après	Suède	Hospitalisation pour pneumonie	Enfants < 2 ans	VPC 7 : 2007-2009 VPC 10 : 2010-2012	Augmentation de 3 % par rapport au VPC 7 (RR = 1,03 [0,82 - 0,93])
Andrade <i>et al.</i> , 2017 (30)	Etude écologique par séries chronologiques	Brésil	Hospitalisation pour pneumonie	<12 mois 12-24 mois 2-4 ans 5-9 ans 10-17 ans 18-39 ans 40-49 ans 50-64 ans ≥ 65 ans	Pré : 2005-2009 Post : 2011-2015	Pourcentage de variation relative : -26,5 % [-35,5 ; -17,5] -17,4 % [-25,8 ; -8,9] -21,5 % [-29,8 ; -13,2] -16,8 % [-25,1 ; -8,4] -27,1 % [-34,1 ; -20,2] -17,3 % [-22,8 ; -11,7] -11,1 % [-16,2 ; -6,0] -3,0 % [-7,4 ; 1,5] (NS) 15,2 % [11,0 ; 19,4]
Okasha <i>et al.</i> , 2017 (22)	Etude écologique par séries chronologiques	Finlande	Hospitalisation pour pneumonie	18-49 ans 50-64 ans ≥ 65 ans	Pré : 2004-2010 Post : 2011-2015	Réduction de 26,9 % Réduction de 28,8 % Réduction de 6,7 %
Van Deursen <i>et al.</i> , 2017 (40)	Etude écologique par séries chronologiques	Pays-Bas	Hospitalisation pour pneumonie	0-6 mois 6 mois-1 an 2-4 ans 5-17 ans 18-49 ans 50-59 ans 60-69 ans 70-79 ans ≥ 80 ans	Pré : 1999-2006 Post : 2006-2014	Réduction de 38 % (RR = 0,62 [0,41 – 0,96]) Réduction de 33 % (RR = 0,67 [0,50 – 0,90]) Réduction de 22 % (RR = 0,78 [0,61 – 0,97]) Réduction de 12 % (RR = 0,88 [0,63 – 1,23]) (NS) Pas de réduction (RR = 0,92 [0,78 – 1,06]) (NS) Pas de réduction (RR = 0,97 [0,84 – 1,11]) (NS) Pas de réduction (RR = 0,97 [0,84 – 1,12]) (NS) Pas de réduction (RR = 0,95 [0,83 – 1,07]) (NS) Pas de réduction (RR = 0,95 [0,82 – 1,09]) (NS).
Otitis moyennes aiguës						
Suarez <i>et al.</i> , 2016 (32)	Etude écologique par séries chronologiques	Pérou	Consultation pour OMA	Enfants < 1 an	Pré : 2006-2008 Post : 2011-2013	Réduction de 26 %
Sigurðsson <i>et al.</i> , 2015 (37)	Cohorte rétrospective	Islande	Hospitalisation pour OMA	Enfants < 1 an Enfants 1-2 ans Enfants 2-3 ans Enfants 3-7 ans Enfants 7-18 ans	Pré : 2008-2010 Post : 2011-2013	Augmentation de 8 % (NS) Réduction de 26 % Réduction de 15 % (NS) Réduction de 6 % (NS) Augmentation de 19 % (NS)

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Auteurs	Méthodologie	Pays	Critères	Groupes d'âge	Période d'étude	Résultats d'efficacité vaccinale ou pourcentage de réduction [IC 95 %]
Décès						
Grando <i>et al.</i> , 2015 (28)	Etude écologique avant-après	Brésil	Décès par méningites à pneumocoques	Enfants < 2 ans	Pré : 2007-2009 Post : 2011-2012	Réduction de 69 %
Diaz <i>et al.</i> , 2016 (31)	Etude cas-témoins	Chili	Décès par pneumonie bactérienne Décès toutes causes	Enfants < 1 an	2010-2011	Réduction de 72 % Réduction de 35 %
Suarez <i>et al.</i> , 2016 (32)	Etude écologique par séries chronologiques	Pérou	Décès par pneumonie	Enfants < 1 an	Pré : 2006-2008 Post : 2011-2013	Réduction de 35 %

En synthèse

De nombreuses études d'*effectiveness* et d'impact ont été identifiées dans les pays ayant introduit le VPC 10.

Ces études observationnelles portant essentiellement sur les enfants de moins de 5 ans mettent en évidence :

- une efficacité clinique importante du vaccin SYNFLORIX™ sur les IIP dues aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans dans l'ensemble des études menées dans les pays ayant introduit le VPC 10 (variant de 72,8 % à 92 %) (20, 24-26, 29) ;
- une **efficacité clinique sur les IIP dues au sérotype 19A (variant de 62 % à 82 %), contrairement au sérotype 6A, avec cependant une faible précision de l'estimation (larges intervalles de confiance), en raison du peu de cas survenus dans chacune des études** (20, 24-26) ;
- une efficacité clinique du vaccin SYNFLORIX™ (variant de 12 % à 18 % en fonction des classes d'âge) constatée dans quelques études sur les hospitalisations pour pneumonies ou pneumonies toutes causes chez les enfants de moins de 5 ans (21, 27, 32, 37, 41) ;
- le peu de données disponibles sur la réduction de la mortalité associée (28, 31, 32).

Toutefois, les résultats de ces études de nature observationnelle, sont à interpréter avec précaution compte tenu de leur méthodologie (études écologiques, études de séries temporelles, études cas/témoins) et en l'absence de randomisation.

Seules certaines de ces études portent en effet sur des données individuelles et de nombreuses études sont des études écologiques de type avant-après soumises à de nombreux biais de confusion difficilement pris en compte comme les changements séculaires d'épidémiologie des pneumocoques ou encore les changements d'organisation des soins concomitants à la vaccination.

Par ailleurs, certaines études ont des durées d'évaluation plus ou moins longues après l'introduction de la vaccination et seules certaines présentent les taux de couverture vaccinale des enfants.

Enfin, la plupart de ces études d'*effectiveness* portent sur les enfants vaccinés de moins de 5 ans.

Seules quelques études permettent d'apprécier l'impact direct et indirect du programme de vaccination mis en place, en particulier au sein des tranches d'âge les plus âgées et pour lesquelles le fardeau des IIP est désormais le plus important ce qui souligne la nécessité de considérer également les données de surveillance épidémiologique dans ces pays (cf. 3.3).

Parmi les quelques études disponibles chez les individus de plus de 5 ans ou à l'échelle de la population globale (impact du programme vaccinal), **l'efficacité clinique du vaccin SYNFLORIX™ sur les IIP (effet indirect de la vaccination) apparaît plus contrastée avec des différences marquées dans les différentes catégories d'âge** (29, 39, 42), Savulescu *et al.* (données non publiées). En particulier, les comparaisons qui ont pu être menées dans les pays ayant fait le choix du VPC 13 et/ou du VPC 10, indiquent une **efficacité moindre du VPC 10 sur les IIP dues aux sérotypes apparentés, et en particulier sur le sérotype 19A, par rapport au VPC 13** suggérant une efficacité moindre du vaccin SYNFLORIX™ sur l'acquisition du portage rhinopharyngé (42), Savulescu *et al.* (données non publiées).

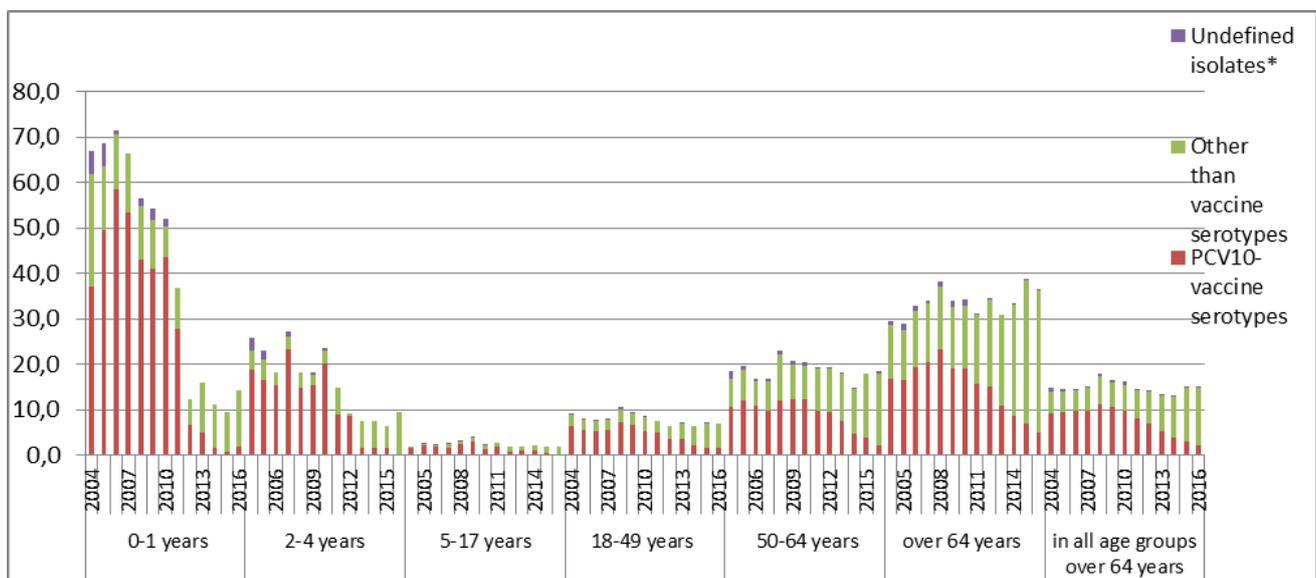
3.3 Données de surveillance épidémiologique

Les données de surveillance épidémiologique des différents pays ayant introduit le SYNFLORIX™, disponibles en accès libre, sont également décrites dans cette section.

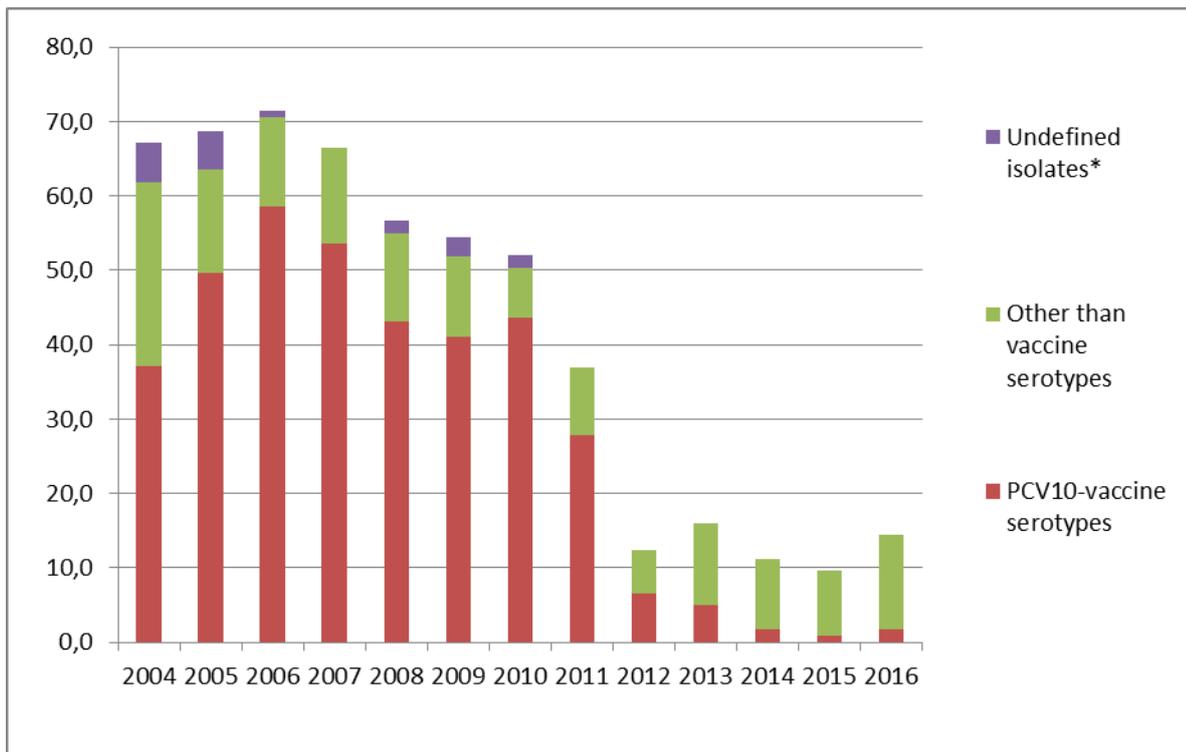
3.3.1 Finlande

Les données actualisées du suivi du programme vaccinal finlandais sont disponibles à l'adresse <https://www.thl.fi/en/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland> (43) et ont été détaillées ci-après.

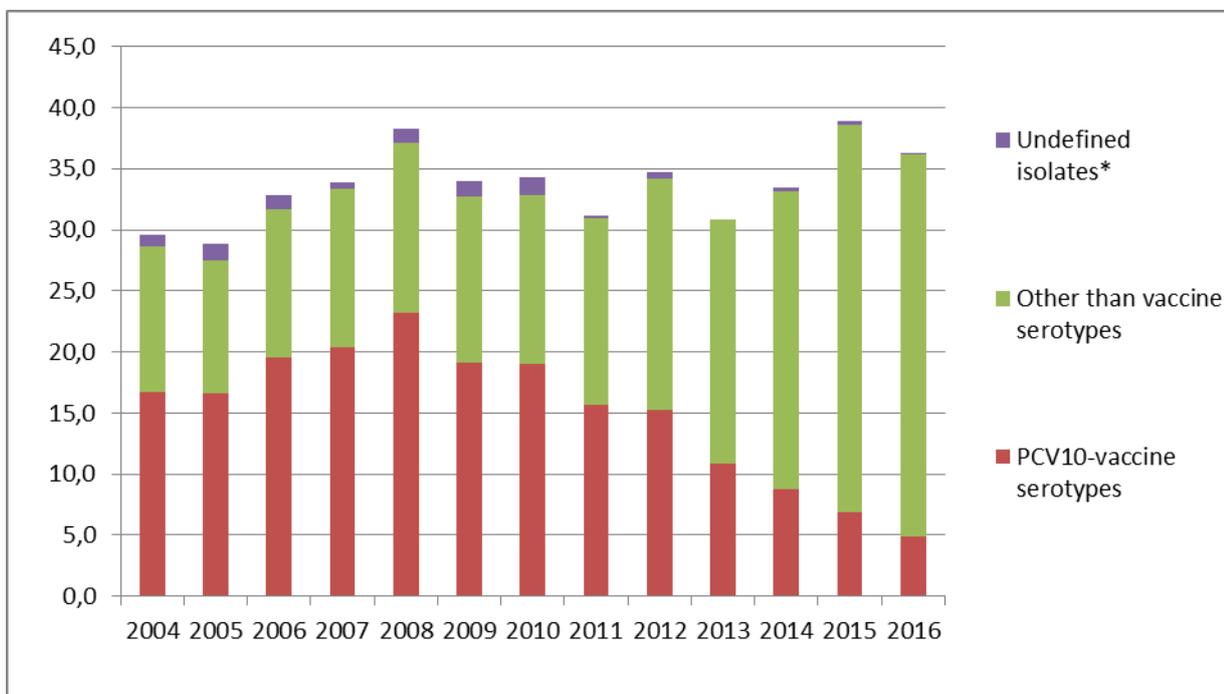
Graphique 13. Evolution de l'incidence des IIP (personnes-année) en Finlande de 2004 à 2016 par classe d'âge (exploitation HAS des données sources publiées)



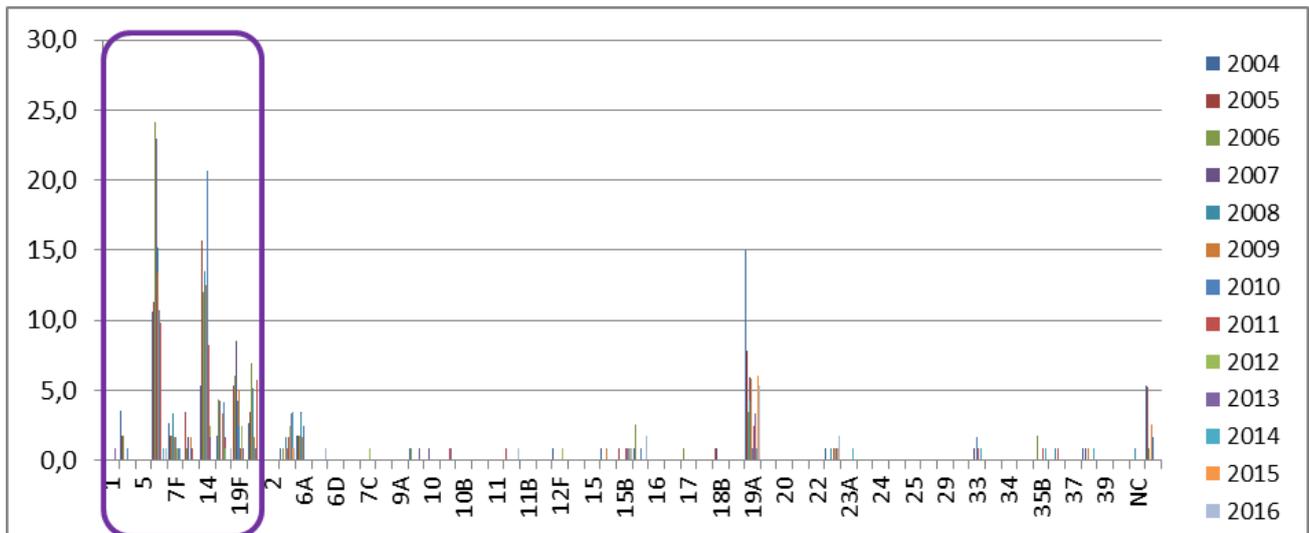
Graphique 14. Evolution de l'incidence des IIP (personnes-année) chez les moins de 24 mois en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées).



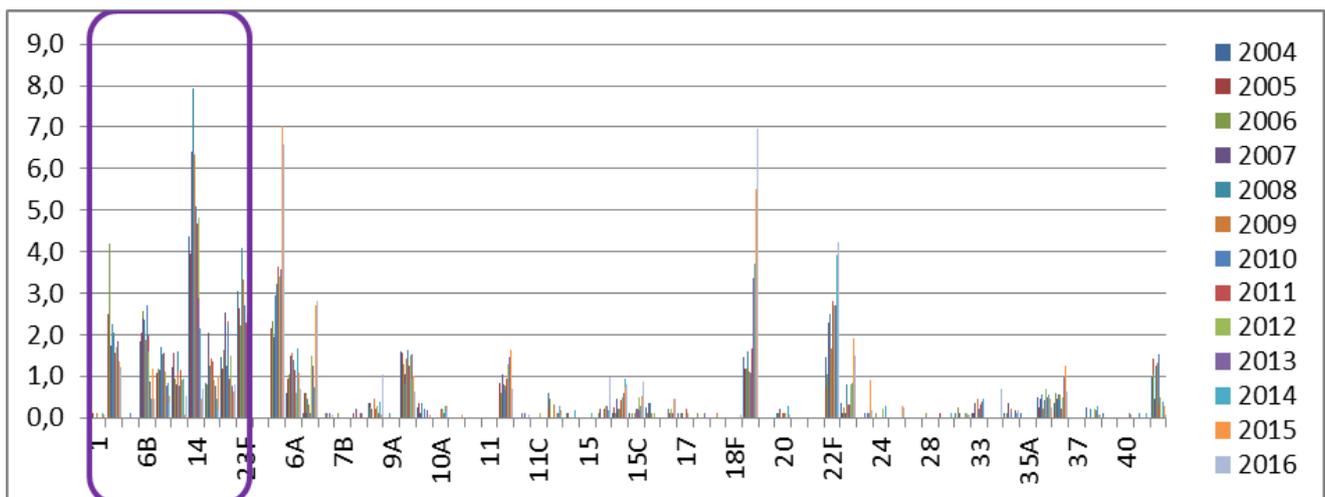
Graphique 15. Evolution de l'incidence des IIP (personnes-année) chez les plus de 65 ans en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées).



Graphique 16. Evolution de l'incidence des IIP (personnes-année) chez les moins de 24 mois par sérotype en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées)



Graphique 17. Evolution de l'incidence des IIP (personnes-année) chez les plus de 65 ans par sérotype en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées)



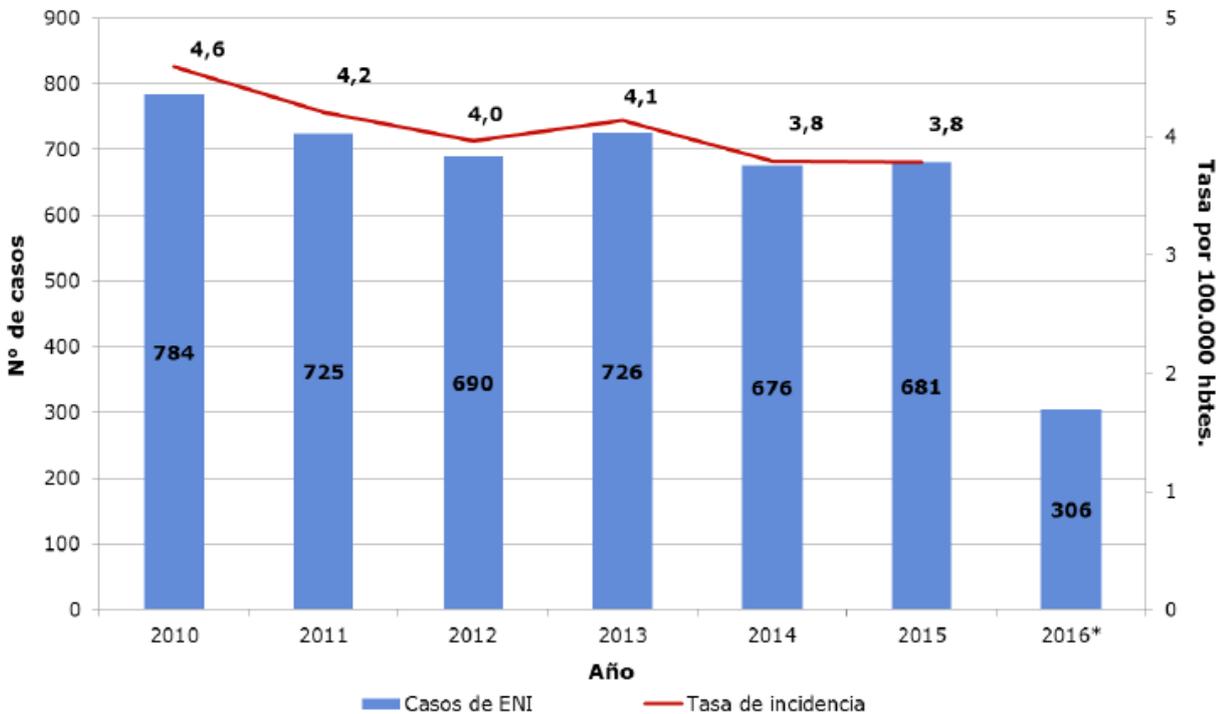
3.3.2 Chili

Le VPC 10 a été introduit en 2011 dans le programme national de vaccination selon un schéma à 3 +1 (2-4-6 mois et un rappel à 12 mois) puis en 2012 selon un schéma 2+1 (2-4 mois puis rappel à 12 mois).

Le rapport du centre national de référence (CNR) des pneumocoques de 2010-2016 est disponible sur : http://www.ispch.cl/sites/default/files/BoletinPneumo-27092016C_0.pdf (44).

Les principales données sont décrites ci-après :

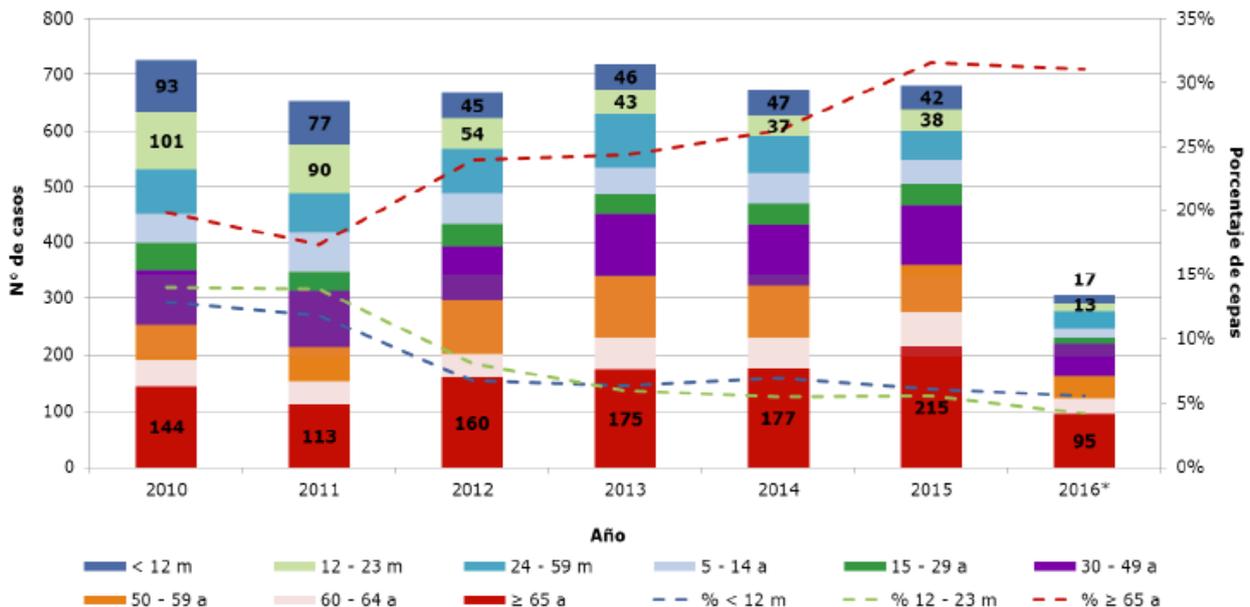
Graphique 18. Évolution de l'incidence des cas confirmés d'IIP au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016 (44)



* Datos hasta Junio de 2016.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana, Departamento de Laboratorio Biomédico, ISP.

Graphique 19. Evolution de l'incidence des cas confirmés d'IIP par classe d'âge au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016 (44)



* Datos hasta Junio de 2016.

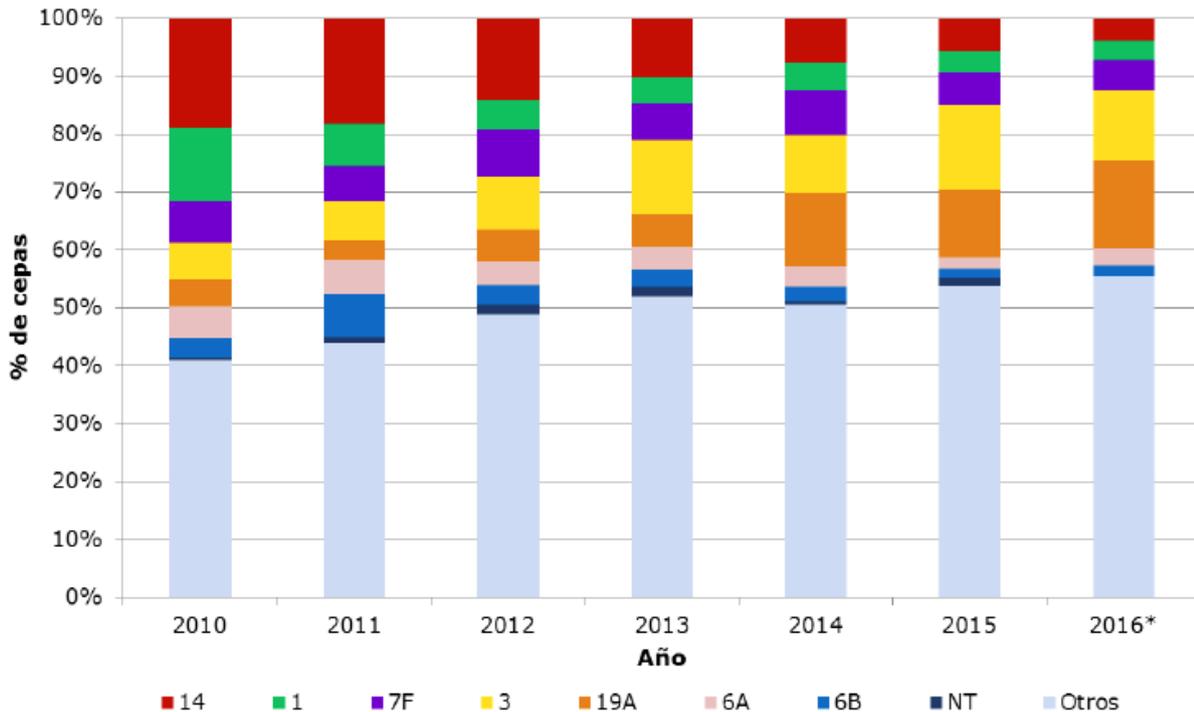
Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana, Departamento de Laboratorio Biomédico, ISP.

Dans le groupe des plus de 65 ans, le nombre de cas d'IIP a augmenté de 49,3 % entre l'année 2010 et l'année 2015. Au cours de l'année 2015, a été observé le nombre de cas le plus important constaté dans cette tranche d'âge (cf. graphique 19) avec un taux d'incidence d'IIP confirmées en laboratoire de 11,6 cas pour 100 000 adultes de plus de 65 ans.

Distribution sérotypique de *Streptococcus pneumoniae*

Sur le nombre total de cas confirmés sur la période d'étude (n=4 490), les sérotypes les plus prévalents furent le 14, le 3 et le 19A, avec 12,1 % (542/4 490), 10 % (447/4 490) et 7,7 % (344/4 490) respectivement. Les suivants les sérotypes 7F, 1 et 6A avec des pourcentages moindres.

Graphique 20. Distribution des sérotypes les plus fréquents par année au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016 (44)

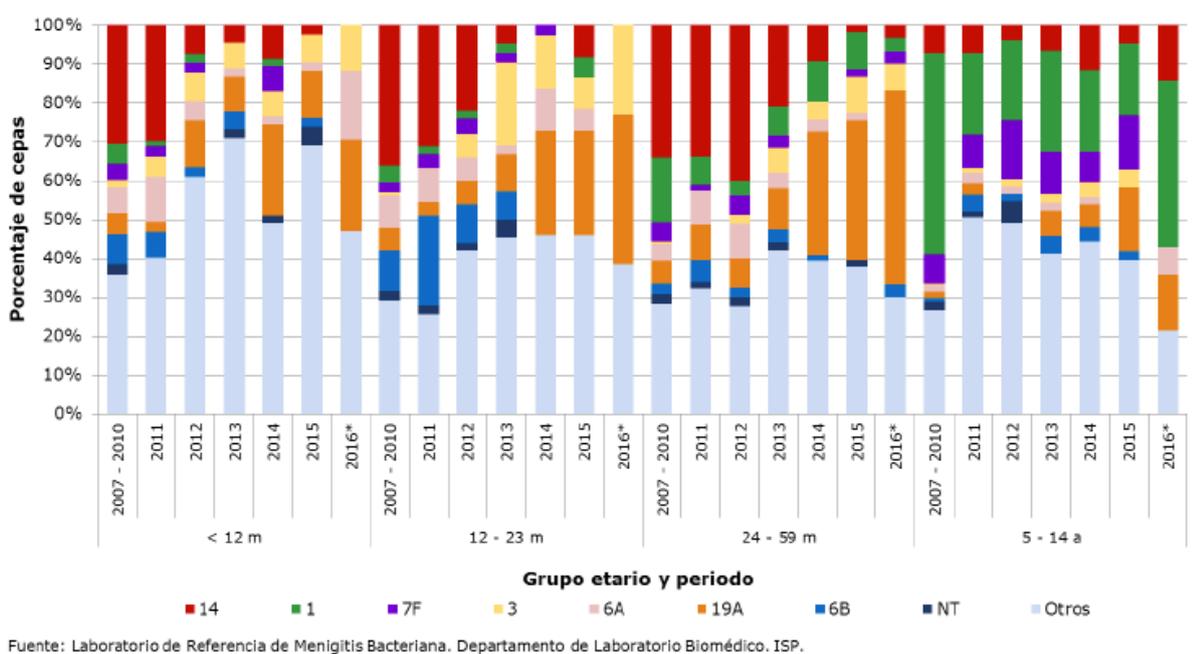


Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Il est observé que dans les années 2010, 2011 et 2012 prédominait le sérotype 14 par rapport aux autres sérotypes, alors que dans les années 2013 et 2015 le sérotype 3 était le plus fréquent et en 2014 le sérotype 19A. En 2016, est observée une prédominance des sérotypes 19A et 3.

En comparaison à la distribution des sérotypes de cas confirmés de *S. pneumoniae* avant l'introduction de la vaccination, est observée une réduction des cas correspondant au sérotype 1 entre les années 2010 et 2015 (de 13 % à 4 %) et une diminution des cas correspondant au sérotype 14 (de 19 % à 6 %) dans la même période analysée. Entre 2010 et 2015, est également observée une augmentation du pourcentage de cas de *S. pneumoniae* confirmés avec le sérotype 3, de 6 % à 14 % et du sérotype 19A de 5 % à 12 %.

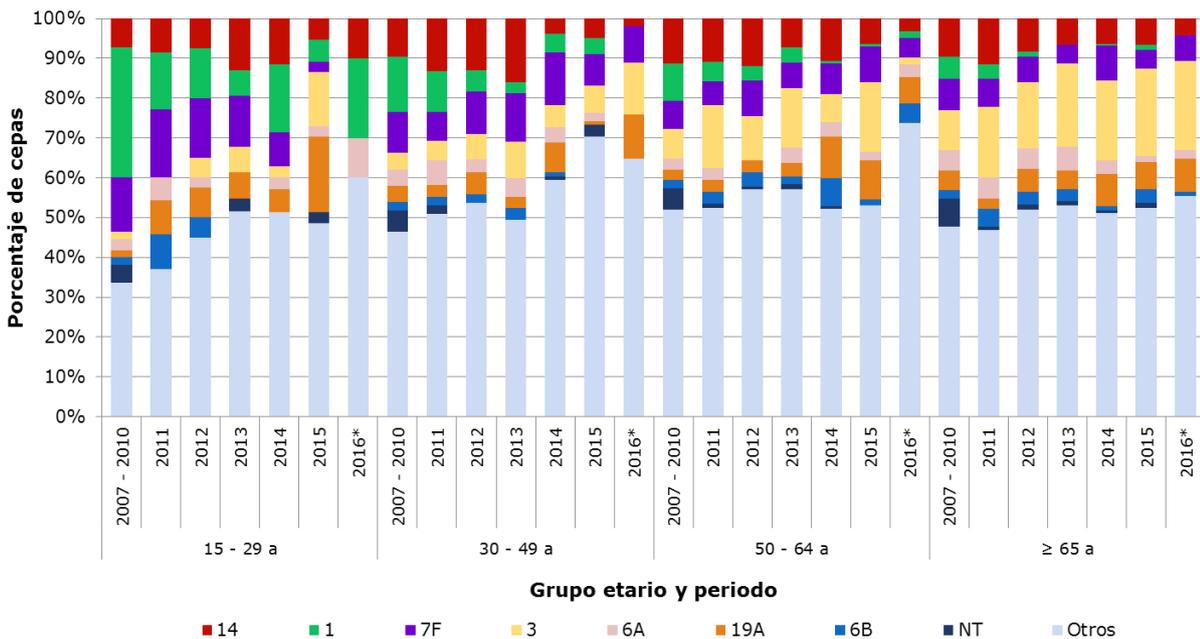
Graphique 21. Distribution des IIP par sérotype et par année chez les moins de 15 ans au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016 (44)



Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

La comparaison de la distribution des cas d'IIP par sérotype entre 2010 et 2015 chez les moins de 2 ans indique que les principaux changements observés portent sur les sérotypes 3, 14, 19A et 19F. Est observée une diminution du sérotype 14, de 33 % en 2010 à 5 % en 2015. Le sérotype 19F diminue de 8 % en 2010 à 1 % en 2015. Le sérotype 19A augmente de 6 % en 2010 à 19 % en 2015. Le sérotype 3 augmente de 0 % en 2010 à 8 % en 2015. En 2016 jusqu'en juin, les sérotypes les plus prévalents sont le 19A (30 %), le 3 (17 %) et le 6A (10 %).

Graphique 22. Distribution des IIP par sérotype et par année chez les plus de 15 ans au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016 (44)



* Datos hasta Junio de 2016.

Fuente: Laboratorio de Referencia de Menigitis Bacteriana. Departamento de Laboratorio Biomédico. ISP.

Dans le groupe des 15 à 29 ans, est observée une diminution du pourcentage des cas d'IIP correspondant au sérotype 1, de 33 % sur la période 2007-2010 à 5 % en 2015, et du sérotype 7F de 14 % à 3 % sur la même période.

Dans le groupe des 50 à 64 ans, est observée une augmentation du sérotype 19A, de 2 % sur la période 2007-2010 à 10 % en 2015. Dans le groupe des plus de 65 ans, le sérotype 3 augmente de 10 % sur la période 2007-2010 à 22 % en 2015.

Le 5 mai 2016, un groupe d'experts sur l'immunisation de la *Sociedad chilena de infectologia* a publié un avis sur l'émergence des infections à pneumocoques dues au sérotype 19A (45).

L'impact du VPC 10 au Chili y est discuté. Une réduction globale de 21,7 % des IIP a été observée entre la période pré-vaccinale (2007-2010) et la période post-vaccinale (2012-2015). Cette réduction était de 61,9 % chez les enfants de moins de 24 mois.

Une étude cas-témoin chez les enfants vaccinés par VPC 10 a permis d'estimer l'efficacité vaccinale à 20,7 % dans la réduction des pneumonies et à 71,5 % de la mortalité par pneumonie (31).

Après l'introduction de la vaccination, si, globalement, il n'a pas été constaté d'augmentation des cas d'IIP chez les personnes de plus de 60 ans, il a été observé une augmentation des infections à sérotypes non vaccinaux et en particulier des sérotypes 19A et 3 qui a compensé et finalement réduit l'impact de la vaccination.

Les principaux changements sérotypiques en population générale constatés concernent les sérotypes 1, 14 et 5. Les isolats de sérotypes 1 ont diminué de 74,8 %, de sérotype 14 de 60,8 % et de sérotype 5 de 80,6 % par rapport à la période pré-vaccinale.

A l'opposé, le sérotype 19A a augmenté de 270 à 350 % en population générale. Le sérotype 19A était présent dans la population générale chilienne dans 3,3 à 4,8 % des isolats des patients avec IIP analysés par le CNR avant l'introduction de la vaccination. Après la vaccination, le sérotype 19A était présent dans 12 % des isolats en 2014 et dans 13 % des isolats en 2015. Chez les nourrissons et enfants de moins de 24 mois, le sérotype 19A était rencontré dans 5,75 % (entre 4-8 %) des isolats avant l'ère vaccinale. En 2014, il était retrouvé dans 25 % des isolats en 2014 et dans 19 % des isolats en 2015.

Une étude a analysé tout particulièrement les cas d'IIP dues au sérotype 19A chez les enfants durant les premiers mois de l'année 2015 (46). Elle indique que sur les 23 cas infectés, la majeure partie avait débuté leur schéma de vaccination (19 sur 22 avec des dates disponibles) et que 22 enfants avaient reçu au moins 2 doses de VPC 10.

L'avis stipule donc que cette étude permet d'exclure l'hypothèse selon laquelle l'émergence du sérotype 19A serait constatée uniquement chez les non-vaccinés, mais suggère bien que le VPC 10 ne conduit pas à une protection complète vis-à-vis de ce sérotype.

Ce sérotype 19A est particulièrement préoccupant dans la mesure où l'analyse moléculaire qui a été menée en 2015 par le CNR a confirmé que 48% des *S. pneumoniae* 19A circulants correspondaient au clone 320 qui est associé à une multi-résistance aux antibiotiques. Ainsi, chez les patients de moins de 5 ans, le sérotype 19A a montré une résistance à la pénicilline de 25 % pour les isolats extra-méningés et de quasiment 100 % pour les isolats méningés. L'avis stipule donc que le vaccin, non seulement serait associé à l'émergence d'un nouveau sérotype, mais aussi pourrait conduire à un échec du traitement antibiotique et en conséquence une augmentation des coûts de traitement par le recours aux céphalosporines de 3^e génération, contribuant elles-mêmes à l'augmentation de la résistance aux antibiotiques.

L'avis du groupe d'experts de la *Sociedad chilena de infectologia* se positionne donc en faveur d'un changement du vaccin VPC 10 pour le vaccin VPC 13 (45).

3.3.3 Nouvelle-Zélande

La vaccination contre le pneumocoque a été introduite en 2008 dans le calendrier vaccinal en Nouvelle-Zélande avec le vaccin PREVENAR® (VPC 7).

En juillet 2011, le vaccin SYNFLORIX™ (VPC 10) a remplacé PREVENAR® dans le programme national de vaccination.

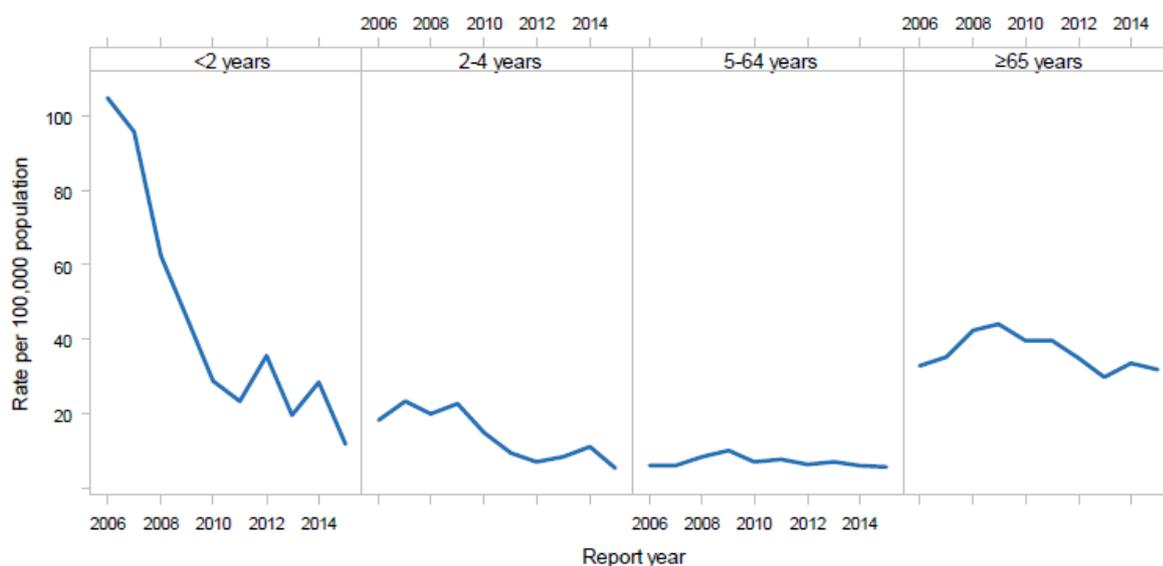
En juillet 2014, le vaccin PREVENAR 13® a remplacé le SYNFLORIX™.

En juillet 2017, PREVENAR 13® sera remplacé par SYNFLORIX™.

Le rapport du CNR de l'année 2015 publié en juin 2017 est disponible sur https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/IPD/2015/2015IPDAnnualReport.pdf (47).

Ne sont présentées que les données portant sur l'évolution des notifications des cas d'IIP.

Graphique 23. Taux d'incidence des IIP pour 100 000 personnes par groupe d'âge et année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l'Institute of Environmental Science and Research Limited, 2017 (47)



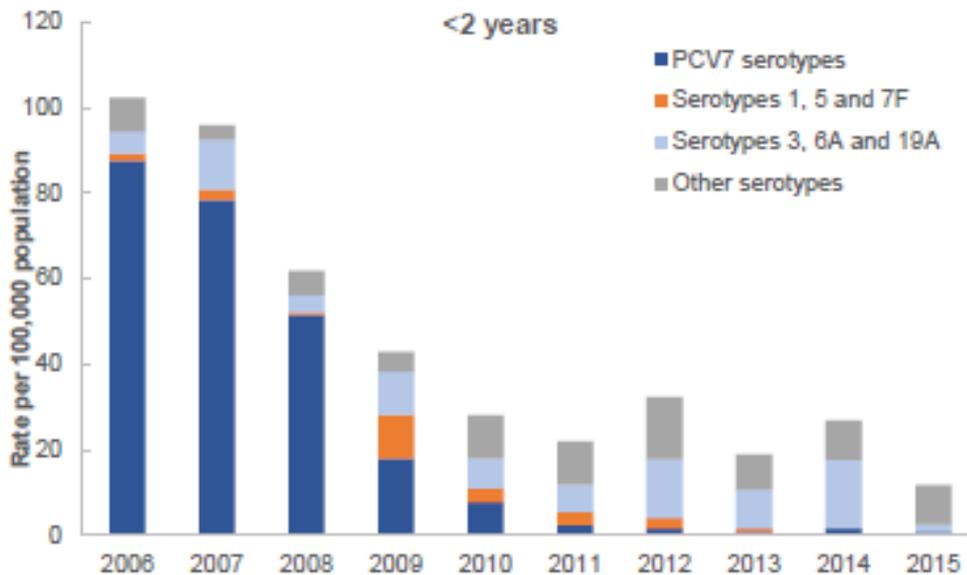
Note: Data presented for 2009 onwards is based on IPD notifications and data prior to 2009 is from ESR's national laboratory-based surveillance of IPD.

Tableau 35. Taux d'incidence pour 100 000 personnes des IIP par groupe d'âge, année 2006/07 à 2015 en Nouvelle-Zélande d'après l'Institute of Environmental Science and Research Limited, 2017 (47)

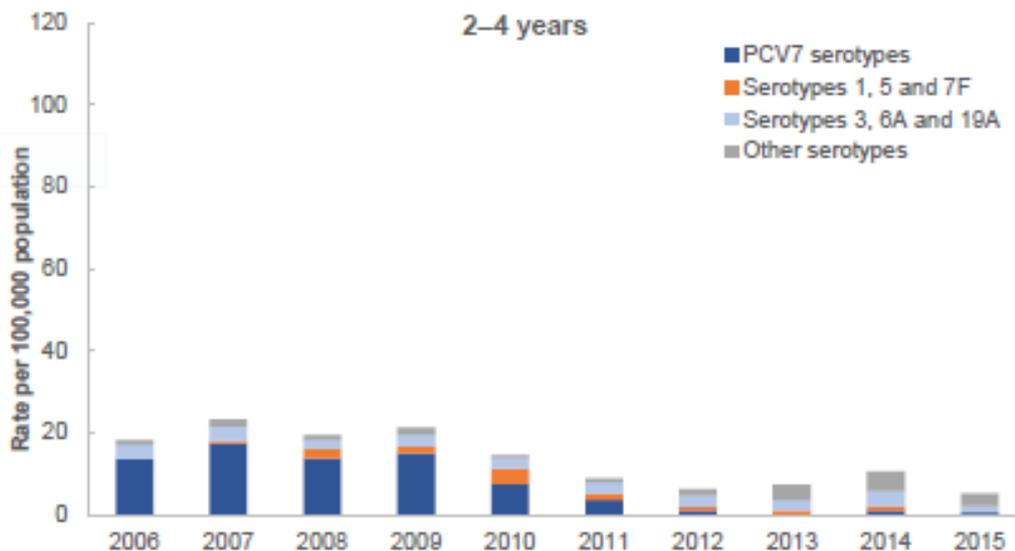
Groupe d'âge	2006/07	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<2 ans	100.2	62.5	46.0	28.8	23.6	35.5	19.7	28.5	11.8
<5 ans	53.4	37.9	32.6	20.7	15.1	18.4	12.8	17.8	7.8
5-64 ans	6.1	8.5	10.3	7.1	7.9	6.3	7.2	6.1	5.7
≥65 ans	34.2	42.2	44.0	39.8	39.7	35.0	29.9	33.5	32.0
Total	12.8	14.8	16.2	12.3	12.6	11.1	10.8	10.8	9.7

L'évolution de la distribution sérotypique par classe d'âge est présentée dans les graphique 24 à 27.

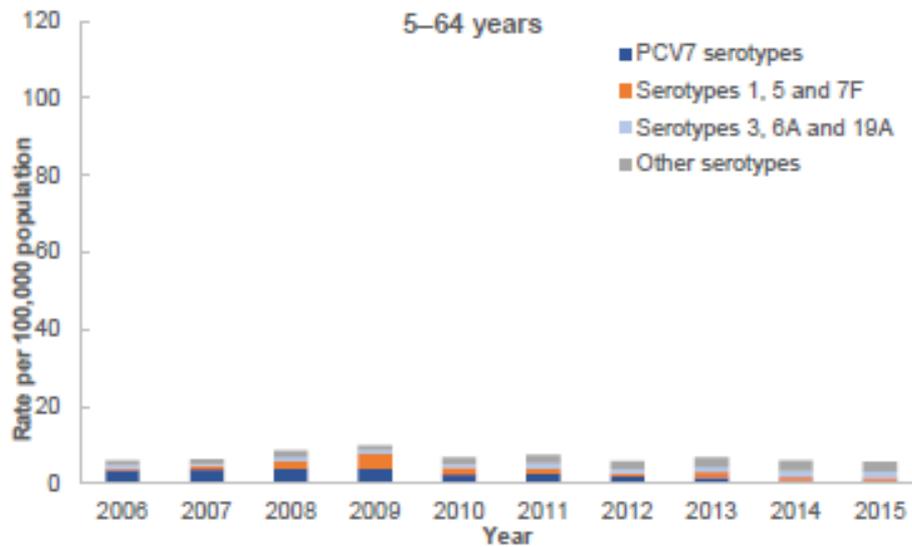
Graphique 24. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux de VPC 7, VPC 10 et VPC 13 pour 100 000 personnes chez les moins de 2 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l'*Institute of Environmental Science and Research Limited*, 2017 (47)



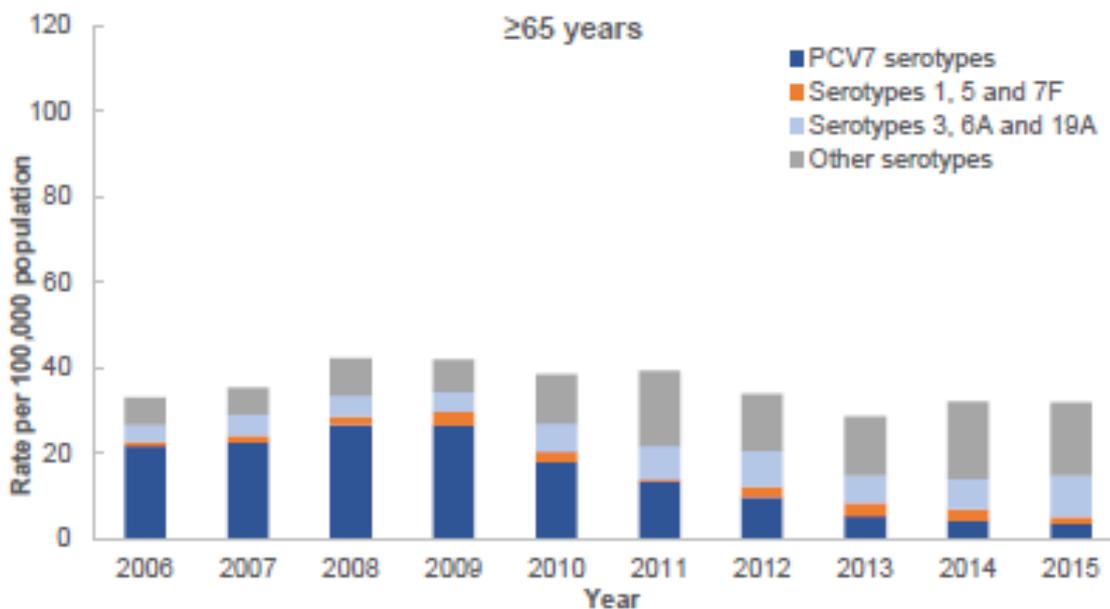
Graphique 25. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux de VPC 7, VPC 10 et VPC 13 pour 100 000 personnes chez les 2-4 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l'*Institute of Environmental Science and Research Limited*, 2017 (47)



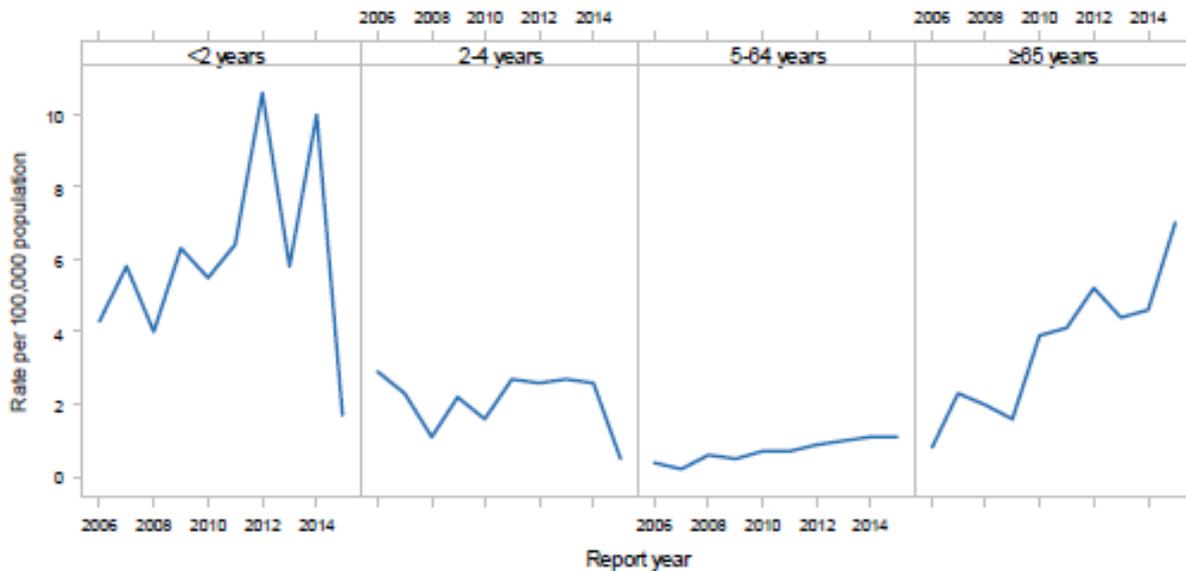
Graphique 26. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux de VPC 7, VPC 10 et VPC 13 pour 100 000 personnes chez les 5-64 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l'Institute of Environmental Science and Research Limited, 2017 (47)



Graphique 27. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux de VPC 7, VPC 10 et VPC 13 pour 100 000 personnes chez les plus de 65 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l'Institute of Environmental Science and Research Limited, 2017 (47)



Graphique 28. Evolution de l'incidence des IIP dues au sérotype 19A pour 100 000 personnes par âge et par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l'*Institute of Environmental Science and Research Limited*, 2017 (47)



Note: Data presented from 2009 onwards is based on IPD notifications and data prior to 2009 is from ESR's national laboratory-based surveillance of IPD.

Depuis 2006, est observée une augmentation significative des taux d'IIP dues au sérotype 19A chez les 5-64 ans (0,4 à 1,1 pour 100 000 personnes) et chez les plus de 65 ans [0,8 (taux fondé sur 4 cas) à 7,0 pour 100 000 personnes]. Entre 2011 et 2012, une augmentation significative des IIP dues au sérotype 19A a été observée chez les moins de 2 ans (de 6,3 à 10,5 pour 100 000 personnes), suivie par une diminution en 2013 de 5,8 pour 100 000 personnes puis d'une nouvelle augmentation en 2014 de 10,0 pour 100 000 personnes. En 2015, il n'a été rapporté que 2 cas d'IIP chez les moins de 2 ans.

A noter que le taux d'IIP dues au sérotype 7F inclus dans le VPC 10 a augmenté chez les 5-64 ans et les plus de 65 ans entre 2011 et 2013. Cependant en 2014 et 2015, ces taux ont successivement diminué dans les deux groupes d'âge.

En synthèse

Les données de surveillance internationales dans les pays ayant introduit le VPC 10 indiquent que :

- l'incidence des IIP a fortement diminué chez les moins de 5 ans dans tous ces pays ;
- l'incidence des IIP chez les individus de plus de 5 ans a d'abord paru diminuer après la vaccination par le VPC 10, mais dans une moindre mesure, puis a augmenté ou s'est stabilisée ;
- **dans certains pays comme les Pays-Bas ou la Finlande, l'incidence des IIP en particulier chez les plus de 65 ans apparaît augmenter par rapport à l'ère pré-vaccinale, suggérant l'absence de protection croisée du vaccin SYNFLORIX™ sur le sérotype 19A ;**
- les sérotypes les plus prévalents dans les pays ayant introduit le VPC 10 sont le 19A, le 3, le 6A et le 22F, ainsi que les sérotypes non vaccinaux ;
- dans tous ces pays, l'incidence des IIP dues au sérotype 19A a fluctué chez les enfants de moins de 5 ans (période de diminution suivie de période avec nouvelle augmentation), **mais elle n'a cessé d'augmenter chez tous les individus de plus de 5 ans ;**
- **l'augmentation importante de l'incidence des IIP à sérotypes 19A et 3 a été observée dans les pays ayant introduit le VPC 10, au contraire des autres pays européens utilisant le VPC 13 comme la France ;**
- pour les IIP dues au sérotype 6A, il n'est pas retrouvé la même dynamique puisqu'une diminution est observée, y compris chez les individus de plus de 5 ans.

3.4 Tolérance

3.4.1 Données des études cliniques

Les données présentées sont issues d'une analyse poolée des études cliniques réalisées par le laboratoire GSK à la date du 10/12/2012, soit 35 études cliniques de phase III/IV (primo-vaccination, rappel et rattrapage) portant sur un total de 22 429 enfants ayant reçu un schéma de primo-vaccination, 19 466 ayant reçu une dose de rappel, et 1 057 ayant reçu deux doses de rappel dans la première année de vie et une seconde dans la deuxième année de vie ou deux doses de rappel dans la seconde année de vie (48).

Dans chaque étude, la population analysée pour la tolérance correspondait à la population totale vaccinée (*Total Vaccinated Cohort* ; TVC), soit le nombre de sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin.

L'incidence des réactions locales au point d'injection rapportées dans les trois jours suivant la vaccination est plus élevée au moment de l'injection d'une dose de rappel que lors de la primo-vaccination.

Les événements indésirables (EI) locaux et généraux les plus fréquemment rapportés lors d'une primo-vaccination et lors d'une injection de rappel sont décrits dans le Tableau 36.

Tableau 36. Incidence des EI sollicités locaux et généraux les plus fréquemment rapportés durant les 4 jours suivants l'administration du schéma de primo-vaccination, de rappel (population totale vaccinée ; date de point : 10 décembre 2012 d'après Silfverdal *et al.*, 2017 (48))

Symptômes	Intensité b	Après une primo vaccination		Après un rappel	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
Douleur au point d'injection	Tous	30962	39,2 (38,6–39,7)	9726	50,5 (49,5–51,5)
	Grade 3	30962	3,7 (3,5–3,9)	9726	5,0 (4,6–5,5)
Rougeur au point d'injection	Tous	30962	41,3 (40,8–41,9)	9726	48,1 (47,1–49,1)
	>30 mm	30962	1,8 (1,7–2,0)	9726	5,4 (5,0–5,9)
Gonflement au point d'injection	Tous	30962	33,5 (33,0–34,0)	9726	38,2 (37,2–39,2)
	>30 mm	30962	3,0 (2,8–3,2)	9726	5,2 (4,7–5,6)
Somnolence	Tous	30964	43,1 (42,5–43,7)	9723	40,1 (39,1–41,1)
	Grade 3	30964	1,0 (0,9–1,1)	9723	0,9 (0,7–1,1)
	Relié ^e	30964	39,9 (39,4–40,5)	9723	37,3 (36,4–38,3)
Irritabilité	Tous	30964	59,3 (58,8–59,9)	9723	56,5 (55,6–57,5)
	Grade 3	30964	3,9 (3,7–4,2)	9723	2,9 (2,6–3,3)
	Relié ^e	30964	55,4 (54,8–55,9)	9723	53,0 (52,1–54,0)
Perte d'appétit	Tous	30964	25,5 (25,0–26,0)	9723	30,9 (30,0–31,9)
	Grade 3	30964	0,3 (0,3–0,4)	9723	1,0 (0,8–1,2)
	Relié ^e	30964	23,1 (22,6–23,5)	9723	28,1 (27,2–29,0)
Fièvre (rectale)	≥38,0°C	30964	32,2 (31,7–32,7)	9723	33,3 (32,3–34,2)
	>40,0°C	30964	0,1 (0,1–0,1)	9723	0,3 (0,2–0,4)
	Relié ^e	30964	30,9 (30,4–31,4)	9723	30,9 (30,0–31,8)

N, nombre de doses documentées; %, pourcentage de doses suivies par au moins un symptôme; IC 95%, intervalle de confiance à 95%.

a Incidence globale par dose. La sécurité a été évaluée après chaque dose.

b Evènement indésirable d'intensité de grade 3: douleur, cris lorsque le membre est bougé ou spontanément douloureux; somnolence, irritabilité, cris, perte d'appétit.

e Considéré comme en lien avec la vaccination. Tous les EI locaux sont considérés comme liés à la vaccination.

L'incidence de fièvre de grade 3 (définie par une température rectale >40,0°C) était de 0,1 % et de 0,3 % lors de la primo-vaccination et lors de l'injection de rappel, respectivement.

Les autres EI généraux de grade 3 étaient rapportés avec une fréquence de moins de 3,9 % lors de la primo-vaccination et de moins de 2,9 % lors de l'injection de rappel.

La fréquence des événements indésirables non sollicités durant les 31 jours suivants l'administration du schéma de primo-vaccination est rapportée dans le Tableau 37.

Tableau 37. Fréquence des événements indésirables non sollicités durant les 31 jours suivants l'administration du schéma de primo-vaccination, de rappel ou de programme de vaccination de rattrapage (population totale vaccinée ; date de point : 10 décembre 2012 d'après Silfverdal et al., 2017 (48))

	Percentage of doses (95% CI)				
	Post-primary ^a (N = 40,396)	Post-booster (N = 12,561)	Catch-up vaccination, first year of life		Catch-up vaccination, second year of life ^a (N = 1303)
			Post-primary ^a (N = 771)	Post-booster (N = 371)	
At least one unsolicited AE	38.2 (37.7–38.6)	35.4 (34.5–36.2)	50.3 (46.7–53.9)	30.7 (26.1–35.7)	42.8 (40.0–45.5)
Grade-3 intensity	2.5 (2.4–2.7)	3.1 (2.8–3.4)	7.0 (5.3–9.0)	4.6 (2.7–7.2)	4.7 (3.6–6.0)
Unsolicited AEs reported following >5.0% doses in at least one group					
Injection site induration	3.1 (3.0–3.3)	2.2 (2.0–2.5)	6.5 (4.9–8.5)	3.0 (1.5–5.2)	6.5 (5.2–7.9)
Pyrexia	7.4 (7.2–7.7)	4.2 (3.9–4.6)	6.1 (4.5–8.0)	3.8 (2.1–6.3)	2.9 (2.1–4.0)
Nasopharyngitis	8.1 (7.9–8.4)	6.7 (6.2–7.1)	2.0 (1.1–3.2)	0.8 (0.2–2.3)	4.0 (3.0–5.2)
Otitis media	0.6 (0.5–0.6)	1.6 (1.4–1.8)	6.5 (4.9–8.5)	3.0 (1.5–5.2)	3.9 (2.9–5.1)
Rhinitis	2.4 (2.2–2.5)	2.1 (1.9–2.4)	7.7 (5.9–9.8)	2.4 (1.1–4.6)	5.4 (4.2–6.7)
Upper respiratory tract infection	3.3 (3.2–3.5)	3.9 (3.6–4.3)	9.7 (7.7–12.0)	6.7 (4.4–9.8)	4.5 (3.5–5.8)
Vaccine-related unsolicited AEs	12.4 (12.1–12.8)	8.1 (7.7–8.6)	17.5 (14.9–20.4)	8.6 (6.0–12.0)	13.8 (12.0–15.8)
Injection site induration	3.1 (2.9–3.3)	2.2 (1.9–2.5)	6.5 (4.9–8.5)	3.0 (1.5–5.2)	6.5 (5.2–7.9)
Pyrexia	5.5 (5.3–5.8)	1.5 (1.3–1.7)	–	0.5 (0.1–1.9)	0.1 (0.0–0.4)

N: Nombre de doses; 95% IC: 95% intervalle de confiance.

a La sécurité était évaluée après chaque dose. L'incidence est présentée globalement par dose.

Les EI rapportés les plus fréquemment après une primo-vaccination et un rappel sont les rhinopharyngites (incidence 8,1 % et 6,7 %, respectivement), la fièvre (incidence 7,4 % et 4,2 %) et les infections respiratoires hautes (incidence 3,3 % et 3,9 %). Les EI de grade 3 ont été rapportés pour moins de 1,0 % des doses, à l'exception des otites moyennes (1,7 %) et des infections respiratoires hautes (1,4 %).

Au moins un EI grave a été rapporté pour 11,3 % des enfants après une primo-vaccination, pour 7,5 %) après un rappel et pour 3,6 % après un rattrapage.

Les cas graves qui ont été considérés comme reliés à la vaccination par SYNFLORIX™ ont été rapportés chez 14 enfants (0,06 %) après une primo-vaccination et chez 7 enfants (0,04 %) après un rappel. Il s'agissait principalement de fièvre (n=7 cas), de convulsions (n=7 cas). Tous se sont résolus sans séquelles durant les 10 jours suivants, à l'exception d'un cas de syndrome néphrotique survenu chez un enfant de 12 semaines 28 jours, après une primo-vaccination qui a régressé sous corticoïdes.

Les événements suivis plus particulièrement avec le vaccin SYNFLORIX™ dans les études cliniques ont été les convulsions afebriles (161 cas à la date du 10 décembre 2012), ainsi que des syndromes de Kawasaki (19 cas rapportés à la date du 31 juillet 2013).

Au total, 21 décès ont été rapportés (0,09 %) après une primo-vaccination et 8 (0,04 %) après un rappel. Un seul décès a été considéré comme relié à la vaccination par l'investigateur. Il s'agissait d'un cas de mort subite survenu chez un enfant de 6 semaines un jour après une première dose de SYNFLORIX™ co-administré avec un vaccin pentavalent (DTPw-HBV/Hib) et un vaccin oral contre la poliomyélite (OPV). La cause du décès a été attribuée à une possible aspiration ou un étouffement du nourrisson.

3.4.2 Données après la mise sur le marché

Selon les données du laboratoire GSK, plus de 410 millions de doses de SYNFLORIX™ ont été distribuées dans le monde depuis le début de la commercialisation jusqu'en décembre 2016, avec un taux de notification des EI toutes gravités confondues de l'ordre de 4,4 pour 100 000 doses et des EI graves de 0,8 pour 100 000 doses.

Les événements indésirables graves et non graves les plus fréquemment rapportés (fréquence > 0,05 pour 100 000 doses) depuis le début de la commercialisation de SYNFLORIX™ et jusqu'au 10 décembre 2016 sont décrits dans le Tableau 38.

Tableau 38. Événements indésirables toute gravité confondue les plus fréquemment rapportés (données non publiées du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance du laboratoire GSK)

Classification classe organe	Événement indésirable (PT*)	Nombre d'événements	Fréquence rapportée (pour 100 000 doses distribuées)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	2919	0,7
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pleurs	1438	0,11
Affections du système nerveux	Episode d'hypotonie-hyporéactivité	563	0,14
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleurs au site d'injection	440	0,11
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Erythème au site d'injection	448	0,11
Affections gastro-intestinales	Vomissement	441	0,11
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation au site d'injection	382	0,09
Affections vasculaires	Pâleur	287	0,07
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Chaleur au site d'injection	256	0,06
Affections du système nerveux	Convulsion fébrile	254	0,06
Affections du système nerveux	Somnolence	251	0,06
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	247	0,06
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Gonflement au site d'injection	219	0,05
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Erythème	195	0,05
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Induration au site d'injection	200	0,05
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	188	0,05
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash généralisé	202	0,05
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	194	0,05

* Niveau PT (« PreferredTerm ») de la classification MedDRA.

Depuis le début de commercialisation, les événements suivis plus particulièrement avec le vaccin SYNFLORIX™ sont des cas de convulsions afebriles (134 cas rapportés) et de convulsions fébriles (316 cas rapportés), ainsi que des syndromes de Kawasaki (8 cas rapportés) et des apnées du nourrisson (74 cas rapportés).

Par ailleurs, 96 décès ont été rapportés depuis la commercialisation du SYNFLORIX™ jusqu'au 10 décembre 2016 parmi lesquels 14 ont été considérés comme reliés à la vaccination par le notificateur. Ces cas proviennent pour la plupart de pays où le taux de mortalité infantile est élevé.

L'analyse de ces notifications par l'Agence européenne du médicament à partir des données disponibles issues de leur documentation médicale n'a suscité aucune préoccupation particulière tant à l'échelon européen qu'international pouvant remettre en cause la balance bénéfiques/risques

de ce vaccin. À noter que jusqu'à décembre 2016, l'évolution des taux annuels estimés de notifications de cas d'évolution fatale demeure stable avec des taux peu élevés (taux moyen de l'ordre de 0,025/100 000).

3.4.3 Données complémentaires

► RCP

Le résumé des caractéristiques du produit (49) indique notamment qu'après une primo-vaccination chez les nourrissons, les réactions indésirables les plus fréquemment observées ont été une rougeur au site d'injection et une irritabilité, survenues approximativement pour 41 % et 55 % de l'ensemble des doses, respectivement.

Après l'administration de la dose de rappel, les réactions indésirables les plus fréquentes ont été une douleur au site d'injection et une irritabilité, qui sont survenues approximativement pour 51 % et 53 % des doses, respectivement.

La majorité de ces réactions ont été d'intensité légère à modérée et de courte durée.

Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des réactions indésirables n'a été observée avec l'administration des doses successives du schéma de primovaccination.

Lors de la vaccination de rattrapage chez les enfants de 12 à 23 mois, une urticaire a été rapportée plus fréquemment, comparativement aux taux observés lors de la primovaccination et la vaccination de rappel de nourrissons.

Dans des études comparatives, l'incidence des événements indésirables locaux et généraux rapportés dans les quatre jours suivants chaque dose de vaccination était comparable entre SYNFLORIX™ et PREVENAR®.

► Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques identifiés et potentiels importants suivis dans le cadre du PGR associé à l'AMM sont présentés dans le Tableau 39.

Tableau 39. Risques identifiés et potentiels importants ainsi que les informations manquantes faisant l'objet d'un suivi et d'une évaluation au travers du PGR.

Type de risque	Nature du risque
Risques identifiés importants	Convulsions fébriles
	Apnée chez les nourrissons prématurés
Risques potentiels importants	Remplacement possible de sérotypes dans les isolats de malades
	Emergence possible d'infections/échec vaccinal
	Maladie de Kawasaki
Interactions identifiées importantes	Administration prophylactique de paracétamol
	Interaction IPV-2
	Intéraction Nimenrix® (sérotypage pneumococcique 18C)
	Hypo-réponse possible après une dose de vaccin 23-valent polysidique pneumococcique (VPP23)
Informations manquantes	Données chez les immunodéprimés / immunodéficients y compris sujets positifs au VIH
	Données chez les enfants atteints de drépanocytose, asplénie et syndrome néphrotique

Le plan de pharmacovigilance mis en place par le laboratoire GSK comprend les études et analyses suivantes :

- l'étude 10PN-PD-DIT-034 ayant pour but d'évaluer l'immunogénicité, la tolérance et la réactogénicité du vaccin SYNFLORIX™ administré avec un schéma de primovaccination 3 doses chez des nourrissons infectés par le VIH, des nourrissons exposés au VIH, mais non infectés et des nourrissons non infectés et non exposés au VIH, suivi d'une vaccination de rappel à l'âge de 9-10 mois. Cette étude a également comme objectif d'évaluer l'impact du vaccin SYNFLORIX™ sur le portage rhinopharyngé de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et d'autres agents pathogènes bactériens ;
- l'étude 10PN-PD-DIT-064, étude de phase III, ouverte, contrôlée ayant pour but d'évaluer l'immunogénicité, la tolérance et la réactogénicité du vaccin SYNFLORIX™ administré chez des enfants souffrant d'une drépanocytose entre l'âge de 8 semaines et 2 ans, par rapport à des enfants en bonne santé ;
- l'étude 10PN-PD-DIT-072, étude de phase III, ouverte, contrôlée, multicentrique ayant pour but d'évaluer l'immunogénicité, la tolérance et la réactogénicité du vaccin SYNFLORIX™ lorsqu'il est administré à des enfants âgés de 2 à 17 ans qui sont à risque accru d'infection pneumococcique et à un groupe contrôle d'enfants d'âge comparable en bonne santé ;
- 3 études de surveillance post-marketing, sur une période de 5 ans, des infections invasives à pneumocoques en Finlande, Pays-Bas, Kenya avec analyse des sérotypes retrouvés ;
- des analyses prenant en compte les résultats issus des systèmes de surveillance des infections invasives à pneumocoques dans les pays ayant SYNFLORIX™ dans leur programme d'immunisation (Autriche, Bulgarie, Chypre, Islande et Suède).

3.5 Interchangeabilité

L'interchangeabilité est la possibilité de débiter un schéma de vaccination avec un vaccin pneumococcique et, si nécessaire, de le poursuivre avec un autre vaccin pneumococcique disponible.

Il est recommandé aux sujets qui reçoivent une première dose de SYNFLORIX™ de terminer le schéma de vaccination complet avec SYNFLORIX™.

L'interchangeabilité de SYNFLORIX™ a été étudiée à partir de différentes études :

- une étude de phase III, en aveugle partiel, contrôlée, multicentrique, conduite à Mexico (n = 555), comparant l'immunogénicité induite par des doses de VPC 13 suivies par des doses de SYNFLORIX™ ou *vice versa* avec un rappel par VPC 13 (50) ;
- une étude de phase III, partiellement aveugle, randomisée, conduite en Angleterre comparant l'immunogénicité induite par le rappel avec une dose de SYNFLORIX™ (n=87) ou avec une dose de VPC 13 (n=90) à 12 mois chez 177 enfants préalablement vaccinés par 2 doses de VPC 13 (51) ;
- deux études de phase III, ouvertes, multicentriques, conduites en République tchèque (n=98) et en Slovaquie (n=89), comparant l'immunogénicité induite par un rappel par VPC13 à l'âge de 12-15 mois (52).

Les données d'interchangeabilité disponibles montrent que SYNFLORIX™ peut être administré en primo-vaccination (2 ou 3 doses), suivi d'un rappel par PREVENAR 13® ou *vice versa*, en rappel après deux doses de PREVENAR 13® en primo-vaccination ou en primo-vaccination (2 ou 3 doses) suivi de PREVENAR 13® en rappel.

Dans les pays ayant remplacé le VPC 13 par SYNFLORIX™, la recommandation était de poursuivre la primo-vaccination avec le VPC 13 et d'utiliser SYNFLORIX™ pour la dose de rappel.

3.6 Co-administration

Le RCP de SYNFLORIX™ (49) stipule que SYNFLORIX™ peut être administré simultanément aux vaccins monovalents ou combinés suivants (incluant DTCa-HepB-P/Hib et DTCE-HepB/Hib) : vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (DTCa), vaccin de l'hépatite B (HepB), vaccin poliomyélitique inactivé (P), vaccin de l'*Haemophilus influenzae* de type b (Hib), vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux à germes entiers (DTCE), vaccin rougeole-oreillons-rubéole (ROR), vaccin varicelle (V), vaccin méningococcique du séro-groupe C conjugué (conjugué à la protéine CRM197 et à l'anatoxine tétanique), vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique TT), vaccin poliomyélitique oral et vaccin oral à rotavirus. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents sites d'injection.

Des études cliniques ont démontré que les réponses immunitaires et les profils de tolérance des vaccins co-administrés n'étaient pas affectés, à l'exception de la réponse au poliovirus inactivé de type 2, pour lequel des résultats inconsistants ont été observés au cours des études (séro-protection variant de 78 % à 100 %). De plus, lors de la co-administration du vaccin méningococcique conjugué des groupes A, C, W-135 et Y (conjugué à l'anatoxine tétanique TT) avec une dose de rappel de SYNFLORIX™ au cours de la deuxième année de vie chez des enfants primo-vaccinés par 3 doses de SYNFLORIX™, une moyenne géométrique de concentrations (MGC) et une moyenne géométrique des titres (MGT) par test OPA (activité opsonophagocytiq ue) en anticorps plus faibles ont été observées pour un sérotype pneumococcique (18C). Il n'y a eu aucun impact de la co-administration sur les neuf autres sérotypes pneumococciques. Une augmentation de la réponse en anticorps au conjugué Hib-anatoxine tétanique, aux antigènes diphtérique et tétanique a été observée. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

3.7 Populations particulières

► Chez les nourrissons prématurés

Le RCP de SYNFLORIX™ (49) stipule que l'immunogénicité de SYNFLORIX™ après une primovaccination de 3 doses a été évaluée chez des grands prématurés (27 à 30 semaines d'âge gestationnel) (N = 42), chez des prématurés (31 à 36 semaines d'âge gestationnel) (N = 82) et chez des nourrissons nés à terme (> 36 semaines d'âge gestationnel) (N=132) à 2, 4 et 6 mois (53). L'immunogénicité après une quatrième dose (dose de rappel) entre 15 et 18 mois a été évaluée chez 44 grands prématurés, 69 prématurés et 127 nourrissons nés à terme.

Un mois après la primovaccination (c'est-à-dire après la troisième dose), pour chaque sérotype vaccinal, au moins 92,7 % des sujets ont atteint des concentrations d'anticorps ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g} / \text{ml}$ et au moins 81,7 % ont atteint des titres en OPA ≥ 8 à l'exception du sérotype 1 (au moins 58,8 % avec des titres en OPA ≥ 8). Des valeurs comparables de MGC en anticorps et de MGT en OPA ont été observées pour tous les nourrissons à l'exception d'un taux plus faible de MGC en anticorps pour les sérotypes 4, 5, 9V et le sérotype 19A par réaction croisée chez les grands prématurés et pour le sérotype 9V chez les prématurés, et un taux plus faible de MGT en OPA pour le sérotype 5 chez les grands prématurés. La pertinence clinique de ces observations n'est pas établie.

Un mois après la dose de rappel, des augmentations de MGC en anticorps ELISA et de MGT en OPA ont été observées pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A par réaction croisée, témoignant d'une mémoire immunitaire. Des valeurs comparables de MGC en anticorps et de MGT en OPA ont été observées pour tous les nourrissons à l'exception d'un taux plus faible de MGT en OPA pour le sérotype 5 chez les grands prématurés. Globalement, pour chaque sérotype vaccinal, au moins 97,6 % des sujets ont atteint des concentrations en anticorps ELISA $\geq 0,20 \mu\text{g}/\text{ml}$ et au moins 91,9 % des titres en OPA ≥ 8 .

► Nourrissons séropositifs au VIH (VIH+/+) et nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH (VIH+/-)

Le RCP de SYNFLORIX™ (49) stipule que, lors d'une étude clinique conduite en Afrique du Sud (54), l'immunogénicité de SYNFLORIX™ administré selon un schéma de primovaccination en 3 doses (à l'âge de 6, 10 et 14 semaines), suivi d'une dose de rappel (à l'âge de 9 à 10 mois) a été évaluée chez 70 nourrissons séropositifs au VIH (VIH+/+), chez 91 nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séropositives au VIH (VIH+/-) et chez 93 nourrissons séronégatifs au VIH nés de mères séronégatives au VIH (VIH-/-). Seuls les nourrissons VIH+/+ au stade 1 (asymptomatique) ou 2 (symptômes bénins) selon la classification de l'OMS devaient être recrutés.

Pour la majorité des sérotypes vaccinaux, des comparaisons de groupes n'ont montré aucune différence au niveau des réponses immunitaires après primovaccination entre les groupes VIH+/+ et VIH-/-, ou entre les groupes VIH+/- et VIH-/-, à l'exception d'une tendance vers un pourcentage plus faible de sujets atteignant des titres en OPA ≥ 8 et des MGT en OPA plus faibles dans le groupe VIH +/+. Le RCP de SYNFLORIX™ (49) précise que la pertinence clinique de cette réponse plus faible en OPA après primovaccination n'est pas connue. Concernant le sérotype 19A par réaction croisée, les résultats n'ont suggéré aucune différence entre les groupes pour les MGC en anticorps ELISA et MGT en OPA.

La dose de rappel de SYNFLORIX™ chez des nourrissons VIH+/+ et VIH+/- a induit des augmentations importantes des MGC en anticorps ELISA et des MGT en OPA, pour chaque sérotype vaccinal et le sérotype 19A, indiquant une réponse immunitaire de la primovaccination. Pour la majorité des sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A, des comparaisons de groupe n'ont suggéré aucune différence après la dose de rappel entre les groupes VIH+/+ et VIH-/-, ou entre les groupes VIH+/- et VIH-/- concernant les MGC en anticorps ELISA et les MGT en OPA.

Les résultats pour la protéine D ont suggéré des réponses immunitaires comparables entre les groupes après primovaccination et après vaccination de rappel.

Dans chaque groupe, la persistance des réponses immunitaires a été observée à l'âge de 24-27 mois, c'est-à-dire jusqu'à 15 mois après la vaccination de rappel.

► Enfants atteints de drépanocytose

Le RCP de SYNFLORIX™ (49) stipule qu'une étude clinique conduite au Burkina Faso (55) a évalué l'immunogénicité de SYNFLORIX™ administré à 146 enfants atteints de drépanocytose (maladie de l'hémoglobine SS, maladie de l'hémoglobine SC) ou avec une bêta-thalassémie comparée à celle de SYNFLORIX™ administré à 143 enfants du même âge non atteints de drépanocytose. Parmi les enfants atteints de drépanocytose, 48 enfants < 6 mois ont reçu une primovaccination à l'âge de 8, 12 et 16 semaines, suivie par une dose de rappel à l'âge de 9-10 mois, 50 enfants âgés de 7-11 mois et 48 âgés de 12-23 mois ont débuté une vaccination de rattrapage selon leur âge. La réponse immunitaire à SYNFLORIX™ pour chacun des sérotypes vaccinaux et le sérotype 19A, tout comme pour la protéine D, n'a pas semblé être influencée par la drépanocytose.

3.8 Etudes complémentaires mises en place par le laboratoire

Dans le cadre de l'obtention de l'AMM initiale, et à la demande de l'EMA, GSK s'est engagé à la réalisation d'un certain nombre d'études de suivi :

- une étude d'impact post-AMM, sur une période de 5 ans, des infections invasives à pneumocoques en Finlande dont le rapport final est attendu pour le 30/09/2017 ;
- une étude d'impact post-AMM, sur une période de 5 ans, des infections invasives à pneumocoques aux Pays Bas dont le rapport final est attendu pour le 30/09/2017 ;

- une étude d'impact post-AMM, sur une période de 5 ans, des infections invasives à pneumocoques au Kenya dont le rapport final a été soumis à l'agence européenne le 26/09/2016 ;
- l'étude 10Pn-PD-DiT-072 : données déposées auprès de l'agence européenne des médicaments en septembre 2016 dans le cadre d'un article 46 (soumission des données pédiatriques) et devant faire l'objet d'un dépôt de variation en mars 2017.

En synthèse

- Le profil de sécurité d'emploi du SYNFLORIX™ apparaît similaire à celui des autres vaccins pneumococciques VPC 7 ou VPC 13.
- Un suivi particulier des cas de convulsions fébriles et afebriles ainsi que des syndromes de Kawasaki et des apnées du nourrisson reste nécessaire.

3.9 Recommandations de l'Organisation mondiale de la santé

En décembre 2017, le groupe stratégique d'experts (SAGE) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a réévalué notamment les nouvelles données disponibles concernant l'impact des deux vaccins conjugués pneumococciques sur l'immunogénicité spécifique au sérotype, le portage rhinopharyngé et les maladies invasives à pneumocoques et a pris en compte les conclusions d'une revue systématique publiée par le *Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact of Evidence* (PRIME) en avril 2017 (56). Les principales conclusions de cette revue sont les suivantes :

- en termes d'immunogénicité, les deux vaccins sont tous les deux fortement immunogènes chez les enfants vis-à-vis des 10 sérotypes vaccinaux communs, le vaccin conjugué 13-valent est immunogène vis-à-vis des sérotypes 3,6A et 19A qui le composent et le vaccin conjugué 10-valent induit une réponse immunitaire (augmentation des titres d'anticorps) vis-à-vis des sérotypes 6A et 19A qui reste toutefois inférieure à celle observée chez les enfants ayant reçu le vaccin 13-valent ; la réponse immune vis-à-vis du sérotype 3 est insuffisamment documentée ;
- en termes d'impact sur le portage rhinopharyngé, une diminution du portage rhinopharyngé des sérotypes vaccinaux est observée pour les deux vaccins sans que des différences soient constatées ; pour les autres sérotypes et en particulier le 19A, les résultats sont en faveur du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (augmentation du portage constatée dans les études observationnelles et les essais cliniques pour le vaccin 10-valent) ;
- en termes d'impact sur les IIP, les données disponibles indiquent que les deux vaccins sont efficaces pour réduire les IIP dues aux sérotypes vaccinaux à la fois dans la population vaccinée (impact direct) et dans la population non vaccinée (impact indirect) ; concernant le sérotype 19A, l'impact du vaccin 13-valent a été démontré tandis que pour le vaccin 10-valent, les résultats d'*effectiveness* indiquent un impact non significatif modéré à important au contraire des études d'impact ;
- concernant les pneumonies, les deux vaccins ont un impact sur les pneumonies cliniques ou confirmées radiologiquement, sans évidence d'une différence entre les deux vaccins.

A l'issue de l'examen de l'actualisation des données disponibles, le groupe stratégique d'experts de l'OMS a émis de nouvelles recommandations concernant le choix du vaccin et a notamment conclu que (57) :

- « Les deux vaccins avaient un effet substantiel contre la pneumonie, les maladies invasives dues à des souches vaccinales et le portage.

- Il n'existe aucune preuve d'une différence nette d'impact entre les 2 vaccins sur la charge de morbidité globale.
- Le vaccin conjugué 13-valent peut présenter un bénéfice supplémentaire dans les contextes où la part des maladies attribuables au sérotype 19A ou au sérotype 6C est importante » (57).

Par ailleurs, le groupe stratégique d'experts de l'OMS indique que le choix du vaccin au niveau de chaque pays doit prendre en considération les caractéristiques du programme de vaccination, la distribution des vaccins, leur prix ainsi que la prévalence des sérotypes vaccinaux au niveau local ou régional et la résistance aux antibiotiques des sérotypes vaccinaux (58).

Il indique également, qu'au vu de la relative comparabilité des deux vaccins disponibles et des défis à la mise en œuvre des programmes de vaccination qui pourraient être associés à un changement de vaccin, une fois qu'un programme de vaccination a été débuté, le changement de vaccin n'est pas recommandé sans qu'un ou plusieurs facteurs ayant conduit au choix du vaccin originel ne soi(en)t modifié(s) substantiellement.

3.10 Disponibilité et prise en charge du vaccin à l'étranger

Selon le laboratoire, et à la date de juin 2017, le vaccin SYNFLORIX™ dispose d'une AMM dans plus de 100 pays dans le monde. Il ne dispose toutefois pas d'une AMM aux Etats-Unis.

Quarante-cinq pays l'ont ajouté à leur programme de vaccination national comme unique vaccin pneumococcique ou avec le PREVENAR 13® (cf. Tableau 40). Il s'agit principalement de pays en voie de développement dont la priorité était la réduction des IIP chez l'enfant et qui ont introduit la vaccination contre les pneumocoques chez l'enfant dans leur calendrier vaccinal avec SYNFLORIX™.

Peu de pays comme l'Autriche, l'Allemagne, la Belgique (59), l'Espagne, la Suède, la Pologne, la Slovaquie et la Slovénie ont recommandé les deux vaccins de manière équivalente ou ont remplacé le PREVENAR 13® par le SYNFLORIX™.

Selon le laboratoire, le vaccin SYNFLORIX™ n'est pas recommandé, à la date de juin 2017, dans près de 90 pays dont notamment l'Argentine, l'Australie, le Canada, le Danemark, la France, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, la Nouvelle-Zélande, la Norvège, le Portugal, la Roumanie et le Royaume-Uni.

Tableau 40. Pays ayant recommandé le vaccin SYNFLORIX™

Pays où le VPC 10 dispose d'une AMM	Schéma vaccinal recommandé	Date d'introduction d'un programme VPC	Type de recommandation	VPC 10 uniquement
Albanie	3+0	12/03/2011	Universelle	OUI
Allemagne	2+1	01/07/2006	Universelle	VPC 10 / VPC 13
Arménie	3+0	15/09/2014	Universelle	OUI
Autriche	2+1	01/02/2002	Universelle	VPC 10 / VPC 13
Azerbaïdjan	3+0	01/12/2013	Universelle	OUI
Bangladesh	3+0	21/03/2015	Universelle	OUI
Biélorussie	3+1	01/01/2014	A risques	OUI
Belgique	2+1	01/01/2006	Universelle	OUI

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Pays où le VPC 10 dispose d'une AMM	Schéma vaccinal recommandé	Date d'introduction d'un programme VPC	Type de recommandation	VPC 10 uniquement
Brésil	2+1	01/11/2010	Universelle	OUI
Bulgarie	3+1	01/06/2010	Universelle	OUI
Chili	2+1	01/01/2011	Universelle	VPC 13 seulement à Santiago
Colombie	2+1	01/09/2011	Universelle	OUI
Croatie	3+1?	?	A risques	OUI
Chypre	2+1	01/01/2007	Universelle	OUI
Equateur	2+1	01/02/2011	Universelle	OUI
Espagne	2+1	01/06/2001	Régionale	VPC 10 / VPC 13
Estonie	3+1	01/07/2014	A risques	OUI
Ethiopie	3+1	15/10/2011	Universelle	OUI
Finlande	2+1	01/09/2010	Universelle	OUI
Géorgie	2+1	24/11/2014	Universelle	OUI
Grèce	3+1	01/01/2006	Universelle	OUI
Islande	2+1	01/04/2011	Universelle	OUI
Jamaïque	2+1	01/01/2011	A risques	OUI
Kenya	3+0	14/02/2011	Universelle	OUI
Lettonie	2+1	01/01/2010	Universelle	OUI
Lituanie	2+1	01/10/2014	Universelle	OUI
Madagascar	3+0	05/11/2012	Universelle	OUI
Maroc	2+1	20/10/2010	Universelle	OUI
Mozambique	3+1	01/05/2013	Universelle	OUI
Myanmar	3+0	01/07/2016	Universelle	OUI
Népal	2+1	19/01/2015	Universelle	OUI
Pays-Bas	2+1	01/06/2006	Universelle	OUI
Nigeria	3+0	22/12/2014	Universelle	OUI
Pakistan	3+0	09/10/2012	Universelle	OUI
Paraguay	2+1	01/01/2012	Universelle	OUI
Pérou	2+1	01/01/2009	Universelle	OUI
Philippines	3+1	17/07/2013	Phasée	VPC 10 / VPC 13

Pays où le VPC 10 dispose d'une AMM	Schéma vaccinal recommandé	Date d'introduction d'un programme VPC	Type de recommandation	VPC 10 uniquement
Pologne	2+1	01/01/2017	Universelle	VPC 10 / VPC 13
République de Corée	3+1	01/05/2014	Universelle	OUI
République tchèque	3+1	01/01/2010	Universelle	OUI
Roumanie	2+1	?	Non Remboursée	VPC 10 / VPC 13
Slovaquie	2+1	01/01/2009	Universelle	VPC 10 / VPC 13
Slovénie	2+1	01/01/2005	A risques	VPC 10 / VPC 13
Suède	2+1	01/01/2009	Universelle	VPC 10 / VPC 13
Trinidad and Tobago	3+1	01/01/2009	A risques	OUI
Uganda	3+0	27/04/2013	Universelle	OUI
Zambie	3+0	10/05/2013	Universelle	OUI

4. Conclusion et recommandations

À la demande du ministère des solidarités et de la Santé et dans le cadre de la procédure d'accès au marché du vaccin contre le pneumocoque SYNFLORIX™, la Haute Autorité de Santé (HAS) émet des recommandations afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention du pneumocoque chez l'enfant.

SYNFLORIX™ est indiqué dans l' « immunisation active contre les maladies invasives, la pneumonie et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les **nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** ».

Il s'agit d'un vaccin polyosidique conjugué pneumococcique de seconde génération contenant 10 sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F conjugués à 3 protéines porteuses différentes :

- le sérotype 19F est conjugué avec la toxine diphtérique ;
- le sérotype 18C est conjugué avec la toxine tétanique ;
- pour les 8 autres sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F), la conjugaison est réalisée avec la protéine porteuse D de l'*Haemophilus influenzae* non typable (NTHi).

La HAS a pris en considération d'une part :

- l'efficacité démontrée du vaccin contre les sérotypes contenus dans le vaccin (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) en termes d'immunogénicité (3, 4) avec une efficacité en termes de seuil de séroprotection ou de seuil d'Ac fonctionnels sur les sérotypes vaccinaux non-inférieure à celle des autres vaccins pneumococciques avec toutefois des **concentrations en Ac obtenus avec le VPC 7 ou le VPC 13 supérieures à celles obtenues avec le VPC 10 pour l'ensemble des sérotypes à l'exception du sérotype 19F** ;
- l'efficacité démontrée du vaccin contre les sérotypes contenus dans le vaccin (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) en termes de protection clinique vis-à-vis des IIP dues à ces sérotypes vaccinaux (9, 12) ;
- la protection croisée, notamment vis-à-vis du 19A, ayant donné lieu à une variation de l'AMM du VPC 10 en 2015 fondée sur les données des essais d'immunogénicité, des essais cliniques et de trois études observationnelles menées chez l'enfant (20, 24, 25) mais en l'absence de démonstration d'efficacité clinique sur les IIP dues aux 19A dans les essais cliniques (9, 12) et en l'absence de données d'efficacité de protection croisée sur le portage rhinopharyngé (14-16) ;
- L'impact direct et indirect de la vaccination dans les pays ayant introduit le VPC 10 et l'évolution de l'épidémiologie du 19A dans ces pays avec en particulier :
 - les données de protection croisée contre le sérotype 19A observées dans les études cliniques observationnelles publiées qui sont en faveur d'une protection croisée chez les enfants de moins de 5 ans (20, 24, 25) mais dont l'ampleur est variable en fonction des études dont le niveau de preuve reste faible (études avant-après, séries temporelles, études cas/témoins) et qui sont discordantes en fonction des études pour les individus plus âgés ;
 - les données de surveillance épidémiologique dans les pays ayant introduit le VPC 10 qui sont en faveur d'un impact très limité de la vaccination par le VPC 10 sur l'acquisition du portage rhinopharyngé du sérotype 19A et sur la réduction des IIP dues au sérotype 19A chez les personnes plus âgées et, en particulier, chez les plus de 65 ans qui constituent désormais les populations les plus touchées par les infections à pneumocoques.
- le profil de sécurité du vaccin SYNFLORIX™ comparable à celui des autres vaccins pneumococciques ;

- les recommandations de l'OMS (57) relatives aux vaccins pneumococciques conjugués reconnaissant l'effet substantiel des deux vaccins conjugués sur les pneumonies, les infections invasives dues à des souches vaccinales et le portage rhinopharyngé et le bénéfice supplémentaire du vaccin conjugué 13-valent dans les contextes où la part des maladies attribuables au sérotype 19A ou au sérotype 6C est importante ;

D'autre part, la HAS a considéré l'évolution des données épidémiologiques françaises concernant le pneumocoque depuis l'introduction du VPC 7 en France avec :

- la diminution très importante chez l'enfant de l'incidence des IIP liées aux sérotypes vaccinaux suite à la vaccination par PREVENAR® mais qui a été en grande partie compensée par l'augmentation importante de l'incidence des IIP dues à des sérotypes non vaccinaux dont le 19A était le principal responsable ;
- le phénomène de remplacement sérotypique induit par la vaccination qui a conduit en France à une augmentation globale de l'incidence des IIP entre la période pré-vaccinale 2001-2002 et 2009, seul le remplacement en 2010 du vaccin PREVENAR® par le PREVENAR 13® ayant permis d'inverser la tendance ;
- La part importante du sérotype 19A dans les infections invasives à pneumocoque représentant entre 2007 et 2009 avant l'introduction du VPC 13, 26,5 % des IIP chez l'enfant de moins de 5 ans et 14,9 % de ces infections tous âges confondus et justifiant l'attention particulière portée sur l'impact du SYNFLORIX sur ce sérotype ;
- la résistance aux antibiotiques de la souche du *S. pneumoniae* de sérotype 19A (susceptibilité plutôt intermédiaire à la pénicilline et résistance aux céphalosporines de 3ème génération) ;
- le risque de ré-émergence du sérotype 19A voire du sérotype 6A en cas de remplacement du VPC 13 par le SYNFLORIX™ en France.

Ainsi, bien qu'il existe un intérêt à élargir l'offre de vaccins contre le pneumocoque chez l'enfant à la fois dans une perspective de mise en concurrence à des fins de négociation des prix mais aussi pour éviter des situations éventuelles de tensions d'approvisionnement ou de pénurie, la HAS considère les données épidémiologiques françaises et internationales ne **sont actuellement pas en faveur** de l'utilisation de SYNFLORIX™ au long cours dans le contexte spécifique français.

La HAS considère donc **qu'il n'y a pas lieu d'intégrer la vaccination par SYNFLORIX™** selon son AMM actuelle dans le cadre de la stratégie de prévention des infections à pneumocoque chez l'enfant établie dans le calendrier vaccinal.

La HAS rappelle que cette stratégie repose aujourd'hui sur l'utilisation du vaccin conjugué 13-valent PREVENAR 13® (depuis 2010) chez :

- **l'ensemble des enfants de moins de 2 ans ;**
- **les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IP ;**
- **les enfants de 2 ans à moins de 5 ans immunodéprimés ou à risque élevé d'IP et non vaccinés antérieurement.**

La vaccination est également recommandée chez l'enfant de plus de 5 ans et les adultes à risque élevé avec l'utilisation de schéma de vaccination intégrant le vaccin conjugué 13-valent et le vaccin polysidique 23-valent (cf calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales).

Cette position pourrait cependant être réévaluée dans le cadre d'une utilisation exceptionnelle, notamment en cas de tensions d'approvisionnement ou de pénurie de vaccin PREVENAR 13® qui reste le seul vaccin recommandé chez le nourrisson.

Annexe 1. Saisine



Direction générale de la santé
Sous-direction de la santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier
Dr Sylvie FLOREANI
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr
PEOASZ/ DGS/SP/SP1/D-17-014837

Paris le, 07 OCT 2017

Monsieur le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Directeur
de la Haute autorité de santé (HAS)

Objet : Saisine relative à l'utilisation du vaccin pneumococcique conjugué Synflorix®.

La protection contre les infections à pneumocoque chez le jeune enfant est assurée en France par l'utilisation du vaccin Prévenar®, vaccin conjugué, actif contre 13 sérotypes de pneumocoque. Le Prévenar est recommandé chez l'ensemble des enfants âgés de moins de 2 ans selon un schéma à 3 doses (primovaccination à 2 et 4 mois puis rappel à 11 mois). S'agissant des personnes à risque, pour lesquels la vaccination contre le pneumocoque est recommandée, le schéma vaccinal comprend une injection de Prévenar®, ainsi qu'une injection d'un vaccin 23 valent non conjugué selon un schéma précisé dans le calendrier de vaccinations.

Le vaccin Synflorix® est un vaccin conjugué actif sur 10 sérotypes de pneumocoque, certains de ces sérotypes sont couverts par le Prévenar®, d'autres ne figurent pas dans ce dernier vaccin.

Je souhaite obtenir votre avis relatif à la place du Synflorix® par rapport au Prévenar®, compte tenu de la composition du vaccin Synflorix®, des données épidémiologiques, des études d'immunogénicité et de la durée de protection conférée par ce vaccin. L'avis prendra également en compte les données de tolérance, le schéma vaccinal (à confronter au calendrier des vaccinations en vigueur) et le coût du Synflorix®.

Je souhaite obtenir cet avis d'ici le 30 octobre 2017.

Le Directeur Général de la Santé,


Professeur Benoît VALLET

Annexe 2. Méthode de travail

La méthode de travail repose, d'une part, sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature scientifique et de la littérature « grise » et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe thématique pluridisciplinaire de professionnels compétents en la matière. Par ailleurs, il a été procédé à une consultation publique de la recommandation provisoire sur le site de la HAS.

► Recherche documentaire

La recherche documentaire a été menée à partir de la consultation des bases de données bibliographiques suivantes :

- ▶ Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- ▶ The Cochrane Library (Royaume-Uni).
- ▶ National guideline clearinghouse (États-Unis) ;
- ▶ HTA Database (International network of agencies for health technology assessment - INAHTA) ;
- ▶ NHS Health Economic Evaluation Database;
- ▶ Banque de données de santé publique (École des hautes études en santé publique, France) ;

Les autres sources consultées ont été la bibliographie des articles et documents consultés ainsi que des rapports d'organisations nationales et internationales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

La stratégie documentaire couvre la période janvier 1998 - juillet 2017. Une actualisation complémentaire a été menée jusqu'à janvier 2018.

Ont été recherchés l'ensemble des études portant sur le SYNFLORIX™, quels que soient leur design et leur méthodologie, qui avaient pour objectif d'évaluer :

- l'immunogénicité comparative vis-à-vis des autres vaccins pneumococques;
- l'efficacité clinique de ce vaccin et son impact épidémiologique sur les infections à pneumocoques (IIP, pneumonies, hospitalisations, décès, otites) ainsi que son impact sur le portage rhinopharyngé;
- les données de protection croisée et d'impact vis-à-vis des sérotypes non inclus dans le VPC 10 (19A, 6A et 3).

Seules les publications en langue française, anglaise, italienne et espagnole ont été recherchées.

Les critères de sélection de la littérature ont été les suivants :

- seules les études d'efficacité ou d'impact du vaccin sur les IIP, OAM, PNP ont été retenues quel que soit leur design ;
- seules les études d'impact des programmes de vaccination nationaux ont été retenues quel que soit leur design ;

Les critères d'exclusion de la littérature ont été les suivants:

- les études portant sur un autre objectif comme les études descriptives d'épidémiologie (données d'incidence seulement après l'introduction des vaccins), les études de distribution sérotypique (sans évaluation de l'impact des vaccins), les études médico-économiques ;
- les études d'impact limitées à une région ou une ville;
- les études n'évaluant pas l'impact du VPC 10. ;

- Les revues (systématiques ou non systématiques) identifiées dès lors qu'elles intégraient des données ne correspondant pas aux critères de sélection pré-établis. La bibliographie de chacune de ces revues a toutefois été examinée afin d'identifier toute étude publiée correspondant aux critères de sélection.

L'annexe 3 présente la stratégie d'interrogation de la base de données bibliographiques automatisée Medline.

À l'issue de la consultation de Medline et après exclusion des doublons, 124 références ont été identifiées pour l'analyse de l'immunogénicité comparative, 160 références ont été identifiées pour l'analyse de l'impact des programmes de vaccination et 60 références pour l'impact sur le portage.

L'ensemble de ces références a fait l'objet d'une lecture à partir du titre et des abstracts par un chef de projet.

La sélection des articles est détaillée dans le schéma ci-après.

Schéma 1. Diagramme de flux de la sélection des études

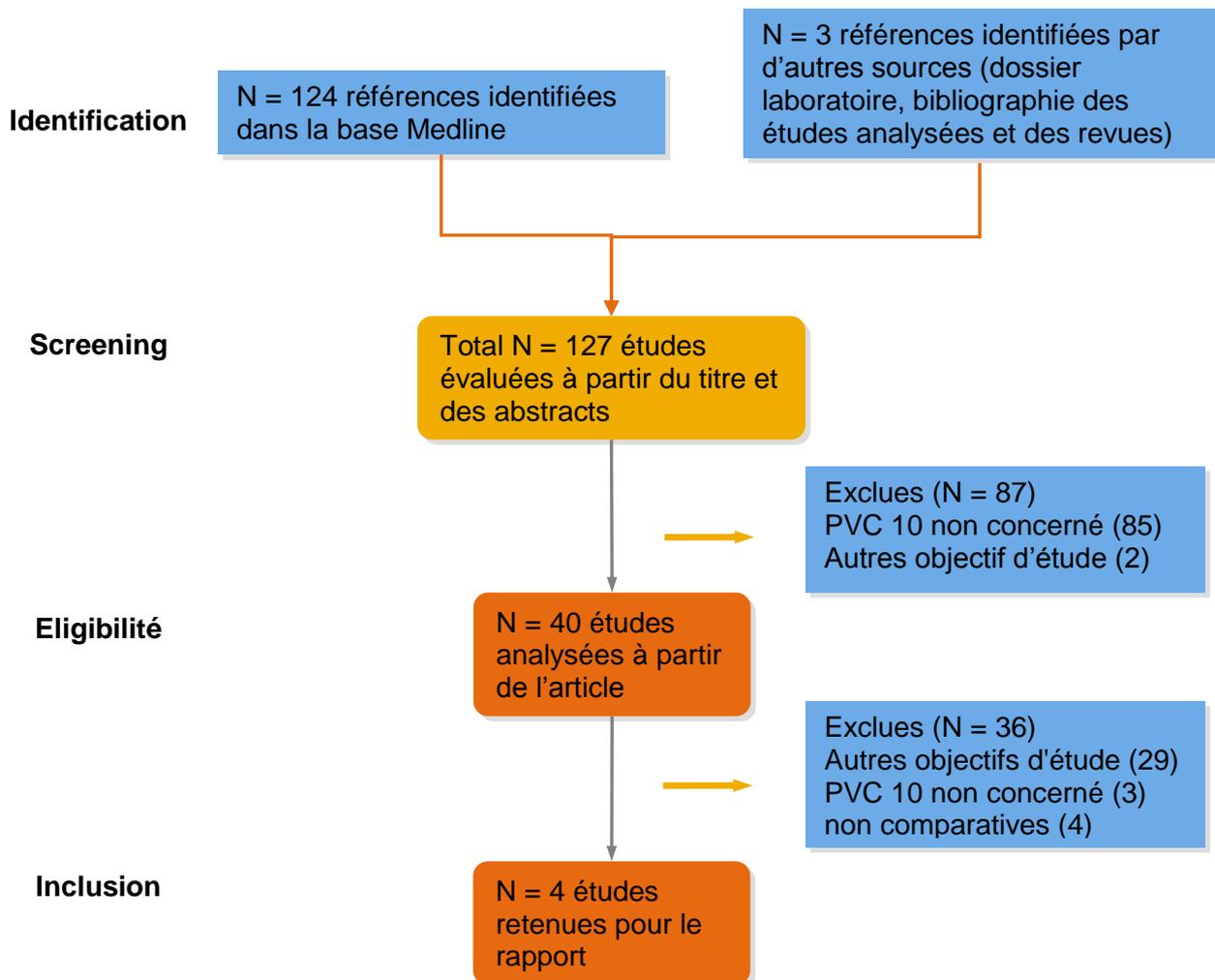


Schéma 2. Diagramme de flux de la sélection des études d'impact des programmes de vaccination

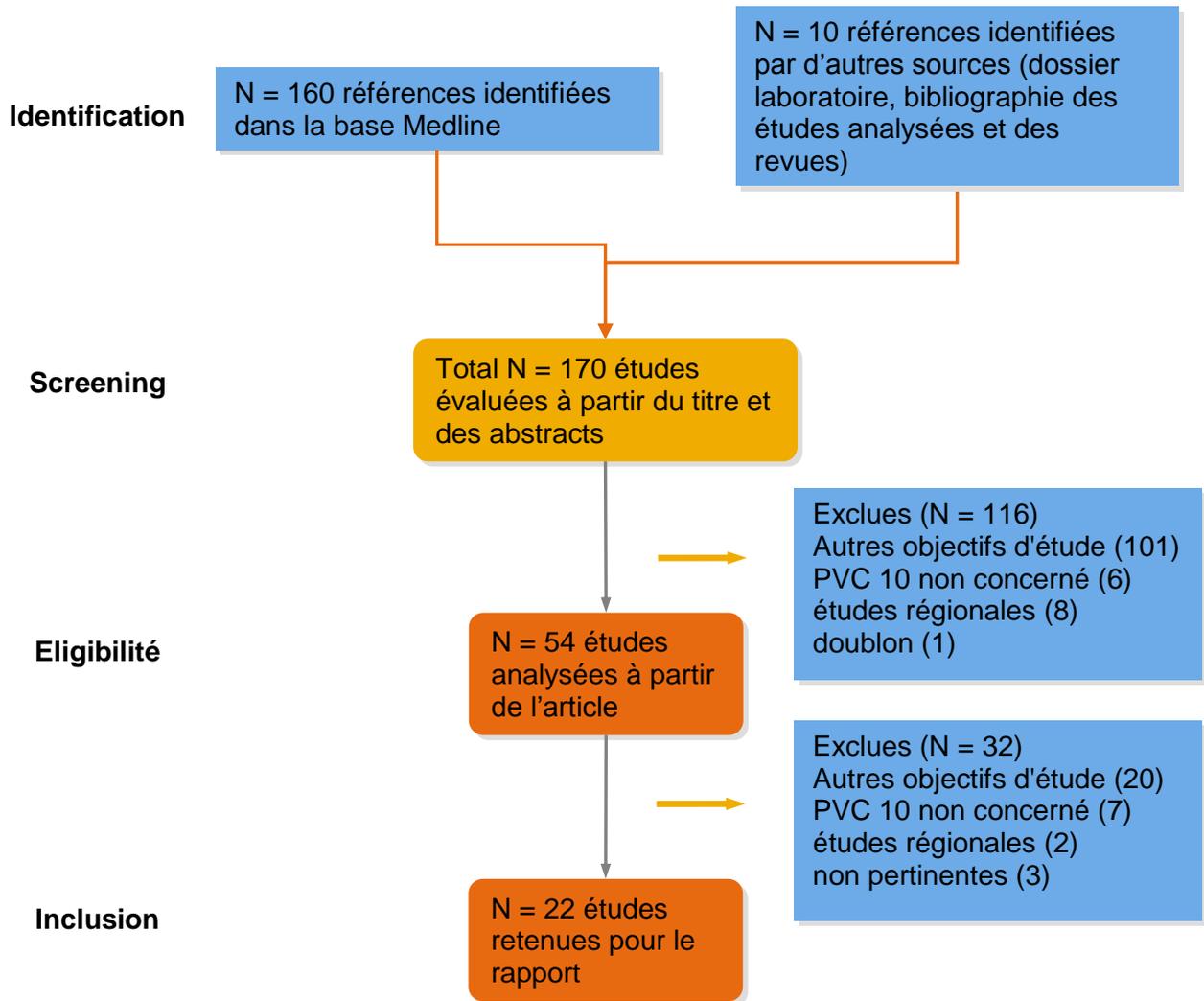
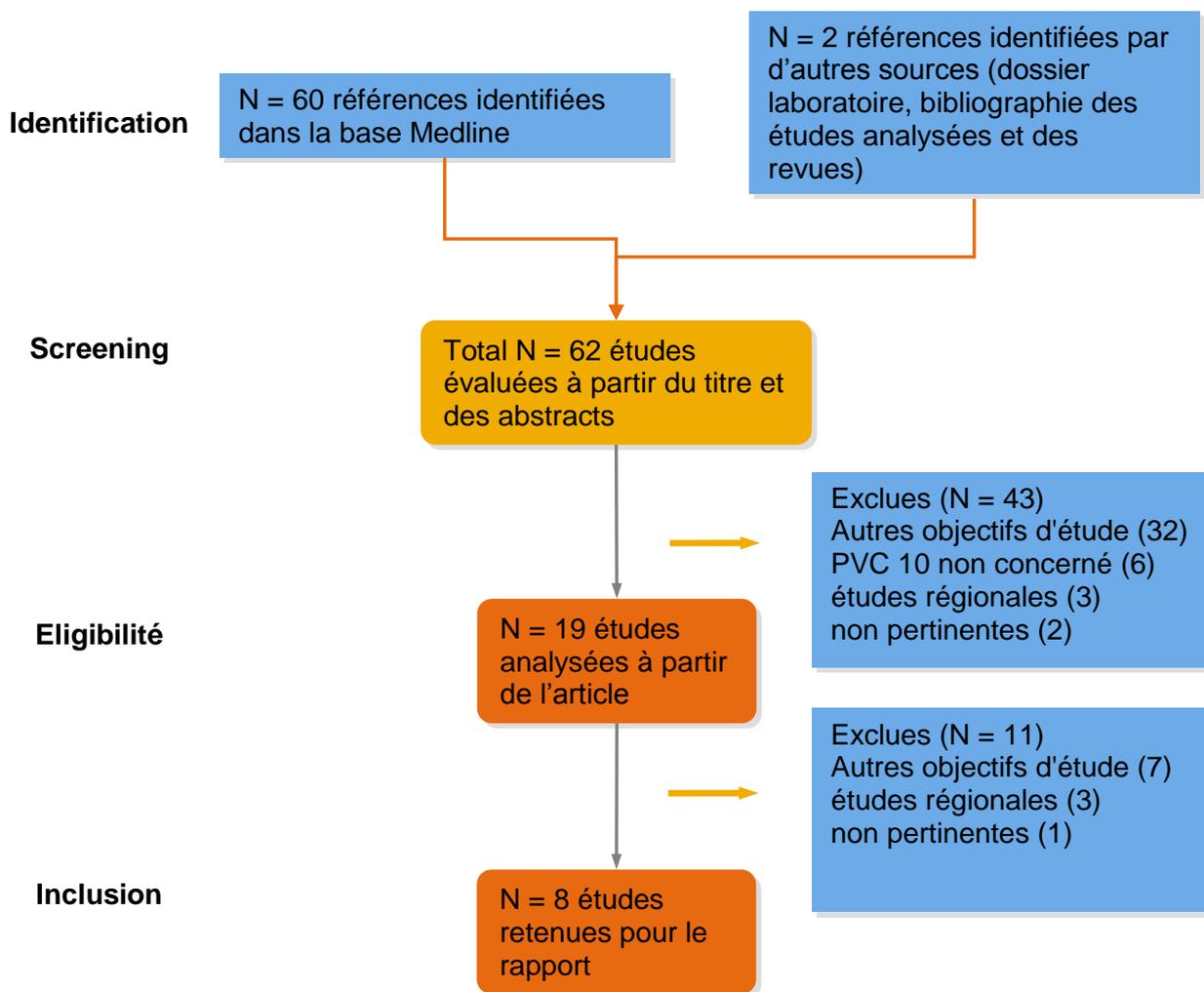


Schéma 3. Diagramme de flux de la sélection des études d'efficacité et d'impact sur le portage



► Groupe thématique et prévention des conflits d'intérêts :

La composition du groupe thématique constitué est présentée en fin de rapport (section Participants). Le groupe thématique s'est réuni à quatre occasions.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les experts sollicités pour la constitution du groupe thématique ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Les liens d'intérêts déclarés par les experts pour participer au groupe de travail ont fait l'objet d'une analyse conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validé par le Collège de la HAS en juillet 2013.

Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Le bureau de la CTV a également souhaité procéder à la réalisation d'auditions de personnalités présentant, en raison de leur implication dans le domaine et du caractère singulier de leurs travaux, un intérêt indispensable. Ces experts ont été auditionnés par le groupe thématique. Conformément au IV de la charte de l'expertise sanitaire ils n'ont en aucun cas participé aux débats et à la

rédaction des conclusions de la présente recommandation. Leurs contributions ainsi que les compte-rendu de leurs auditions sont présentées en Annexe 3.

► Consultation publique

Une consultation publique s'est déroulée du 12 décembre 2017 au 5 janvier 2018. La recommandation provisoire était téléchargeable sur le site de la HAS durant cette période.

Cette consultation avait pour but de :

- recueillir l'expression des avis, y compris divergents, sur le projet de recommandation ;
- confronter les réflexions des experts de la HAS aux opinions et aux pratiques des patients, usagers ou professionnels ;
- apprécier la lisibilité de la recommandation.

Afin de diffuser le plus largement possible l'information sur la tenue de cette consultation, les principales associations de patients et d'usagers du système de santé, collèges nationaux professionnels et sociétés savantes, institutions publiques, syndicats, industriels, identifiées au cours du projet ont été informées par courriel du début de la consultation.

Un communiqué de presse a été adressé aux principaux médias potentiellement intéressés par le sujet.

Les contributions ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire en ligne permettant aux répondants de donner un avis formalisé à l'aide d'une échelle de Likert de 1 (absolument pas d'accord) à 9 (parfaitement d'accord) sur le projet dans son ensemble (avis global) et pour chaque chapitre des recommandations. Des commentaires libres ont été recueillis pour chaque chapitre, ainsi que pour l'identification des leviers et obstacles potentiels pour la mise en œuvre de ces recommandations. Les participants pouvaient répondre à tout ou partie du questionnaire.

Un seul avis collectif par association, institution ou organisme était attendu. Les personnes qui souhaitaient répondre à titre individuel ont été invitées à se rapprocher de leurs représentants professionnels ou associatifs.

La liste complète des organismes, associations ou institutions ayant répondu à la consultation publique et leurs contributions figurent en Annexe 4.

Annexe 3. Compte-rendu des auditions

► Audition du Pr Emmanuelle Varon, 15 septembre 2017

Le Pr Emmanuelle Varon, Microbiologiste au Centre National de Référence des Pneumocoques à l'Hôpital Européen Georges-Pompidou a présenté au groupe thématique les données d'incidence des infections invasives à pneumocoque et de la distribution sérotypique en France.

Le compte-rendu de cette audition est détaillé ci-après:

Emmanuelle Varon du CNRP présente la méthodologie du réseau des 23 ORP qui sont chargés de la remontée des souches.

Elle rappelle la composition du réseau fondé sur 361 laboratoires dans 431 établissements. Ce réseau permet de couvrir 70% des admissions en médecine de court séjour.

Les laboratoires participants sont pour 2/3 identiques à ceux participants au réseau EPIBAC soit une participation au double réseau estimée à 60%.

Le CNRP est en charge de l'analyse des souches invasives depuis 2001 à partir du liquide cébrospinal (LCS) ou d'hémoculture. L'analyse microbiologique porte sur toutes les souches isolées de LCS et de liquide pleural, et pour ce qui concerne les bactériémies (hors méningite), l'analyse a d'abord porté sur 1/6ème des souches remontées par les ORP et, depuis cette année, 1 souche sur 4 est analysée compte tenu du plus faible nombre de cas rapportés.

Le CNRP réalise également l'analyse des souches non invasives (otites moyennes aiguës et infections respiratoires de l'adulte).

Le CNR assure ainsi le suivi de l'évolution de la sensibilité des souches de pneumocoques aux antibiotiques depuis 2003. Il est constaté une diminution des souches de sensibilité réduite à la pénicilline qui représentent 25% des bactériémies de l'adulte en 2016. L'analyse par le CNR est réalisée tous les ans, tandis que les ORP publient leurs données une année sur deux.

Il est constaté des fluctuations d'une année sur l'autre, qui ne sont pas uniquement en rapport avec le mode de recueil qui comprend les années paires essentiellement des souches invasives remontées par rapport aux années impaires. Ces fluctuations sont aussi objectivées sur les données du PMSI (de Cellès MD et al., Sci Rep. 2015 Jun 11;5:11293. doi: 10.1038/srep11293)⁴.

Emmanuelle Varon fait le constat que l'évolution de la sensibilité des souches des pneumocoques est plus liée à la pression vaccinale qu'à la pression associée à l'usage des antibiotiques.

Le nombre de cas et les taux d'incidence des IPP par sérotype de 2001 à 2016 sont présentés.

- Chez les moins de 2 ans, il persiste un très faible nombre d'IPP dues à des sérotypes vaccinaux. Le remplacement sérotypique n'est pas total mais augmente régulièrement.

Les sérotypes 6B, 14, 19F et 23F ont quasi disparu alors qu'ils constituaient les sérotypes les plus prévalents avant la vaccination par Prevenar 7-valent. Après 2009, le remplacement par les sérotypes 19A et le 7F a été couvert par Prevenar 13 (Synflorix n'aurait couvert que le 7F).

Le sérotype 3, bien que représentant peu de cas dans cette tranche d'âge, fluctue assez peu malgré la vaccination ce qui laisse penser que le vaccin n'aurait pas la même efficacité sur ce sérotype.

Au total, en 2016, chez les moins de 2 ans, la forte progression est observée avec les sérotypes 24F et 8 qui sont des sérotypes à pouvoir pathogène élevé. Les sérotypes contenus dans le PCV 10 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F +1, 5, 7F) représentent 5% des cas en 2016.

⁴ Domenech de Celles M, Pons-Salort M, Varon E, Vibet MA, Ligier C, Letort V, *et al.* Interaction of vaccination and reduction of antibiotic use drives unexpected increase of pneumococcal meningitis. Sci Rep 2015;5:11293.

- Chez les 2-5 ans, les sérotypes contenus dans le PCV 10 n'ont pas été isolés en 2016.
- Chez les 5-15 ans, est constatée une diversité sérotypique, sans sérotype émergent ni pré-éminent. Les sérotypes contenus dans le PCV 10 représentent 11% des cas en 2016.
- Chez les 16-64 ans, l'effet indirect de la vaccination est net. En dehors du 19F qui persiste, les sérotypes contenus dans le vaccin 7-valent ne sont plus isolés. Une diminution très marquée des sérotypes 7F et 19A est également constatée depuis l'introduction du vaccin 13-valent avec cependant une persistance du sérotype 3. Dans cette tranche d'âge, les sérotypes émergents en 2015-2016 sont les sérotypes 8 et 12F, qui représentent avec le sérotype 3, les trois sérotypes prédominants. Les sérotypes contenus dans le PCV 10 représentent 8% des cas en 2016.
- Chez les plus de 64 ans, population où l'incidence des IPP est la plus importante, un fort impact de la vaccination est constatée avec la disparition des sérotypes vaccinaux du 7-valent, à l'exception du 19F. Parmi les six sérotypes additionnels du 13-valent, seul le sérotype 3 se maintient et occupe le 1er rang. Dans cette tranche d'âge, les sérotypes émergents en 2015-2016 sont les sérotypes 22F et 8. Les sérotypes contenus dans le PCV 10 représentent 9% des cas en 2016.

Concernant la sensibilité des pneumocoques aux antibiotiques, la majorité des souches de sensibilité réduite ou résistantes à la pénicilline en France avaient un sérotype couvert par le PCV 13. Ils ont laissé la place à d'autres sérotypes, plus sensibles.

Les souches candidates au remplacement sont celles disposant d'une capacité à coloniser le rhinopharynx, voire capables de l'acquérir.

Tous âges confondus, les sérotypes 12F et 8 sont en 2016 les plus prévalents et sont sensibles à la pénicilline. Ce sont deux sérotypes qui ont un potentiel épidémique élevé.

À noter qu'il peut exister des switchs capsulaires entre les souches épidémiques et les souches colonisatrices qui permettent à des souches colonisatrices d'acquérir des gènes de virulence. Ainsi, un clone de sérotype 4 vaccinal a échangé sa capsule avec un sérotype 19A et a participé au remplacement sérotypique aux Etats-Unis dans la période vaccinale du PCV7. Il est possible que sous la pression vaccinale du PCV 13, un switch ait permis à un clone de 19A d'échapper à la pression immunitaire conduisant l'émergence d'un nouveau clone de sérotype 24F.

Emmanuelle Varon a ensuite présenté les données sur les infections invasives pulmonaires de l'adulte issues de l'étude SIIPA (592 cas documentés entre oct 2012 et déc 2015).

Au total, près de 80% de ces pneumonies sont survenues chez des personnes à risque d'infection à pneumocoque dont 35% chez des personnes à haut risque. La mortalité était de 9,1% dans la population sans facteur de risque, et s'élevait à 19,3% dans la population à risque et à 16,7 dans la population à haut risque. Elles sont insuffisamment vaccinées : seuls 12% la population à haut risque et 3,5% de la population à risque.

La couverture sérotypique du PCV13 est de 30% en 2015, elle était de 50% en 2013. Le sérotype 3 est à lui seul responsable de près de 15% des cas durant les 3 années de l'étude, ce qui le place au 1er rang. L'effet potentiel du PCV10 est donc limité dans la mesure où les sérotypes 7F et 1 ont déjà bien diminué tandis que le sérotype 3 persiste. Pour autant, les vaccins sont peu immunogènes vis-à-vis de ce sérotype : si une réduction limitée a pu être constatée chez l'enfant, elle n'a pas été observée chez les adultes chez qui le nombre de cas ne semble pas influencé par la vaccination des enfants.

Les discussions ont porté sur :

- Les différences sérotypiques entre méningites et bactériémies ;
- L'existence ou non d'un clone particulier de 19F résiduel chez les enfants ;
- L'existence éventuelle d'une différence entre l'antigène capsulaire 19F inclus dans le Prevenar13 et celui du Prevenar7 ;
- L'absence d'effet indirect du PCV13 sur le sérotype 3
- Une immunogénicité croisée peu probable entre 19F du Synflorix et les pneumocoques de sérotype 19A
- La sensibilité réduite du 19A observée en France alors que le 19A est 100% sensible à la pénicilline en Norvège ;
- La diminution de l'incidence des souches résistantes, essentiellement due au vaccin.

► **Audition des Dr Camelia Savulescu et Dr Germaine Hanquet, 15 septembre 2017**

Les Dr Camelia Savulescu et Dr Germaine Hanquet, de la société Epiconcept France, ont présenté les projets européens SpIDnet/I-MOVE+ et en particulier les résultats portant sur l'efficacité et l'impact des vaccins pneumococques en Europe.

Le compte-rendu de cette audition est détaillé ci-après:

Camelia Savulescu présente des réseaux européens SpIDnet et I-MOVE+ composés de 12 pays européens partenaires.

Ce système de surveillance à long terme permet de mesurer l'efficacité post-autorisation (*effectiveness*), correspondant à l'effet direct des vaccins conjugués chez l'enfant. Il permet aussi d'estimer l'impact populationnel (effet global et indirect) des programmes de vaccination sur le fardeau des infections invasives à pneumocoque (IPP) selon les différents sérotypes et en fonction du ou des vaccins conjugués recommandés.

Les données de surveillance de 2012 à 2016 provenant de 10 sites participants ont été considérées pour mesurer l'*effectiveness* du VPC 13 tandis que les données de 2011 à 2015 provenant de 4 sites participants ont été considérées pour le VPC 10.

L'étude repose sur une méthode de cohorte indirecte comparant les odds de la vaccination chez les cas définis comme des IPP dues aux sérotypes vaccinaux et chez les témoins correspondant aux IPP dues aux sérotypes non vaccinaux (non inclus dans les VPC).

L'*effectiveness* du VPC par sérotype a été mesurée chez les enfants ayant reçu au moins une dose (VPC 10 ou VPC13) ou chez ceux ayant reçu un schéma complet (pour le VPC13 seul). L'*effectiveness* est ajustée sur le site (effet fixe), le groupe d'âge (< 2 ans, 2-4 ans), l'année de notification et l'existence de co-morbidités.

Les résultats d'*effectiveness* du PCV contre les IPP chez les enfants de moins de 5 ans pour les sérotypes pour lesquels la taille de l'échantillon permettait une puissance d'étude suffisante sont présentés.

L'*effectiveness* du VPC 13 sur les IPP dues aux 13 sérotypes vaccinaux est de 87% [IC95% 80-91%] pour au moins une dose et de 86% [IC95% 76-92%] pour un schéma vaccinal complet selon les recommandations de chaque site.

L'*effectiveness* du VPC 13 contre les IPP dues au sérotype 19A est de 86% [IC95% 74-92%] pour au moins une dose et de 94% [IC95% 82-98%] pour un schéma vaccinal complet selon les recommandations de chaque site.

L'*effectiveness* du VPC 13 contre les IPP dues au sérotype 3 est de 70% [IC95% 44-84%] pour au moins une dose et de 57% [IC95% 5-81%] pour 3 doses (mais les intervalles de confiance sont très larges). Si confirmée par des tailles d'échantillon plus grandes, ceci pourrait suggérer une *effectiveness* moindre du vaccin vis-à-vis du sérotype 3.⁵

L'*effectiveness* du PCV 10 sur les IPP dues aux 10 sérotypes vaccinaux est de 84% [IC95% 32-96%] avec au moins une dose⁶.

Les discussions ont porté sur :

- La protection croisée du VPC 10 qui, si elle a été démontrée sur des données d'immunogénicité, ne semble pas être confirmée dans les pays utilisant le VPC 10 +/-13 ; A noter que la distribution sérotypique varie selon les pays. En particulier en Finlande, le sérotype 19A représente 38% des souches impliquées dans les IPP.
- L'*effectiveness* du VPC 10 sur les 3 sérotypes additionnels inclus dans le vaccin est moindre que celle de VPC 13. Une explication pourrait être la prise en compte des données de 2012-2013 de la Catalogne où une épidémie du sérotype 1 a été constatée. La question du typage de ce sérotype a été posée ;
- La possibilité d'utiliser les données poolées présentées dans le cadre du rapport dans la mesure où les données sur le PCV 10 n'ont pas été encore été publiées ni présentées à l'ESCI. Une autorisation sera demandée aux centres partenaires et à l'ECDC ;
- En préparation de cette réunion, Epiconcept a demandé une autorisation aux sites d'études partenaires et à l'ECDC. Les données d'un site ont dû être retirées de l'analyse groupée après cette réunion. La soumission pour publication de l'étude d'*effectiveness* est attendue pour la fin de l'année 2017.
- La décision prise par la Belgique qui utilise le PCV 10 depuis 2016 après avoir utilisé le VPC 13 en se fondant sur les données de protection croisée disponibles en 2015 (immunogénicité et étude canadienne). Le rapport long en français sera transmis aux membres du GT.

Camelia Savulescu et Germaine Hanquet présentent les résultats de l'impact des programmes de vaccination sur les IPP avec les vaccins conjugués (effet global et indirect).

L'étude repose sur une méthode de comparaison avant-après des taux d'incidence des IPP mesurés à partir de données rétrospectives. Les cas sont définis comme des IPP confirmées et décrits selon le sérotype et par classe d'âge (< 5 ans, 5-64 ans, plus de 65 ans). Un ratio d'incidence a été calculé à partir du rapport entre les taux d'incidence observés après l'introduction du VPC 10 ou 13 et du taux d'incidence moyen observé pendant la période de vaccination par VCP 7 pour la groupe d'âge <5 ans et du taux d'incidence observé en 2009 chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

⁵ Hanquet G, Krizova P, Espenhain L, Nuorti P, Lepoutre A, Mereckiene J, *et al.* Indirect effect of five years of infant PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease among the elderly: pooled analysis from 10 European countries. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology 2016. Stockholm Waterfront Congress Centre, 28-30 november 2016, Stockholm, Sweden [En ligne]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016.

<https://www.escaide.eu/sites/escaide/files/documents/ESCAIDE%20Abstract%20Book%202016.pdf>

⁶ Hanquet G, Celentano LP, Savulescu C. Which pneumococcal vaccine for the elderly? Indirect effect of childhood PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease in teh elderly of 10 European countries. 27th ECCMID 2017, 22-25 April, Vienna, Austria [En ligne]. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017.

https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary

Pour l'analyse de l'effet global de la vaccination chez les enfants de moins de 5 ans, en 2016, sont constatées :

- une réduction de 45% de l'incidence des cas d'IPP tout sérotype confondu avec une stabilisation au cours des 3 dernières années ;
- une réduction de 90 % de l'incidence des cas d'IPP dues aux sérotypes contenus dans le PCV 7 ;
- une réduction de 90 % de l'incidence des cas d'IPP dues aux sérotypes additionnels contenus dans les vaccins conjugués ;
- une augmentation de 84% de l'incidence des IPP dues aux sérotypes non vaccinaux ;

En particulier, la réduction de l'incidence sur les sérotypes 3, 6A et 19A est de 57% en 2016 par rapport à la période VPC 7. Est toutefois noté une augmentation de l'incidence des cas d'IPP dues aux sérotypes 3 en 2016 alors que l'incidence du sérotype 19 A a diminué de 73% en 2016 par rapport à la période VPC 7. Elle s'est ensuite stabilisée au cours des 3 dernières années.

Dans les pays ayant mis en place la vaccination par VPC 13, la réduction de l'incidence des cas d'IPP tout sérotype confondu est de 40% et la réduction de l'incidence des IPP dues aux sérotypes additionnels du vaccin est de 83%. Ceci inclut une diminution marquée de l'incidence des IPP dues au sérotype 19 A (-81%) qui se stabilise au cours des 3 dernières années, et une augmentation de l'incidence du sérotype 3 en 2016 par rapport à la période VPC 7 (+1%).

Pour l'analyse de l'effet indirect de la vaccination chez les individus de plus de 65 ans, les ratios mesurés sont estimés chaque année par rapport à 2009, dernière année complète où le VCP 7 a été utilisé chez les enfants. Le vaccin VPP 23 était déjà utilisé pendant la période d'étude, avec des taux de couverture plus importants dans certains pays comme le Royaume uni et les régions espagnoles, mais avec une couverture vaccinale constante dans ces pays. Ainsi, il peut être considéré que le ratio calculé est uniquement le reflet de l'effet indirect des VPC 10/13 des enfants vaccinés.

En 2016, sont constatées chez les individus de plus de 65 ans (effet indirect),

- une réduction de 20% de l'incidence des cas d'IPP tout sérotype confondu en 2014 avec une nouvelle augmentation au cours des 2 dernières années conduisant à une réduction globale de 11% en 2016 par rapport à la période VPC 7 (2009) ;
- une réduction de 79 % de l'incidence des cas d'IPP dues aux sérotypes contenus dans le VPC 7 (vs 90% chez les enfants) ;
- une réduction de 41 % de l'incidence des cas d'IPP dues aux sérotypes additionnels contenus dans le VPC 13 ;
- une augmentation de l'incidence 66% des IPP dues aux sérotypes non inclus dans le VPC 13.

Des différences notables sont constatées dans cette tranche d'âge en fonction de la stratégie vaccinale recommandée chez les enfants.

Dans les 6 sites ayant mis en place une vaccination universelle par VPC 13 avec une couverture élevée (>90%), la réduction de l'incidence des cas d'IPP tout sérotype confondu est de 13% en 2016 par rapport à la période VPC 7 et de 6% dans les 4 sites ayant utilisé le VPC 10 (uniquement ou à ~50% avec le VPC 13).

Dans les 6 sites ayant mis en place la vaccination par VPC 13, la réduction de l'incidence des IPP dues aux 6 sérotypes additionnels est de 55% en 2016 par rapport à la période VPC 7 alors que dans les 4 sites ayant utilisé le VPC 10 (avec ou sans VPC 13) on constate une augmentation de 19% des IPP dues à ces sérotypes, en raison principalement d'une augmentation du sérotype 19 A (-47% vs +147% en 2016), et dans une moindre mesure du sérotype 3 (+7% vs +54% en 2016), qui augmente dans les 2 groupes.

Les discussions ont porté sur :

- La difficulté de réaliser une analyse uniquement dans les pays ayant mis en place la vaccination par le VPC 10 seul (Finlande, Pays-Bas) en raison du faible nombre de cas et d'un historique de vaccination différent (pas de VPC 7 en Finlande);
- La distribution des vaccins VPC 10 et VPC 13 dans les pays ayant utilisé les deux vaccins : environ 50/50 en Suède (répartition par comtés) et 50/50 en République Tchèque (paiement du différentiel de coût du VPC13 à la charge du patient).
- L'explication des intervalles de confiance larges observés vraisemblablement pas due à un nombre de cas trop limité mais à une dispersion de l'effet due à une hétérogénéité entre les sites ;
- La nécessité de regarder les données d'Islande qui utilise le VPC 10 ;
- La nécessité de regarder le rapport du JCVI justifiant le choix du PCV 13 - l'appel d'offre ayant été remporté par le VPC 13.

► Audition du Pr Robert Cohen, 18 septembre 2017

Le Pr Robert Cohen, Pédiatre et Directeur scientifique de l'association ACTIV (Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne), a présenté les données de l'étude du portage rhinopharyngé des pneumocoques chez l'enfant en France.

Le compte-rendu de cette audition est détaillé ci-après:

Robert Cohen précise ses liens d'intérêts et indique que les études présentées ont été financées par Wyeth et Pfizer au titre de post-commitment de l'autorisation de mise sur le marché des vaccins pneumococques et à la demande de l'ancien directeur général de la santé.

1) Etudes de portage

L'association ACTIV mène de nombreuses études sur la flore pharyngée en pédiatrie, les premières ayant été mises en place pour suivre l'impact de l'usage des antibiotiques puis des vaccins, ainsi qu'un suivi des infections invasives (méningites et bactériémies).

Ces études ont déjà donné lieu à de nombreuses publications.

1a) Etude du portage des enfants présentant une otite fébrile et douloureuse

Robert Cohen présente la méthodologie de l'étude sur le portage rhinopharyngé des pneumocoques. Les prélèvements de la flore rhinopharyngée des enfants de 6 mois à 2 ans vus en consultation par les pédiatres libéraux de l'association entre le 1er octobre et le 1er mai et présentant une otite moyenne aiguë (en particulier otite fébrile et douloureuse) sont adressés au CNR ou à l'hôpital Robert Debré. Le taux de couverture vaccinale de ces enfants avoisine 100%.

Sur les 16 ans de suivi (de 2001 à 2017), les caractéristiques des enfants suivis ont évolué (+ 40% d'enfants en crèche, - 20% d'enfants avec une température $\geq 38,5$ °C). De même, une réduction de 1/3 de la consommation en antibiotiques chez ces enfants dans les 3 mois précédents est constatée ce qui a un impact sur le portage du pneumocoque.

Entre 2001 et 2017, il a été observé une réduction du portage rhinopharyngé du pneumocoque de 9% (de 71,2% à 65%) avec une disparition quasi complète des sérotypes inclus dans le 7 valent (de 44,5% à 2,6%) sauf le 19F. La réduction du portage rhinopharyngé du pneumocoque est statistiquement significative dans les 9 premières années (test de tendance de 2001 à 2009, $p=0,02$) mais ne l'est plus depuis l'introduction du VPC13 (test de tendance de 2010 à 2016,

$p=0,60$) malgré la réduction statistiquement significative du portage des 6 sérotypes additionnels (de 20% à 2%, test de tendance de 2010 à 2016, $p<0,001$).

Parmi les enfants porteurs, le sérotype 19F était porté chez près de 14% des enfants avant l'introduction du VPC 7 alors qu'il est présent désormais chez environ 2% des enfants porteurs mais il persiste.

Le portage du sérotype 19A n'a cessé d'augmenter depuis l'introduction de la vaccination par VPC 7 (8,6% en 2001 à 16% en 2010) puis a considérablement diminué suite à l'introduction du VPC 13 (16% en 2010 à 0,6% en 2016).). Cependant il n'a pas disparu du portage (environ 1 % restant porteur).

Les sérotypes 3 et 6C sont aujourd'hui très peu portés (chez moins de 1% des enfants porteurs) mais non encore éliminé. Par contre le sérotype 6A n'est plus du tout porté comme le 7F, le 1 et le 5.

Parmi les sérotypes émergents figurent, par ordre d'importance, le sérotype 15 B/C et le sérotype 15A qui atteint un certain équilibre. Puis les 11A et 23A et enfin les 35B, 23B, 35F et 21.

Ainsi, depuis l'introduction du VPC 13, beaucoup plus de sérotypes sont présents mais aucun ne prédomine (pas de remplacement comme celui constaté avec le 19A antérieurement). Est observée également une certaine diminution de la résistance aux antibiotiques des sérotypes portés, en raison aussi d'une consommation en baisse des antibiotiques, avec pourtant les sérotypes 35B, 11A et 15 A les plus fréquemment portés qui présentent une sensibilité réduite voire une résistance à la pénicilline. Il n'est pas observé d'émergence de souche hautement résistante.

1. b) Etude de portage d'enfant sans pathologie

Robert Cohen présente ensuite la méthodologie de l'étude sur le portage rhinopharyngé des pneumocoques chez les enfants de même âge mais sains et consultant dans le cadre d'une vaccination entre le 1er octobre et le 1er mai. Chez ces enfants, le taux de portage (ensemble des sérotypes) n'est plus de 60% mais de 30%. Le taux de portage de l'*Haemophilus influenzae* b (Hib) est de 43%.

1. c) Comparaison du portage Témoins/Otites

Une comparaison du portage des cas et des témoins a été effectuée sur la période de 2011 à 2017. Les cas (otites) étaient toutefois plus souvent gardés en crèche, et étaient plus sujets aux otites et à des récurrences que les témoins. Le risque de portage du pneumocoque (ajusté sur le mode de garde en crèche) est 2,3 [2,0 ; 2,6] fois plus élevé chez les cas par rapport aux témoins ($p<0,001$) et 4,2 [3,7 ; 4,8] fois plus élevé pour le portage de Hib ($p<0,001$).

1. d) Comparaison des sérotypes de portages et des sérotypes isolés dans les infections invasives d'enfant de même âge provenant du CNR

Cette méthode permet d'approcher le pouvoir pathogène (disease potential) des différents sérotypes de pneumocoques en comparant les proportions respectives qu'ils occupent en pathologie et en portage. Avant l'implémentation des PCV la majorité des sérotypes vaccinaux (4,9,14,6B,19F, 1,3,5,7F,19A) étaient plus souvent retrouvés en pathologie qu'en portage (disease potential élevé). Depuis le PCV13 seul 2 sérotypes ont un disease potential élevé : 12 F, 24 F. Tous les autres sérotypes sont plus souvent retrouvés en portage qu'en pathologie.

L'efficacité des vaccins anti-pneumococciques conjugués sur les infections pneumococciques n'est pas liée à la réduction du portage des pneumocoques, mais par l'occupation de ce microbiome par des sérotypes dans l'ensemble moins pathogène.

2) Étude Méningite

Cette étude complémentaire des études EPIBAC et des données du CNR a pour objectif principal de fournir des données sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de méningites de l'enfant (pas que le pneumocoque) et recouvre 60 à 70% des cas Français.

Concernant les méningites, s'il a été constaté une baisse du nombre de méningites chez les enfants depuis l'introduction de la vaccination (comparable à celle d'EPIBAC), elle ne retrouve pas de baisse chez les enfants présentant une pathologie sous-jacente qui sont susceptibles de s'infecter avec n'importe quel sérotype porté.

Les sérotypes 23B et 6C sont les plus fréquemment associés à une pathologie sous-jacente (brèche ostéo-méningée ou immunodépression).

3) Étude du profil clinique des infections invasives

Malgré l'efficacité des vaccins des infections systémiques à pneumocoque persistent et persisteront mais avec une incidence moindre. Les sérotypes ayant changé, le profil clinique des infections a aussi changé. Entre 2011 et 2015, les sérotypes 1, 19A et 3 sont les plus souvent pourvoyeurs de pneumonie bactériémique et survenaient plus souvent chez des patients ayant des pathologies sous-jacentes.

4) Étude pneumonie

Elle a suivi les enfants consultant pour pneumonie dans 8 services d'urgence pédiatrique de 2009 à 2016. Une réduction de 29% [27 ; 31] des pneumonies a été observée avec en parallèle une augmentation (+21%) des visites en urgence pédiatrique soit une réduction de 45% de taux de pneumonie rapporté par consultation pédiatrique. Une réduction de 35% des hospitalisations pour pneumonie acquise confirmée et de 54% des pleurésies sont également constatées. Les sérotypes impliqués prédominant avant la vaccination par VPC13 étaient majoritairement les 1, 19A, 7F et le 3. Aucun sérotype ne prédomine actuellement.

5) Otorrhée

Enfin, une analyse des prélèvements locaux de l'otorrhée réalisée de 2015 à 2017 sur environ 380 enfants vus en consultation de pédiatres libéraux indique une contamination majoritairement par streptocoque A (50%) chez les enfants de plus de 3 ans et par Haemophilus non typable (49%) chez les enfants de moins de 3 ans. Si les sérotypes non vaccinaux sont très majoritaires (73%), avec en particulier le 23B et le 11A, les sérotypes vaccinaux 3, 19F et 19A sont sur-représentés par rapport au portage témoignant très probablement d'un pouvoir pathogène accru pour ces sérotypes.

Les discussions ont porté sur :

- La possibilité de portage simultané de plusieurs sérotypes : le portage simultané est possible mais dans 90% des cas il y a un sérotype dominant dont la durée de portage est la plus longue qui se transmet et qui est mis en évidence ;
- La mortalité des IIP parmi les infections résiduelles a peu évolué ;
- La résistance du sérotype 19 A qui a une susceptibilité plutôt intermédiaire à la pénicilline mais qui est résistant aux céphalosporines de 3ème génération ;
- La stabilité du portage des sérotypes dans le temps : les sérotypes 19F, 23 et 3B sont portés très longtemps au contraire du sérotype 1 ; il existe une relation entre la durée de portage et l'antibiorésistance ;

- L'existence de sérotypes plus associés à un contexte d'immunodéficience : leur contamination tient au portage des autres individus ;
- Le délai d'infection par rapport au portage : la majorité des infections surviennent dans le 1er mois suivant l'acquisition du portage ;
- La persistance du sérotype 19F qui n'est toujours pas éradiqué même si le VPC 10 et VPC 13 semblent plus efficaces que le VPC 7 ;
- L'évolution de la répartition des maladies sous-jacentes.

► Audition du Pr Ron Dagan, 18 septembre 2017

Le Pr Ron Dagan, Professeur distingué de Pédiatrie et de Maladies infectieuses au centre médical universitaire de Soroka en Israël a présenté un état de lieux des données de comparaison entre le VPC 10 et le VPC 13 en termes d'immunogénicité, de portage et d'impact disponibles à l'international.

Le compte-rendu de cette audition est détaillé ci-après :

Ron Dagan présente les principales données d'immunogénicité comparant le VPC 10 au VPC 7 (Wysocki et al 2009 et Vesikari et al 2009)^{7,8}. Si les données indiquent une protection similaire sur les sérotypes vaccinaux en termes de pourcentage d'individus atteignant un taux de séroprotection >0,20 µg/mL entre les 2 vaccins, les moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps (Ac) obtenus avec le VPC 7 sont supérieures à celles obtenus avec le VPC 10 pour l'ensemble des sérotypes à l'exception du sérotype 19F.

Les données d'immunogénicité comparant le VPC 10 au VPC 13 (Wijmenga-Monsour et al 2015)⁹ indiquent que les MGT en Ac fonctionnels (OPA) sont supérieures pour le VPC 13 comparé au VPC 10 pour la plupart des sérotypes vaccinaux (bien que à la limite de la significativité pour certains). Il rappelle que le dosage des OPA varie en fonction des laboratoires d'analyse.

Ron Dagan considère qu'il est désormais établi que le niveau de MGT en IgG anti-polysaccharidique et en Ac fonctionnels (OPA) n'est pas le meilleur marqueur de la réponse sérotypique spécifique à la vaccination par les vaccins conjugués et donc le critère prédisant le mieux l'efficacité du vaccin.

Il semble, en effet, que ce soient les cellules B mémoires qui jouent un rôle prépondérant dans la stimulation du système immunitaire. Le niveau des IgG anti-polysaccharidiques 6B sécrétées par les cellules B mémoires apparaît comme le marqueur immunologique le plus pertinent pour prédire la réponse sérotypique spécifique à la vaccination par les vaccins conjugués et donc la protection vis-à-vis de l'acquisition du portage rhinopharyngé (Pennington et al 2016)¹⁰ et non le titre en Ac IgG anti 6B sériques ou en Ac anti6B Ig A dans les sécrétions nasales.

⁷ Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S77-88.

⁸ Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsene JP, *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S66-76.

⁹ Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RM, Zancolli M, Goldblatt D, *et al.* Direct comparison of immunogenicity induced by 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine around the 11-month booster in Dutch infants. *PLoS One* 2015;10(12):e0144739.

¹⁰ Pennington SH, Pojar S, Mitsi E, Gritzfeld JF, Nikolaou E, Solorzano C, *et al.* Polysaccharide-Specific Memory B Cells Predict Protection against Experimental Human Pneumococcal Carriage. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(12):1523-31.

Une étude indique que le VPC 13 induit de manière statistiquement significative une réponse en Ac anti-capsulaires sérotype spécifique supérieure (Van Western et al 2015)¹¹. La réponse en Ac IgG sérotype spécifique des suites de la vaccination par les conjugués apparaît donc comme le reflet de l'intensité de la stimulation immunitaire mais ne constituerait qu'un critère d'efficacité intermédiaire du vaccin sur l'acquisition du portage.

Globalement, dans l'ensemble des études réalisées sur le portage et à schéma comparable de primo-vaccination à 3 doses, la différence de taux de portage rhinopharyngé du pneumocoque à l'âge de 12 mois entre les vaccinés et les contrôles semble moindre avec le VPC 10 comparé au VPC 13 mais aussi au VPC 7 (même si les intervalles de confiance se chevauchent). Il en est de même pour le taux de portage durant la deuxième année de vie après un schéma de primo-vaccination et un rappel (3+1 ou 2+1).

Une comparaison de l'incidence des IPP des enfants vs. des adultes, comme marqueur indirect de l'impact de la vaccination sur le portage rhinopharyngé, entre la Finlande ayant mis en place le VPC 10 et Israël ayant mis en place le VPC 13 a été réalisée entre 2009 et 2016. Si l'impact du programme de vaccination sur les IPP semble similaire chez les enfants de moins de 5 ans pour les sérotypes 6B, 9V et 23F, la réduction du nombre de cas chez les individus de plus de 5 ans apparaît plus marquée en Israël qu'en Finlande. Le VPC 13 apparaît ainsi être plus efficace sur l'acquisition du portage.

En termes de protection croisée vis-à-vis des sérotypes 6A et 19A, la réponse immunitaire, mesurée par les MGT d'Ac fonctionnels OPA ou les MGT d'Ac IgG ou la fréquence des cellules B mémoires, apparaît statistiquement plus élevée avec le VPC 13 comparé au VPC 10 après un schéma de primo-vaccination et après le rappel.

Le taux d'acquisition du portage a été comparé dans deux études cliniques randomisées, l'une réalisée en Israël avec le VPC 13 et l'autre réalisée aux Pays-Bas avec le VPC 10 versus le VPC 7. Un taux de portage supérieur du sérotype 19A a été constaté à tous les temps d'étude pour les individus vaccinés par le VPC 7 comparé au VPC 13 (Dagan et al 2013)¹² alors qu'il n'a été constaté aucune différence entre le VPC 7 et le VPC 10 (Van der Bergh et al 2013)¹³.

Une des premières études comparant la prévalence du portage avant et après l'introduction de la vaccination par le VPC 10 a été publiée au Kenya. La prévalence du portage chez les enfants de moins de 5 ans vis-à-vis du 19A et du 6A a augmenté après l'introduction du VPC 10 (Hammit et al 2014)¹⁴.

En Nouvelle-Zélande, la prévalence du portage du 19A, 6A et 6C a diminué peu après l'introduction du VPC 10 au lieu du VPC 7 mais a nettement diminué peu après l'introduction du VPC 13 au lieu du VPC 10 (Leach et al 2015 et 2016)¹⁵. La prévalence du portage du 19A, 6A a même augmenté

¹¹ Van Westen E, Wijmenga-Monsuur AJ, van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JAM, Kuipers B, Knol MJ, *et al*. Differential B-cell memory around the 11-month booster in children vaccinated with a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):342-9.

¹² Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, *et al*. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* 2013;57(7):952-62.

¹³ Van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, *et al*. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):e30-9.

¹⁴ Hammit LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, *et al*. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health* 2014;2(7):e397-405.

¹⁵ Leach AJ, Wigger C, Hare K, Hampton V, Beissbarth J, Andrews R, *et al*. Reduced middle ear infection with non-typeable *Haemophilus influenzae*, but not *Streptococcus pneumoniae*, after transition to 10-valent pneumococcal non-typeable H. influenzae protein D conjugate vaccine. *BMC Pediatr* 2015;15:162.

en comparant la période avant et après l'introduction du VPC 10 en Nouvelle-Zélande (Best et al 2016)¹⁶ et au Brésil (Brandileone et al 2016)¹⁷ alors qu'aux Etats-Unis où le VPC 13 a été introduit, une diminution statistiquement significative du portage du 19A et du 6C a été observée (Desai et al 2015)¹⁸. La même dynamique est observée en Israël avec le VPC 13 (Ben Shimol et al 2016)¹⁹ où le 6A a disparu et le 19A poursuit sa baisse. De même au Royaume-uni où le 19A a disparu et le 6A poursuit sa baisse après l'introduction du VPC 13 (Devine et al 2017)²⁰. En Slovaquie, où les deux vaccins VPC 10 et VPC 13 ont été introduits en 2011 et où le VPC 10 a été préféré en termes de doses distribuées, la distribution du sérotype 19A dans les otites a diminué (54% à 37% entre 2011 et 2015) chez les moins de 2 ans mais reste à un niveau élevé 4 ans après la vaccination tandis que la fréquence du sérotype 3 a doublé (35% à 64%) chez les 5-14 ans et a peu évolué pour le sérotype 19A (12% à 15% entre 2011 et 2015) (Macaj et al 2016)²¹.

En termes de santé publique, Ron Dagan souligne que l'introduction de la vaccination par le pneumocoque a considérablement modifié l'incidence des IIP en fonction de l'âge. Désormais, 85% des cas d'IIP sont retrouvés chez les individus de plus de 5 ans. En termes de santé publique, c'est donc bien l'impact de la vaccination sur le portage qui est devenu le cœur des problématiques aujourd'hui sur le pneumocoque.

En Israël, la réduction de l'incidence des IPP à pneumocoques est 3,3 fois plus élevée chez les individus de plus de 18 ans que chez les enfants de moins de 5 ans vaccinés (Regev et al 2017)²². Chez les moins de 24 mois, l'incidence des IPP a diminué de 98% par rapport à l'ère avant la vaccination pneumocoque (Ben-shimol et al 2017)²³. La réduction des otites, y compris toutes causes, a été également considérable chez les moins de 24 mois (Ben-shimol et al 2016)¹⁹.

Une comparaison de l'incidence des IIP dues au sérotype 19A dans les pays ayant introduit le VPC 13 (Israël, Etats-Unis et Royaume-Uni) avec les pays ayant introduit le VPC 10 (Chili, Nouvelle-Zélande, Finlande) a été réalisée chez les enfants de moins de 5 ans et chez les individus de plus de 5 ans. Dans les pays ayant introduit le VPC 10, l'incidence de celles-ci a fluctué chez les enfants de moins de 5 ans (période de diminution suivie de période avec nouvelle augmentation) mais elle

Leach AJ, Wigger C, Beissbarth J, Woltring D, Andrews R, Chatfield MD, *et al.* General health, otitis media, nasopharyngeal carriage and middle ear microbiology in Northern Territory Aboriginal children vaccinated during consecutive periods of 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;86:224-32.

¹⁶ Best EJ, Walls T, Souter M, Neeff M, Anderson T, Salkeld L, *et al.* Pneumococcal vaccine impact on otitis media microbiology: a New Zealand cohort study before and after the introduction of PHiD-CV10 vaccine. *Vaccine* 2016;34(33):3840-7.

¹⁷ Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SCG, Brandao AP, Ribeiro AF, Carvalhanas TMP, *et al.* Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* among children in Sao Paulo, Brazil. *Vaccine* 2016;34(46):5604-11.

¹⁸ Desai AP, Sharma D, Crispell EK, Baughman W, Thomas S, Tunali A, *et al.* Decline in pneumococcal nasopharyngeal carriage of vaccine serotypes after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in Atlanta, Georgia. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(11):1168-74.

¹⁹ Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Dagan R. Pneumococcal nasopharyngeal carriage in children <5 years of age visiting the pediatric emergency room in relation to PCV7 and PCV13 introduction in southern Israel. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):268-76.

²⁰ Devine VT, Cleary DW, Jefferies JM, Anderson R, Morris DE, Tuck AC, *et al.* The rise and fall of pneumococcal serotypes carried in the PCV era. *Vaccine* 2017;35(9):1293-8.

²¹ Macaj M. Pneumococcal otitis media in slovakia before and after paediatric universal pneumococcal vaccination [abstract]. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 26–30 June, 2016, Glasgow, Scotland. Glasgow: ISPDD.

²² Regev-Yochay G, Katzir M, Strahilevitz J, Rahav G, Finn T, Miron D, *et al.* The herd effects of infant PCV7/PCV13 sequential implementation on adult invasive pneumococcal disease, six years post implementation; a nationwide study in Israel. *Vaccine* 2017;35(18):2449-56.

²³ Ben-Shimol S. Poster presented at Paraguayan Conference of Infectious Diseases, 16–17 April 2017, Asuncion, Paraguay.

n'a cessé d'augmenter chez tous les individus de plus de 5 ans (Présentation de Dagan, Conférence des maladies infectieuses au Paraguay, Avril 2017)²⁴. Dans les pays ayant introduit le VPC 13, l'incidence des IIP dues au sérotype 19A a considérablement diminué chez les enfants de moins de 5 ans et est en constante diminution chez les individus de plus de 5 ans.

Pour les IPP dues au sérotype 6A, il n'est pas retrouvé la même dynamique puisqu'une diminution est observée y compris chez les individus de plus de 5 ans (Présentation de Dagan, Conférence des maladies infectieuses au Paraguay, Avril 2017)²⁴.

Aux Pays-Bas, l'incidence des IIP a d'abord paru diminuer en 2011-2013 après la vaccination par le VPC 10 puis a augmenté ou s'est stabilisée de 2014-2016 suggérant l'absence de protection croisée du vaccin sur le sérotype 19A, en particulier chez les plus de 65 ans (Knol et al Poster Glasgow)²⁵.

En Finlande, les sérotypes 3, 19A et 22F sont les plus fréquemment isolés en 2015 (hémoculture ou LCR). Les sérotypes 3, 19A et 6C sont impliqués dans plus de 50% de toutes les IPP.

En Colombie, les sérotypes 3, 6A et 19A représentent en 2016 61% des sérotypes isolés (hémoculture ou LCR) chez les moins de 5 ans, 40% chez les 5-14 ans et 34% chez les plus de 14 ans. Ce sont désormais les sérotypes les plus fréquemment retrouvés quelle que soit la classe d'âge.

La proportion des cas d'IIP dues au sérotype 19A est de 24,4 % chez les moins de 5 ans en 2014 alors qu'elle était de moins de 5% en 2010, et de 9,5% chez les plus de 50 ans en 2014 alors qu'elle était de moins de 5 % en 2010.

En Israël, l'incidence des IPP dues aux 13 sérotypes du VPC 13 a diminué de 91% chez les moins de 5 ans (2015-2016 vs 2009-2010) et de 72% chez les plus de 5 ans tandis qu'en Finlande, l'incidence des IPP dues aux 13 sérotypes du VPC 13 a diminué de 77% chez les moins de 5 ans (2016 vs 2009-2010) et de 18% chez les plus de 5 ans.

Or, désormais le poids de la maladie est essentiellement porté par les plus de 5 ans.

Ron Dagan souligne enfin l'importance de se focaliser sur l'impact de la vaccination sur les IPP tout sérotype confondu incluant le phénomène de remplacement.

L'incidence globale des IPP chez les individus de plus de 18 ans (effet indirect de la vaccination) après avoir diminué dans les suites de l'introduction des VPC 10 ou 13 stagne ces dernières années dans plusieurs pays (Angleterre, Israël, Finlande, Chili).

En particulier, chez les individus de plus de 65 ans, l'incidence des IPP a ré-atteint le niveau d'avant la vaccination par le VPC 7 en Angleterre (Présentation Ladhani ESPID Mai 2017)²⁶. En Finlande, l'incidence est même désormais plus élevée que celle avant l'ère vaccinale dans cette classe d'âge. Il est en de même au Chili (Bulletin du CNR, juin 2016)²⁷.

Ainsi, il est bien constaté un remplacement sérotypique chez les individus de plus de 65 ans, même si ce remplacement notamment par le 19A et le 6A apparaît moins inquiétant.

²⁴ Dagan R. Data from the nationwide prospective surveillance on IPD in Israel [abstract]. Presented at Paraguayan Conference of Infectious Diseases 16–17 April 2017, Asuncion, Paraguay.

²⁵ Knol MJ. Incidence ratios of serotype 19A IPD in the Netherlands: 2004-05 to 2015-16 [abstract]. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 26-30 June, 2016, Glasgow, Scotland. Glasgow: ISPPD; 2016.

²⁶ Ladhani S. Presentation at the 35th ESPID meeting, Madrid, 23-27 May 2017.

²⁷ Instituto de Salud Pública. Vigilancia de Laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente Enfermedad Invasora. Chile, 2010 – 2016. Boletín Laboratorio y Vigilancia al Día 2016;6(6).

Les discussions ont porté sur :

- Le rôle de l'immunogénicité dans la prévention de l'acquisition du portage et la durée du portage : il est précisé qu'une fois acquis la durée de portage du pneumocoque est la même quelle que soit la réponse en Ac ;
- Le rôle des lymphocytes T dans la réponse : cette réponse est non sérotypique spécifique ;
- L'influence du schéma de vaccination sur la réponse : l'important est de respecter deux mois entre les doses en primo-vaccination plutôt qu'un mois pour le développement des Ac ; l'influence du délai du rappel est moins évidente ;
- La reconnaissance de la protection croisée sur le 19A par l'EMA ayant donné lieu à une variation de l'AMM du VPC 10 fondée sur les données d'immunogénicité et sur les IPP chez l'enfant mais en l'absence de données de protection croisée sur le portage rhinopharyngé ;
- L'absence de protection croisée en termes de portage sur le 19A (effet indirect) constatée dans les pays ayant introduit le VPC 10 ;
- Les choix opérés par différents pays pour privilégier le VPC 10 en particulier sur des considérations économiques (Belgique, Nouvelle-Zélande) ;
- La discordance entre les données épidémiologiques et les études cas/témoins publiées sur la protection croisée vis-à-vis du 19A et du 6A.

Annexe 4. Participants à la consultation publique

Seule une contribution a été reçue entre le 12 décembre et le 5 janvier 2018.

Cette contribution émane de l'entreprise GSK et est présentée ci-après. L'industriel s'est prononcé en défaveur de la recommandation (cotation 1 : Absolument pas d'accord sur une échelle de Likert).

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
1	Avez-vous des commentaires généraux à formuler sur le document ?			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Nous avons pris connaissance de votre projet de recommandation sur la place en France de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. Ce document et ses conclusions au demeurant détaillé et référencé, nous semble toutefois devoir être revus, complétés et réévalués afin de prendre en considération la totalité des informations disponibles et en particulier les éléments déterminants suivants : <ul style="list-style-type: none"> - L'impact global de la vaccination anti-pneumococcique sur le fardeau de la maladie qui ne se résume pas à la seule évaluation de l'impact du vaccin sur le sérotype 19A. La focalisation sur un sérotype particulier ne nous paraît pas appropriée. Le fait de prendre en compte l'impact global, a conduit récemment d'autres autorités de santé réputées comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à statuer sur l'équivalence et sur l'intérêt en santé publique de disposer de ces 2 vaccins anti-pneumococciques, commercialement disponibles, pour leur programme d'immunisation contre le pneumocoque. De plus, L'institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) a quant à lui émis en fin 2017, un avis sur le calendrier optimal de vaccination anti-pneumococcique des enfants avec un schéma alternatif innovant qui propose la primovaccination avec 2 doses de SYNFLORIX™ suivi d'une dose de rappel avec VPC13 (cf. la section suivante). Il nous semble que cette proposition de recommandation provisoire apparaît comme aller à l'encontre de la reconnaissance de la communauté scientifique et de l'intérêt de santé publique de l'équivalence des 2 vaccins sur l'impact global contre le fardeau de la maladie. - Modalités pour disposer d'un second vaccin anti-pneumococcique en France afin de diminuer le risque de tension d'approvisionnement. Le bénéfice de disposer d'un second vaccin anti-pneumococcique est de diminuer le risque de pénurie sur le marché français en cas de rupture de VPC13. En effet, Il nous semble que tous les aspects d'un plan global de gestion de risque de pénurie efficace n'ont pas été pris en compte. Outre des délais incompressibles de fabrication et de conditionnement, les expériences passées ont montré qu'en cas de pénurie, le canal de distribution publique (hôpitaux, PMI, PUI...) a pour conséquence un accès limité pour les patients, un impact organisationnel certain, notamment pour les PMI, et un risque majeur de baisse de la couverture vaccinale. Il 	X majeur ²⁸ mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

²⁸ "majeur" indique qu'un commentaire met en évidence un aspect important dont l'auteur considère que la prise en compte par la HAS est requise.

²⁹ "mineur" signifie qu'un commentaire met en évidence un aspect secondaire dont l'auteur considère que la prise en compte améliore la qualité et la lisibilité du document.

³⁰ "de forme" met en évidence des erreurs de grammaire, d'orthographe ou de typographie.

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				<p>apparaît donc que le risque de ne pas mettre à disposition SYNFLORIX™ sur le marché français est plus important que de le recommander.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enfin, d'après nos estimations effectuées à partir d'enquêtes de terrain et de dire d'experts, le potentiel d'utilisation de SYNFLORIX™ en France serait au maximum de 10-15%. Ce taux d'utilisation se traduirait par une faible pression de sélection ne permettant pas de modifier défavorablement l'épidémiologie actuelle du pneumocoque. <p>En conséquence, le projet de recommandation provisoire et ses conclusions devraient à notre sens être revus, complétés et réévalués afin de prendre en compte ces deux dimensions majeures qui rendent légitime la place de SYNFLORIX™ dans le calendrier vaccinal en France.</p>	
	Messages clés	5-6			
2	Les messages clés synthétisant la recommandation sont clairs et suffisamment argumentés.	ligne 68		<p>X Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>Les conclusions qui aboutissent à ne pas recommander SYNFLORIX™ en France méritent d'être revues au regard de certaines informations majeures qui ne nous semblent pas avoir été prises en considération.</p> <p>Bien que les données d'efficacité cliniques et d'impact en vie réelle sur les infections invasives à pneumocoque (IIP), les pneumonies, et les otites sont retranscrites dans l'avis de la CTV de façon globalement factuelle, nous souhaitons revenir sur l'interprétation qui en est faite. Nous soulignons en effet que ces mêmes données ont conduit des autorités de santé reconnues internationalement telle que l'OMS à d'autres interprétations, divergentes de la position de la HAS, et susceptibles de justifier que la HAS reconsidère son projet de recommandation.</p> <p>Ainsi, deux principaux éléments ne sont pas discutés et sont à notre sens de nature à infléchir les conclusions : l'impact global de la vaccination anti-pneumococcique sur le fardeau de la maladie et les modalités de disposer d'un second vaccin anti-pneumococcique en France pour diminuer le risque de tension d'approvisionnement.</p> <p>Concernant l'impact global, d'importantes informations publiées avant juillet 2017 ne semblent pas avoir été prises en compte dans l'analyse faite. En effet, deux revues systématiques et indépendantes des données publiées du <i>Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence (PRIME; report from the International Vaccine Access Center (IVAC) – Johns Hopkins)</i> publiée en Avril 2017 et du Pan-American Health Organization (PAHO) publiée en décembre 2016, ne sont pas citées. L'Organisation Panaméricaine de la Santé (Pan-American Health Organization, PAHO) a procédé à un examen exhaustif de toutes les données disponibles dans les pays d'Amérique latine sur l'impact et l'efficacité de VPC13 et de SYNFLORIX™. Le PAHO a conclu que</p>	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				<p>les preuves disponibles à ce jour indiquent un impact significatif des 2 vaccins sans supériorité d'un vaccin sur l'autre dans la réduction des IIP et de la pneumonie chez les enfants de moins de 5 ans,</p> <p>(http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862%3Atechnical-advisory-group-vaccine-preventable-diseases&catid=1549%3Ainformation-products&Itemid=39430&lang=en).</p> <p><u>Une revue systématique récente accessible en ligne en avril 2017 et publiée par the Pneumococcal Conjugate Vaccine Review of Impact Evidence (PRIME) a évalué l'impact et l'efficacité dans la vraie vie de chaque schéma vaccinal et de chaque vaccin VPC. Les principales conclusions de ce rapport réalisé sous l'égide de l'OMS sont que VPC10 et VPC13 ont montré un impact global sur la maladie comparable lorsque ceux-ci sont utilisés en routine. Les 2 vaccins ont montré une haute efficacité sur les sérotypes vaccinaux bien que l'efficacité individuelle de certains sérotypes soit très variable. L'analyse des données disponibles indique que VPC10 (SYNFORIX™) a démontré une protection croisée contre les 2 sérotypes additionnels 6A et 19A conduisant à l'extension de l'AMM vis-à-vis du sérotype 19A par l'agence européenne du médicament.</u></p> <p>La position officielle du groupe stratégique d'experts (The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE)) de l'Organisation Mondiale de la Santé a évalué les conclusions émises dans le rapport PRIME et a statué que : « <i>les 2 vaccins ont un effet substantiel contre la pneumonie, les infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux et sur le portage. Il n'existe actuellement aucune preuve d'une différence nette d'impact entre les 2 produits sur la charge de morbidité globale. Le VPC13 peut présenter un bénéfice supplémentaire dans les contextes où la part des maladies attribuables au sérotype 19A ou au sérotype 6C est importante</i> » (Réunion du Groupe Stratégique consultatif d'experts sur la vaccination- conclusions et recommandations ; Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1^{er} déc. 2017).</p> <p>Outre les rapports IVAC, SAGE et celui du PAHO mentionnés ci-dessus, les données épidémiologiques actualisées de la Nouvelle Zélande n'ont pas été prises en compte dans l'analyse. De même, les données épidémiologiques de pays ayant VPC13 comme le Royaume-Uni et l'Irlande n'ont pas été revues, ce qui aurait permis une évaluation plus objective de l'évolution des sérotypes et une analyse de l'impact global.</p> <p>Enfin, nous souhaitons porter à votre connaissance le fait que le Comité sur l'Immunisation du Québec (Canada) vient de rendre un avis sur le calendrier optimal des enfants contre les infections à pneumocoques en s'appuyant également sur la revue systématique du SAGE citée ci-dessus et qui constitue selon cet avis, la meilleure référence actuelle des deux vaccins anti-pneumococciques conjugués de deuxième génération. Les éléments principaux de cette revue</p>	

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				<p>sont présentés ci-dessous. Le comité sur l'immunisation du Québec a examiné trois schémas vaccinaux possibles : 2+1 avec VPC13, 2+1 avec VPC10 et un schéma mixte 2 doses en primo-vaccination avec VPC10 et un rappel avec VPC13. Leur conclusion est que les trois schémas « sont défendables et aucun ne peut être rejeté d'emblée ». Ce constat repose entre autres sur « l'absence de différence majeure d'efficacité entre les différents vaccins et que l'efficacité croisée générée par le VPC10 contre le sérotype 19A n'est pas très différente de la protection directe conférée par le VPC13, bien qu'un léger avantage puisse exister pour ce dernier vaccin après 3 doses » , (https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2334_calendrier_vaccination_enfants_infections_pneumocoque.pdf).</p> <p>Concernant les modalités pour disposer d'un second vaccin anti-pneumococcique en France afin de diminuer le risque de tension d'approvisionnement, il convient de souligner que l'un des intérêts de disposer de SYNFLORIX™ est, comme l'a souligné la HAS, de disposer d'un second vaccin en cas de pénurie de VPC13. Dans ce cas de pénurie globale de VPC13, la France devrait mettre à disposition en urgence une solution alternative à VPC13, uniquement possible par SYNFLORIX™. Or le délai de mise à disposition de SYNFLORIX™ (présentation France) nécessiterait plusieurs mois car un certain nombre d'étapes sont nécessaires et requièrent des délais incompressibles (création et validation des articles de conditionnement, création et validation des canaux de distribution, création et validation des cahiers des charges pharmaceutiques avec le site de production, procédures d'admission au remboursement). En cas de pénurie de VPC13, les pays ayant déjà introduit SYNFLORIX™ dans leur calendrier vaccinal se verraient plus aisément approvisionnés. Il est à noter que l'option de l'importation des doses étrangères nécessiterait également un certain nombre d'étapes dont les procédures administratives et le retraitement des conditionnements. Enfin soulignons le cycle de fabrication de SYNFLORIX™ de 24 mois, impliquant un minimum d'anticipation.</p> <p>D'autre part, les expériences passées ont montré qu'en cas de tensions d'approvisionnement, les autorités de tutelle privilégient le canal de distribution publique (hôpitaux, PMI, PUI...). Ce qui a pour conséquence un accès plus limité pour les patients, un impact organisationnel certain, notamment pour les PMI et un risque majeur de baisse de la couverture vaccinale. Enfin, ne mettre à disposition SYNFLORIX™ qu'en cas de rupture, imposerait aux professionnels de santé l'utilisation d'un vaccin dont ils n'ont ni la connaissance ni la pratique. Ce qui entrainerait une incompréhension du corps médical, un frein à l'utilisation du vaccin et une moindre acceptabilité des parents.</p> <p>Enfin, d'après nos estimations effectuées à partir d'enquêtes de terrain et de dire d'experts, le potentiel d'utilisation de SYNFLORIX™ en France serait au maximum de 10-15%. Ce taux</p>	

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				<p>d'utilisation se traduirait par une faible pression de sélection ne permettant pas de modifier défavorablement l'épidémiologie actuelle du pneumocoque.</p> <p>En conséquence, Synflorix™ au regard de son impact global sur le fardeau de la maladie à pneumocoque offre une alternative vaccinale garantissant un approvisionnement stable aux vues de l'obligation vaccinale.</p> <p>Compte tenu de l'importance des informations détaillées ci-dessus, il nous semble indispensable qu'un ou des experts puissent vous apporter toutes analyses complémentaires nécessaires. D'autre part, nous sommes bien évidemment à votre disposition afin de vous présenter ces données.</p>	
3	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<p>X Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP</p> <ul style="list-style-type: none"> Il est écrit (ligne 68) qu'il n'existe pas de preuve d'efficacité de protection croisée sur le portage nasopharyngé. Or des données existent sur le portage dans l'étude FinIP avec une efficacité vaccinale de 66 % [95% CI : 31 ; 85], 18 à 22 mois après la dernière injection, et de 47,4% [95% CI 18,4 ; 66,7] toutes visites confondues. Si effectivement l'efficacité de la prévention du 19A n'a pu être montrée dans les études cliniques dû au faible nombre de cas, celle-ci a été démontrée dans différentes études post-commercialisation avec une efficacité vaccinale variant de 62 à 82 % [Cohen <i>et al</i> ; https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/ivac/resources/pcv-product-assessment-april-25-2017.pdf] Concernant, l'impact très limité de la vaccination par le VPC10 sur l'acquisition du portage naso-pharyngé du sérotype 19A (ligne 72) et sur la réduction des IIP dues au sérotype 19A chez les personnes de plus de 65 ans, plusieurs éléments repris dans la revue du SAGE ont montré que ni le VPC10 ni le VPC13 n'ont réussi à contrôler parfaitement le sérotype 19A. Il est à noter que si SYNFLORIX™ semble moins efficace que le VPC13 contre le portage (et la transmission) du 19A, il convient cependant de souligner, comme démontré en Suède, que ceci a peu de pertinence car si le 19A disparaît, il est remplacé par d'autres sérotypes. Ce qui minore l'intérêt de sa disparition sur l'impact global du fardeau de la maladie, objectif du programme de vaccination. Cette décision provisoire basée sur l'interprétation française des données et l'épidémiologie locale ne peut en aucun cas être extrapolée en dehors de la France. D'autant plus que ces mêmes données ont conduit récemment d'autres autorités de santé (PAHO, OMS) à prendre des décisions différentes en statuant sur l'équivalence des 2 vaccins VPC pour leur programme 	<p>X majeur²⁸ <input type="checkbox"/> mineur²⁹ <input type="checkbox"/> de forme³⁰</p>

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				d'immunisation contre le pneumocoque (voir nos commentaires ci- dessus). Nous attirons l'attention de la HAS sur le fait que certaines expressions ou assertions telles que « les données épidémiologiques françaises et internationales ne sont pas actuellement en faveur de l'utilisation de SYNFLORIX™ ... » pourraient être interprétées au détriment de SYNFLORIX™ en dehors de la France. Outre notre demande de réévaluation de ce projet de recommandations et ses conclusions dans son ensemble, au regard de l'interprétation des données internationales, nous attirons votre attention sur la nécessité de revoir la formulation actuelle de vos conclusions dans leur dimension internationales. Nous vous demandons en conséquence de ce qui précède, de retirer le terme « internationales » dans les messages clés et dans la conclusion, limitant ainsi la portée géographique de recommandation de la CTV à la France.	
	Introduction	7			
4	Le contexte et les objectifs de la recommandation sont décrits de manière explicite et semblent pertinents.			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : La demande de GSK est de pouvoir mettre à disposition un deuxième vaccin pneumococcique, et non de remplacer le VPC13. D'après nos estimations effectuées à partir d'enquêtes de terrain et de dire d'experts, le potentiel d'utilisation de SYNFLORIX™ en France est au maximum de 10-15%. Ce taux d'utilisation se traduirait par une faible pression de sélection ne permettant pas de modifier défavorablement l'épidémiologie actuelle du pneumocoque. Au contraire, un bénéfice potentiel aurait même pu être attendu avec la réduction des infections dues au 19F, sérotype plus fréquemment porté que le 19A, et tout aussi résistant aux antibiotiques (Données CNR 2015-16). En conséquence, nous demandons que les données concernant le 19F soient considérées au même titre que celles du 19A dans le cadre de cette évaluation et prises en compte dans ce projet de recommandation provisoire et ses conclusions.	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
5	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
	Section 1 Composition et schéma de vaccination de SYNFLORIX™	9			

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
6	Les caractéristiques et conditions d'utilisation du vaccin sont explicites et compréhensibles.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
7	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : VPC 10 est différent de VPC7 et VPC13 non seulement en nombre de sérotypes contenus mais également en termes de concentrations des antigènes capsulaires, d'immunogénicité, de protéines porteuses et du procédé de conjugaison [Poolman et al. Expert Rev Vaccines.2013 ;12 :1379-94]. SYNFLORIX™ possédant des protéines porteuses différentes, il a été démontré son intérêt pour diminuer le risque d'interférence entre les anticorps maternels présents chez le nouveau-né de mère vaccinée contre la coqueluche lors de la vaccination en bas âge avec un vaccin contenant de l'anatoxine diphtérique ou de la CRM ₁₉₇ [Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. Front Immunol. 2014;5:446.] Cette notion d'interférence est à prendre en compte dans le cadre d'une réflexion en France sur l'introduction de la vaccination contre la coqueluche des femmes enceintes.	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
	Section 2 Epidémiologie des infections à pneumocoques	10-17			
8	Les données présentées sont complètes			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
9	Les sources utilisées paraissent appropriées			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Cependant, ce rapport s'appuie sur des données du CNR de 2016 non publiées et donc non accessibles par le laboratoire GSK.	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input checked="" type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
10	Les éléments de synthèse vous paraissent suffisamment informatifs par rapport à la recommandation formulée			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
11	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Pour illustrer l'importance de l'analyse globale de la maladie, nous faisons remarquer qu'en 2016 en France, le phénomène de remplacement de sérotypes est bien présent puisque pour 85% des cas isolés, les sérotypes ne sont pas couverts par le vaccin. Il a été montré dans les pays utilisant SYNFLORIX™ comme la Suède [Naucner et al, Clin Infect Dis.,2017], que le remplacement sérotypique était de moindre envergure. Cet effet pourrait aussi être intéressant pour la France avec l'utilisation concomitante des 2 vaccins, afin de maintenir le plus longtemps possible le bénéfice de la prévention vaccinale sur le pneumocoque. Cet aspect n'a pas été pris en compte et c'est pourtant un élément important. En effet, l'impact global de la vaccination sur le fardeau de la maladie dû au pneumocoque est un élément majeur dans la prise de décision au-delà de tel ou tel sérotype. Dans cette étude suédoise [Naucner et al, Clin Infect Dis.,2017] la conclusion des auteurs, non mentionnée dans la recommandation provisoire, est qu'il n'y a pas de différence d'impact global entre les 2 vaccins utilisés dans les différentes régions de Suède. En conséquence, nous demandons que les conclusions concernant cette étude soient considérées et mentionnées dans le cadre de cette évaluation et prises en compte dans ce projet de recommandation provisoire et ses conclusions. Les données françaises montrent que le 19A, sérotype largement cité dans le rapport, est contrôlé en France. Que le 19F déjà contenu dans le VPC7 persiste et est au moins aussi fréquent notamment dans le portage naso-pharyngé que le 19A. Or SYNFLORIX™ ayant de par son mode de conjugaison différent, une immunogénicité supérieure au VPC7 sur ce sérotype, son introduction sur le marché français pourrait permettre la réduction de l'incidence du 19F comme le prouvent les données venant de Finlande (ligne 1778). Aussi, afin d'être objectif, l'épidémiologie du sérotype 19F aurait dû être discutée au même titre que celle du 19A. En conséquence, nous demandons que les données concernant le 19F soient considérées au même titre que celles du 19A dans le cadre de cette évaluation et prises en compte dans ce projet	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				de recommandation provisoire et ses conclusions.	
	Section 3 Données disponibles 1.Immunogénicité	18-28			
12	Les données présentées vous paraissent complètes			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non x NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
13	Les sources utilisées vous paraissent appropriées			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
14	L'analyse critique de la qualité méthodologique des publications analysées est clairement présentée et pertinente.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
15	La synthèse des publications analysées vous paraît claire et suffisamment informative par rapport à la recommandation formulée			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
16	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
	Section 3 Données disponibles 2.Efficacité clinique	28-43			
17	Les données présentées vous			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
	paraissent complètes			<input type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
18	Les sources utilisées vous paraissent appropriées			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
19	La présentation des données d'efficacité est claire et suffisamment détaillée.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
20	L'analyse critique de la qualité méthodologique des publications analysées est clairement présentée et pertinente.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
21	La synthèse des publications analysées vous paraît claire et suffisamment informative par rapport à la recommandation formulée			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non X NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
22	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?				<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
	Section 3 Données disponibles 4. Etudes d'effectiveness et d'impact	43-69			

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
23	Les données présentées vous paraissent complètes			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
24	Les sources utilisées vous paraissent appropriées			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
25	La présentation des données d'efficacité est claire et suffisamment détaillée.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
26	L'analyse critique de la qualité méthodologique des publications analysées est clairement présentée et pertinente.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
27	La synthèse des publications analysées vous paraît claire et suffisamment informative par rapport à la recommandation formulée			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
28	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Il est signalé (ligne 1304, page 55) à juste titre que l'étude Moreira <i>et al</i> a été financée par GSK et que son auteur est un employé de GSK. Dans un souci de transparence, il apparaît au moins aussi justifié de signaler que l'étude Berglund <i>et al</i> est une étude financée par Pfizer. Par conséquent, nous demandons que soit retirée cette mention, ou à défaut que l'origine du financement soit	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				impérativement et systématiquement ajoutée à toutes les autres références citées. L'absence de ces mentions, s'agissant uniquement des études financées par Pfizer, serait ainsi potentiellement constitutive de la présence de biais dans l'analyse des données par la HAS.	
	Section 3 Données disponibles Données de surveillance	70-82-			
29	La présentation des données de surveillance est claire et suffisamment détaillée.			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Voir ci-dessous	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
30	Les sources utilisées vous paraissent appropriées			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Les données de Nouvelle Zélande présentées page 82 n'ont pas été revues ni mises à jour avec les dernières données épidémiologiques de 2016 [https://surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php], ce qui donne une vision biaisée. Car les fluctuations du sérotype 19A apparaissent indépendantes du vaccin utilisé. En 2016, VPC13 a été le seul vaccin utilisé et une augmentation des cas dus au 19A a été observée chez les moins de 5 ans alors qu'une diminution des cas a été observée chez les plus de 5 ans. L'analyse de ces données de surveillance a conduit les autorités de santé de la Nouvelle Zélande à ouvrir le marché d'appel d'offres à SYNFLORIX™. Celui-ci a été choisi et remplace VPC13 depuis juillet 2017. Les dernières données disponibles pour 2017 ne montrent aucun changement majeur de l'épidémiologie. En conséquence, nous demandons que les conclusions concernant cette étude soient considérées et mentionnées dans le cadre de cette évaluation et prises en compte dans ce projet de recommandation provisoire et ses conclusions.	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
31	Les éléments de synthèse vous paraissent suffisamment informatifs par rapport à la recommandation formulée			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
32	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<p>X Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>Commentaires :</p> <p>Dans la synthèse (page 83), Il est écrit (lignes 1942-45) que « Dans certains pays comme les Pays-Bas ou la Finlande, l'incidence des IIP en particulier chez les plus de 65 ans apparaît augmenter par rapport à l'ère pré-vaccinale, suggérant l'absence de protection croisée du vaccin SYNFLORIX™ sur le sérotype 19A ». Concernant les Pays-Bas, il n'a pas été tenu compte des dernières données présentées lors de l'ISPPD 2016 [Knol et al, ISPPD 2016] qui ne montraient aucune augmentation des IIP dues au 19A chez les adultes de 65 ans et plus. D'autant plus que dans certains pays comme le Mexique, utilisant le VPC13 depuis 2011, chez les adultes > 65 ans, les sérotypes 19A et 3 sont toujours les sérotypes les plus prévalents [(Carnalla-Barajas et al., International Journal of Infectious Diseases 2017)].</p> <p>Il est également noté (lignes 1946-47) que les sérotypes les plus prévalents dans les pays ayant introduit le VPC 10 sont le 19A, le 3 le 6A et le 22F. Or cette épidémiologie est peu différente de celle observée en Europe où l'utilisation du vaccin VPC13 prédomine, avec dans l'ordre décroissant les 10 premiers sérotypes : 8, 3, 22F, 12F, 19A, 9N, 7F, 15A, 33F et 10A [https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pneumococcal-disease-invasive.pdf]. Et cette épidémiologie est également très proche de l'épidémiologie française avec le PCV13 avec dans l'ordre décroissant les 10 premiers sérotypes : 3, 8, 12F, 19A, 22F, 9N 15A, 24F, 10A et 11A.</p> <p>Il est écrit (ligne 1952, page 83), qu'aucune augmentation des sérotypes 19A et 3 n'a été observée dans les pays européens utilisant le VPC13 comme en France. Or ce n'est pas ce qui est observé dans de nombreux pays dont le Royaume-Uni, pays qui comme la France, utilise seul VPC13 [Joint Committee on Vaccination and Immunisation, https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmtjusir2tc/file/247634612957]. Les sérotypes contenus dans VPC13 sont toujours responsables de 19% des cas d'IIP dont la plupart sont chez l'adulte âgé > 15 ans (96 % des cas). Le sérotype 3 continue d'augmenter surtout chez l'adulte et les personnes âgées et pour ces mêmes populations le sérotype 19A est fluctuant. Des données très similaires proviennent d'Irlande où le VPC13 est utilisé aussi comme le seul vaccin depuis 2010. Les sérotypes 19A, 3 et 22F restent dominants et ont même doublé depuis 2008 [Invasive Pneumococcal Disease in Ireland. Bi-annual report by the Health Protection Surveillance Centre https://www.hpsc.ie/A-Z/VaccinePreventable/PneumococcalDisease/Publications/QuarterlyReportsonInvasivePneumococcalDisease/IPD%20-%20Q3-Q4-2016%20v10%20%2008%2003%202017.pdf.]</p>	<p>X <input type="checkbox"/> majeur²⁸ <input type="checkbox"/> mineur²⁹ <input type="checkbox"/> de forme³⁰</p>

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
				<p>Enfin, une revue systématique et méta analyse sur la distribution des sérotypes responsables d'infections invasives chez les enfants, après l'introduction des VPC à haute valence (VPC10 ou VPC13) a montré que le 19A reste le sérotype le plus prévalent responsable de plus de 14% de l'ensemble des IIP [Balsells et al., PLOS one 2016].</p> <p>Aussi pour toutes les raisons et données évoquées ci-dessus, nous demandons que ce paragraphe soit modifié afin d'avoir une vision plus objective de l'épidémiologie du 19A post vaccination. Nous proposons la rédaction alternative suivante : "Les données épidémiologiques dans différents pays utilisant SYNFLORIX™ ou le VPC13, montrent des impacts clairs sur les sérotypes vaccinaux, à l'exception du sérotype 3, pour lequel les rapports sont très variables. Quant au sérotype 19A, il reste l'un des sérotypes le plus fréquent circulant dans tous les pays étudiés, quel que soit le vaccin VPC utilisé. Les deux vaccins montrent un impact moindre pour ce sérotype, en comparaison avec les autres sérotypes vaccinaux (à l'exception du sérotype 3). Aucune démonstration n'existe montrant une différence entre les deux vaccins quant à leur effet direct sur la maladie due au sérotype 19A. Il est possible (comme montré en Suède) que le VPC13 ait un effet plus marqué sur la transmission du sérotype 19A et donc sur l'effet de protection de groupe de ce sérotype, sans que cela n'impacte l'effet de protection de groupe global des deux vaccins".</p>	
	<p>Section 3 Données disponibles 4. Tolérance , 5. Interchangeabilité, 6. Co-administration, 7. Populations particulières, 8. Etudes complémentaires, 9. Disponibilité et prise en charge à l'étranger</p>	70-82-			
33	La présentation des données de tolérance est claire et suffisamment détaillée.			<p>X Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : </p>	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
34	Les éléments de synthèse vous paraissent suffisamment informatifs par rapport à la recommandation formulée			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
35	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Concernant l'interchangeabilité des vaccins (ligne 2084), la position actuelle de l'OMS est que le schéma vaccinal doit être complété si possible avec le même vaccin. En cas d'impossibilité, un autre VPC doit être utilisé afin de compléter le schéma vaccinal. Ce dernier point est le reflet de la prise de position de l'OMS et du Québec en faveur de l'équivalence d'efficacité globale entre les deux VPC.	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input checked="" type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰
	Section 4 Conclusion de la recommandation	92-93			
36	Les conclusions issues des éléments fournis par la revue de la littérature sont claires et suffisamment argumentées.			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires : Plusieurs points mentionnés (autres que ceux discutés précédemment) notamment vis-à-vis du 19A dans la conclusion ne sont pas contrebalancés : <ul style="list-style-type: none"> • Si la résistance aux antibiotiques du 19A est notée (ligne 2284), celle du sérotype 19F est omise alors que le profil de résistance de ces 2 sérotypes est très similaire et que le 19F est persistant dans toutes les classes d'âges avec une fréquence d'isolement plus élevée dans le portage. Aussi le fardeau de la maladie ne semble pas appréhendé dans sa globalité. • Le risque de réémergence du 19A est mis en exergue (ligne 2286) alors qu'il est précisé (ligne 394) que 19A n'est lui porté que par 0,7% des enfants porteurs (versus 1% pour le 19F). Aucune donnée actuelle ne permet de soutenir cette allégation et les données épidémiologiques récentes en provenance de la Nouvelle Zélande prouvent même le contraire. • Comme pour le 19A, le risque de réémergence du 6A est évoqué. Or il n'existe aucune démonstration d'une quelconque différence entre les 2 vaccins sur ce sérotype. Et ce risque 	<input checked="" type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire																		
				apparaît très théorique vu que le 6A n'est plus porté en France comme précisé ligne 394.																			
37	La HAS considère qu'il n'y pas lieu d'intégrer la vaccination par SYNFLORIX™ dans le cadre de la stratégie de prévention des infections invasives à pneumocoques chez l'enfant.			<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>X</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Absolument pas d'accord</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Ne sais pas</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Parfaitement d'accord</td> </tr> </table> <p>Commentaires :</p> <p>Ce projet de recommandation sur la place en France de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les pneumocoques chez l'enfant âgé de moins de 5 ans nous semble ne pas prendre en considération la totalité des informations disponibles sur ce sujet et l'ensemble des 2 dimensions décrit dans ce document. Certaines affirmations relevées ici dans ce document ne sont pas objectivement présentées.</p> <p>En conséquence, le projet de recommandation provisoire et ses conclusions devraient à notre sens être revus, complétés et réévalués afin de prendre en compte ces deux dimensions majeures qui rendent légitime la place de SYNFLORIX™ dans le calendrier vaccinal en France.</p>	X	2	3	4	5	6	7	8	9	Absolument pas d'accord				Ne sais pas				Parfaitement d'accord	
X	2	3	4	5	6	7	8	9															
Absolument pas d'accord				Ne sais pas				Parfaitement d'accord															
38	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰																		
	Annexes Méthode de travail et recherche documentaires	70-82-																					
39	La méthodologie suivie pour mener la revue de littérature vous paraît pertinente et claire.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰																		
40	La méthode de travail vous paraît suffisamment explicite et claire.			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input checked="" type="checkbox"/> NSP Commentaires :	<input type="checkbox"/> majeur ²⁸ <input type="checkbox"/> mineur ²⁹ <input type="checkbox"/> de forme ³⁰																		

Place de SYNFLORIX™ dans la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques
chez l'enfant âgé de moins de 5 ans

Numéro	Questions	Page	Ligne	Commentaires	Type de commentaire
41	Avez-vous d'autres commentaires à formuler sur cette section ?			<p>X Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>Commentaires : Il est noté que la stratégie documentaire couvre la période de janvier 1998 à juillet 2017. Cependant, les rapports IVAC (Mai 2017), PAHO (Avril 2017) et du SAGE (décembre 2017) mentionnés plus haut n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Ce qui est dommageable pour l'évaluation de SYNFLORIX™ du fait que ces 3 rapports, non pris en compte, statuent sur l'équivalence entre les 2 vaccins dans l'impact global des infections invasives à pneumocoque. De même, les données épidémiologiques actualisées de la Nouvelle Zélande ou de pays autres que la France et ayant VPC13 comme le Royaume- Uni et l'Irlande n'ont pas été revues or cela aurait permis une évaluation plus objective de l'évolution des sérotypes et une analyse de l'impact global.</p> <p>En conséquence, le projet de recommandation provisoire et ses conclusions devraient à notre sens être revus, complétés et réévalués afin de prendre en compte ces éléments.</p>	<p>X majeur²⁸ <input type="checkbox"/> mineur²⁹ <input type="checkbox"/> de forme³⁰</p>

Annexe 5. Recherche documentaire

La stratégie d'interrogation de Medline précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou types d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs «ET» «OU» «SAUF».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en terme de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau 41. Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Recommandations			
Étape 1	("Pneumococcal Vaccines" ET 10-valent[titre, résumé]) OU "10-valent pneumococcal conjugate vaccine" OU SYNFLORIX™[titre, résumé] OU "10-valent pneumococcal"[titre, résumé] OU VPC10[titre, résumé] OU "VPC 10"[titre, résumé])	1998-01/2018	9
ET			
Étape 2	Guideline* OU Practice guideline OU Health planning guideline OU Recommendation[titre] OU Consensus development conference OU Consensus development conference, NIH OU Consensus conference[titre] OU Consensus statement[titre]		
Méta analyses, Revues de littérature			
Étape 1		1998-01/2018	16
ET			
Étape 3	Meta analysis OU Review literature OU Literature review OU Systematic review		
Recherche sur l'immunogénicité			
Études contrôlées		1998-01/2018	112

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Étape 4	("Pneumococcal Vaccines" OU (Pneumococcal[titre] AND Vaccines[titre])) AND (10-valent [titre, résumé] OU 13-valent [titre, résumé] OU "10-valent pneumococcal conjugate vaccine"[Supplementary Concept] OU SYNFLORIX™ [titre, résumé] OU prevenar [titre, résumé] OU "10-valent pneumococcal" [titre, résumé] OU VPC10 [titre, résumé] OU "VPC 10" [titre, résumé] OU "13-valent pneumococcal" [titre, résumé] OU VPC13 [titre, résumé] OU "VPC 13" [titre, résumé] OU "13-valent pneumococcal vaccine"		
ET			
Étape 5	"Immunogenicity, Vaccine" OU Immunogenicity[titre, résumé]		
ET			
Étape 6	Controlled clinical trial OU Randomized controlled trial* OU Double-blind method OU Double blind procedure OU Random allocation OU Randomization OU Random*[titre, résumé] OU Versus[titre] OU Controlled study OU Comparative study OU Comparison[titre] OU multicenter study OU single-blind method OU cross-over studies		
<hr/>			
Essais cliniques			
Étape 4		1998-01/2018	12
ET			
Étape 5			
ET			
Étape 7	Cohort*[titre] OU longitudinal stud*[titre] OU follow-up stud*[titre] OU prospective stud*[titre] OU retrospective stud*[titre] OU Case-Control Stud*[titre] OU cohort studies OU longitudinal studies OU follow-up studies OU prospective studies OU Retrospective Studies OU Case-Control Studies OU Cross-Sectional Studies OU Epidemiologic Studies OU "Observational Study"		
<hr/>			
Recherche sur l'impact de la vaccination			
Étape 1		1998-01/2018	160
ET			
Étape 10	impact[titre] OR consequences[titre] OR immunization strategy[titre, résumé] OR immunisation strategy[titre, résumé] OR serotype distribution[titre, résumé] OR effectiveness[titre] OR "Immunity, Herd"[de] OR herd immunity[titre]		
<hr/>			
Recherche sur le portage rhinopharyngé			
Étape 1		1998-01/2018	60
ET			

Type d'étude / Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Étape 11	("Carrier State" ET "Nasopharynx") OU pneumococcal carriage[titre, résumé] OU "nasopharyngeal carriage"[titre, résumé] OU "carriage"[titre]		
	Nombre total de références obtenues		467
	Nombre total d'articles analysés		107
	Nombre d'articles cités		

Annexe 6. Listes des tableaux, graphiques, et schémas

Tableau 1. Composition des vaccins pneumococques conjugués	9
Tableau 2. Couverture sérotypique des vaccins dans les IIP en 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.	15
Tableau 3. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR® en termes de réponse en anticorps par sérotype, 1 mois après la primo-vaccination (titres ELISA et activité opsonophagocytaire - OPA) d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2009.....	21
Tableau 4. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR® en termes de réponse en anticorps par sérotype, 1 mois après la dose de rappel (titres ELISA et activité opsonophagocytaire - OPA) d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2009.....	22
Tableau 5. Résultats d'immunogénicité vis-à-vis du sérotype 19A dans l'étude 001/007 d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2009	23
Tableau 6. Résultats d'immunogénicité vis-à-vis du sérotype 6A dans l'étude 001/007 d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2009	23
Tableau 7. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR® en termes de réponse en anticorps par sérotype 1 mois après la primo-vaccination (titres ELISA et activité opsonophagocytaire - OPA) d'après Wysocki <i>et al.</i> , 2009	24
Tableau 8. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® en termes de réponse en anticorps par sérotype une semaine et un mois après le booster (titres ELISA) d'après Wijmenga-Monsuur <i>et al.</i> , 2015.....	26
Tableau 9. Résultats d'immunogénicité comparatifs entre les vaccins SYNFLORIX™ et PREVENAR 13® en termes de seuil de séroprotection (titres ELISA) par sérotype avant et un mois après le booster d'après Wijmenga-Monsuur <i>et al.</i> , 2015.....	26
Tableau 10. Pourcentage d'enfants porteurs de pneumocoques à l'âge de 12 mois d'après Temple <i>et al.</i> , 2016.....	29
Tableau 11. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des infections invasives et des pneumonies (schéma 3+1) dans l'étude 043 d'après Palmu <i>et al.</i> , 2013	32
Tableau 12. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des infections invasives et des pneumonies (schéma 2+1) dans l'étude 043 d'après Palmu <i>et al.</i> , 2013	33
Tableau 13. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des otites (schéma 3+1) dans l'étude 053 d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2016	35
Tableau 14. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des otites (schéma 2+1) dans l'étude 053 d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2016	36
Tableau 15. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ sur les IIP dues au 19A -protection croisée (schéma 3+1 puis 2+1) dans l'étude 043 d'après Palmu <i>et al.</i> , 2013	37
Tableau 16. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ sur les IP dues au 6A -protection croisée (schéma 3+1 puis 2+1) dans l'étude 043 d'après Palmu <i>et al.</i> , 2013	37
Tableau 17. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ sur le portage rhinopharyngé - protection croisée (schéma 3+1 et 2+1) dans l'étude 053 d'après Vesikari <i>et al.</i> , 2016	38
Tableau 18. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des pneumonies (schéma 3+1) dans l'étude 109563 d'après Tregnaghi <i>et al.</i> , 2014.....	41
Tableau 19. Résultats d'efficacité de SYNFLORIX™ vis-à-vis des otites (schéma 3+1), sous population du Panama,) dans l'étude 109563 d'après Tregnaghi <i>et al.</i> , 2014 et Sáez-Llorens <i>et al.</i> , 2017	42
Tableau 20. Taux d'IIP et réduction des taux dans la cohorte éligible au VPC 10 vs. les cohortes de référence d'après Jokinen <i>et al.</i> , 2015	46
Tableau 21. Taux de pneumonie et réduction des taux dans la cohorte éligible au VPC 10 vs. les cohortes de référence d'après Palmu <i>et al.</i> , 2017.....	47
Tableau 22. Taux d'incidence des IIP (pour 100 000 personnes-année) durant 4 périodes: (a) avant l'implémentation du programme de vaccination par le VPC-7 (2001–2004), (b) durant l'implémentation du programme de vaccination par le VPC-7 (2005–2006), (c) durant la continuation du programme de	

vaccination par le VPC-7 (2007–2009), et (d) durant l'implémentation du programme de vaccination par le VPC-10 (2010–2011). VPC-13 a été introduit en 2011. Taux d'incidence, Taux relatif (RR) des comparaisons statistiques (a) vs (b), (a) vs (c), et (c) vs (d), p value d'après de Wals <i>et al.</i> , 2014.....	50
Une comparaison écologique de type avant-après a exploré l'impact de l'introduction du SYNFLORIX™ entre une cohorte d'enfants pour laquelle le VPC 7 a été utilisé en primo-vaccination et en rappel à une cohorte suivante d'enfants nés aux mêmes mois et pour laquelle le VPC 10 a été utilisé. L'utilisation du VPC 10 a été associée à une réduction statistiquement significative de l'incidence des IIP ($p=0,02$), qui est attribuable à une moindre fréquence de toutes les catégories de sérotypes. Tableau 23. Nombre de cas (taux d'incidence pour 100 000 personnes-année) d'IIP chez les enfants de moins de 5 ans notifiés aux laboratoires de surveillance du Québec, 2005–2011 d'après de Wals <i>et al.</i> , 2014	50
Tableau 24. Efficacité vaccinale (≥ 1 dose) contre les IIP selon le type de vaccin conjugué et les sérotypes d'après Deceuninck <i>et al.</i> , 2015.....	52
Tableau 25. Efficacité vaccinale contre les IIP chez les cas ($n=316$) et chez les témoins ($n=1\ 219$) d'après Domingues <i>et al.</i> , 2014.....	53
Tableau 26. Estimation brute et ajustée de l'efficacité vaccinale du VPC 10 contre les IIP pour ≥ 1 dose ou pour un statut vaccinal à jour en fonction de l'âge d'après Verani <i>et al.</i> , 2015.....	54
Tableau 27. Impact de la vaccination par VPC-10 sur les IIP : analyse par séries chronologiques, par groupe d'âge au Brésil de 2008 à 2013 d'après Andrade <i>et al.</i> , 2016	56
Tableau 28. Pourcentage de variation des taux d'hospitalisation pour pneumonie et pour les pathologies de comparaison, et pourcentage de variation relative (impact du VPC 10) avec intervalle de confiance, par classe d'âge. Brésil, 2011-2015 d'après Andrade <i>et al.</i> , 2017.....	58
Tableau 29. Distribution des cas et des témoins vaccinés ou non et estimation de l'effectiveness vaccinale, selon les différentes définitions de cas d'après Diaz <i>et al.</i> , 2016.....	60
Tableau 30. Résumé des estimations de l'effectiveness vaccinale au Pérou, 2006-2012 d'après Suarez <i>et al.</i> , 2016	61
Tableau 31. Nombre total d'IIP et incidence annuelle (pour 100 000 personnes-année) dans les différents groupes d'âge dans la période pré- et post vaccinale d'après Erlendsdóttir <i>et al.</i> , 2014.....	64
Tableau 32. Taux d'incidence annuelle des infections respiratoires pour 10 000 enfants par groupes d'âge, Islande d'après Sigurdsson <i>et al.</i> , 2015.....	65
Tableau 33. Nombre de cas d'IIP et ratio d'incidence cumulée déterminé à partir du réseau sentinelles, Pays-Bas, juin 2011- mai 2013 d'après Knol <i>et al.</i> , 2015.....	68
Tableau 34. Tableau récapitulatif des études observationnelles disponibles sur le VPC 10.....	73
Tableau 35. Taux d'incidence pour 100 000 personnes des IIP par groupe d'âge, année 2006/07 à 2015 en Nouvelle-Zélande d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017	85
Tableau 36. Incidence des EI sollicités locaux et généraux les plus fréquemment rapportés durant les 4 jours suivant l'administration du schéma de primo- vaccination, de rappel (population totale vaccinée; date de point: 10 décembre 2012 d'après Silfverdal <i>et al.</i> , 2017	90
Tableau 37. Fréquence des événements indésirables non sollicités durant les 31 jours suivants l'administration du schéma de primo- vaccination, de rappel ou de programme de vaccination de rattrapage (population totale vaccinée; date de point: 10 décembre 2012 d'après Silfverdal <i>et al.</i> , 2017	91
Tableau 38. Évènements indésirables toute gravité confondue les plus fréquemment rapportés (données non publiées du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance du laboratoire GSK)	92
Tableau 39. Risques identifiés et potentiels importants ainsi que les informations manquantes faisant l'objet d'un suivi et d'une évaluation au travers du PGR	93
Tableau 40. Pays ayant recommandé le vaccin SYNFLORIX™	98
Tableau 41. Stratégie de recherche documentaire (à mettre à jour)	140
Graphique 1. Nombre de cas d'IIP pour 100 000 personnes par classe d'âge, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF, données non publiées	11
Graphique 2. Taux d'incidence des IIP par classe de sérotype vaccinal et par classe d'âge, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.	12

Graphique 3. Taux d'incidence des IIP par sérotype chez les enfants de moins de 2 ans, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.	13
Graphique 4. Taux d'incidence des IIP par sérotype chez les adultes de plus de 64 ans, de 2001 à 2016, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.	14
Graphique 5. Distribution des sérotypes des souches invasives en 2016 et sensibilité à la pénicilline, France métropolitaine, Réseau EPIBAC-SpF CNRP-ORP, données 2017, non publiées.	16
Graphique 6. Portage rhinopharyngé de <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë fébrile, France métropolitaine, Association ACTIV, données 2001-2017, non publiées.	17
Graphique 7. Equivalence plot. Différence de pourcentage d'enfants atteignant des titres d'Ac anti-Ig G protecteur après 2 doses de vaccins VPC10 (PCV 10) ou VPC13 (PV13) à 2 et 4 mois d'après Temple <i>et al.</i> , 2016	28
Graphique 8. Moyennes géométriques des titres d'Ac anti-Ig G spécifique pour chaque sérotype après 2 doses de vaccins VPC10 ou VPC13 à 4 mois d'après Temple <i>et al.</i> , 2016.....	29
Graphique 9. Taux d'incidence des IIP notifiées au système de déclaration de maladies par classe d'âge, Province du Québec, 2000–2011 d'après de Wals <i>et al.</i> , 2014	49
Graphique 10. Evolution du nombre de cas d'IIP par année selon les sérotypes vaccinaux et selon l'âge au Brésil de 2008 à 2013 d'après Andrade <i>et al.</i> , 2016	55
Graphique 11. Taux moyen annuel (pour 100 000 personnes) d'hospitalisations dans la période pré- et post – vaccination, par classe d'âge. Brésil, 2005-2015 d'après Andrade <i>et al.</i> , 2017.....	57
Graphique 12. Evolution de l'incidence des IIP par groupe d'âge et année épidémiologique (Juin–Mai), Pays-Bas d'après Knol <i>et al.</i> , 2015	67
Graphique 13. Evolution de l'incidence des IIP (Personnes-année) en Finlande de 2004 à 2016 par classe d'âge (exploitation HAS des données sources publiées).....	78
Graphique 14. Evolution de l'incidence des IIP (Personnes-année) chez les moins de 24 mois en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées).....	79
Graphique 15. Evolution de l'incidence des IIP (Personnes-année) chez les plus de 65 ans en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées).....	79
Graphique 16. Evolution de l'incidence des IIP (Personnes-année) chez les moins de 24 mois par sérotype en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées).....	80
Graphique 17. Evolution de l'incidence des IIP (Personnes-année) chez les plus de 65 ans par sérotype en Finlande de 2004 à 2016 (exploitation HAS des données sources publiées).....	80
Graphique 18. Évolution de l'incidence des cas confirmés d'IIP au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016.....	81
Graphique 19. Evolution de l'incidence des cas confirmés d'IIP par classe d'âge au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016.....	81
Graphique 20. Distribution des sérotypes les plus fréquents par année au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016	82
Graphique 21. Distribution des IIP par sérotype et par année chez les moins de 15 ans au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016	83
Graphique 22. Distribution des IIP par sérotype et par année chez les plus de 15 ans au Chili de 2010 à 2016 d'après l'Instituto de Salud Pública, 2016	83
Graphique 23. Taux d'incidence des IIP pour 100 000 personnes par groupe d'âge et année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017	85
Graphique 24. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux VPC7 VPC 10 et VPC13 pour 100 000 personnes chez les moins de 2 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017	86
Graphique 25. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux VPC7 VPC 10 et VPC13 pour 100 000 personnes chez les 2-4 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017.....	86

Graphique 26. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux VPC7 VPC 10 et VPC13 pour 100 000 personnes chez les 5-64 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017.....	87
Graphique 27. Taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux VPC7 VPC 10 et VPC13 pour 100 000 personnes chez les plus de 65 ans par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017	87
Graphique 28. Evolution de l'incidence des IIP dues au sérotype 19A pour 100 000 personnes par âge et par année en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2015 d'après l' <i>Institute of Environmental Science and Research Limited</i> , 2017	88
Schéma 1. Diagramme de flux de la sélection des études	105
Schéma 2. Diagramme de flux de la sélection des études d'impact des programmes de vaccination.....	106
Schéma 3. Diagramme de flux de la sélection des études d'efficacité et d'impact sur le portage	107

Références

1. Gaillat J, Lepoutre A, Lanotte P, Pelloux I, Epaulard O, Bernard L, *et al.* Surveillance épidémiologique clinico-microbiologique des infections invasives à pneumocoque de l'adulte (SIIPA) [abstract]. 17^{es} Journées nationales d'infectiologie, du 7 au 9 juin 2016, Lille, Grand Palais [En ligne] 2016. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2016/com/2016-jni-pnc-gaillat.pdf>
2. Lepoutre A, Ploy MC, Gaillat J, Forestier E, Sifaoui F, Guinard J, *et al.* Epidémiologie des infections invasives à pneumocoque de l'adulte en France et recommandations vaccinales. Résultat de la cohorte Surveillance des infections invasives à pneumocoques de l'adulte, SIIPA [abstract]. 17^{es} Journées nationales d'infectiologie, du 7 au 9 juin 2016, Lille, Grand Palais [En ligne] 2016. <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2016/com/2016-jni-pnc-lepoutre.pdf>
3. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S66-76.
4. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, *et al.* Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different *Neisseria meningitidis* serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S77-88.
5. Wijmenga-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RMC, Zancolli M, Goldblatt D, *et al.* Direct comparison of immunogenicity induced by 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine around the 11-month booster in Dutch infants. *PLoS One* 2015;10(12):e0144739.
6. Temple B, Vo DTT, Balloch A, Smith-Vaughan H, Pham HT, Huynh TP, *et al.* Head to head comparison of PCV 10 and PCV 13 immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage at 12 month of age [abstract]. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases, 26-30 June, 2016, Glasgow, Scotland. Glasgow: ISPPD; 2016.
7. Dagan R, Juergens C, Trammel J, Patterson S, Greenberg D, Givon-Lavi N, *et al.* Modeling pneumococcal nasopharyngeal acquisition as a function of anticapsular serum antibody concentrations after pneumococcal conjugate vaccine administration. *Vaccine* 2016;34(36):4313-20.
8. GlaxoSmithKline. Clinical study report: 111442 (10PN-PD-DIT-043). Brentford: GSK; 2012. <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files2/gsk-111442-clinical-study-report-redact.pdf>
9. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira 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.
10. Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kaijalainen T, Puumalainen T, Soininen A, *et al.* Effectiveness of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugated vaccine (PHiD-CV) against carriage and acute otitis media: a double-blind randomized clinical trial in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5(3):237-48.
11. Palmu AA, Toropainen M, Kaijalainen T, Siira L, Lahdenkari M, Nieminen H, *et al.* Direct and indirect effectiveness of the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against carriage in a cluster-randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(12):1193-200.
12. Tregnaghi MW, Saéz-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman A, *et al.* Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11(6):e1001657.
13. Sáez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, Troitiño M, *et al.* Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children. A randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(6):1213-28.
14. Prymula R, Hanovcova I, Splino M, Kriz P, Motlova J, Lebedova V, *et al.* Impact of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on bacterial nasopharyngeal carriage. *Vaccine* 2011;29(10):1959-67.
15. Van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, *et al.* Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56(3):e30-9.
16. Hammit LL, Ojal J, Bashraheil M, Morpeth SC, Karani A, Habib A, *et al.* Immunogenicity, impact on carriage and reactogenicity of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Kenyan children aged 1-4 years: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2014;9(1):e85459.
17. De Oliveira LH, Camacho LAB, Coutinho ESF, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, *et al.* Impact and effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization and

mortality in children aged less than 5 years in Latin American countries: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(12):e0166736.

18. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, *et al.* The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35(43):5776-85.

19. Moreira M, Cintra O, Harriague J, Hausdorff WP, Hoet B. Impact of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian routine childhood national immunization program. *Vaccine* 2016;34(25):2766-78.

20. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L, Palmu AA, Virtanen MJ, 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.

21. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP, Kilpi TM, Jokinen J. Impact of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumonia in Finnish children in a nation-wide population-based study. *PLoS One* 2017;12(3):e0172690.

22. Okasha O, Rinta-Kokko H, Palmu AA, Ruokokoski E, Jokinen J, Nuorti JP. Population-level impact of infant 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on adult pneumonia hospitalisations in Finland [prépublication en ligne]. *Thorax* 2017.

23. 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):1501-6.

24. 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):2684-9.

25. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, *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.

26. Verani JR, Santos Domingues CMA, de Moraes JC. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2015;33(46):6145-8.

27. Scotta MC, Veras TN, Klein PC, Tronco V, Polack FP, Mattiello R, *et al.* Impact of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) on childhood pneumonia hospitalizations in Brazil two years after introduction. *Vaccine* 2014;32(35):4495-9.

28. Grando IM, de Moraes C, Flannery B, Massa Ramalho W, Horta MAP, Moura Pinho DL, *et al.* Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil. *Cad Saúde Pública* 2015;31(2):276-84.

29. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CMS, de Cunto Brandileone MC, *et al.* Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: a time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):285-92.

30. Andrade AL, Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cristo EB, Morais-Neto OL, *et al.* Direct and indirect impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction on pneumonia hospitalizations and economic burden in all age-groups in Brazil: a time-series analysis. *PLoS One* 2017;12(9):e0184204.

31. Diaz J, Terrazas S, Bierrenbach AL, Toscano CM, Alencar GP, Alvarez A, *et al.* Effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-10) in children in Chile: a nested case-control study using nationwide pneumonia morbidity and mortality surveillance data. *PLoS One* 2016;11(4):e0153141.

32. Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, *et al.* Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: time series analyses. *Vaccine* 2016;34(39):4738-43.

33. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestheim DF, Ciruela P, *et al.* Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med* 2017;5(8):648-56.

34. Hanquet G, Krizova P, Espenhain L, Nuorti P, Lepoutre A, Mereckiene J, *et al.* Indirect effect of five years of infant PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease among the elderly: pooled analysis from 10 European countries. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology 2016. Stockholm Waterfront Congress Centre, 28-30 november 2016, Stockholm, Sweden [En ligne]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2016.
<https://www.escaide.eu/sites/escaide/files/documents/ESCAIDE%20Abstract%20Book%202016.pdf>

35. Hanquet G, Celentano LP, Savulescu C. Which pneumococcal vaccine for the elderly? Indirect effect of childhood PCV10/13 vaccination on invasive pneumococcal disease in the elderly of 10 European countries. 27th ECCMID 2017, 22-25 april, Vienna, Austria [En ligne]. Basel: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2017.
https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary

36. Erlendsdóttir H, Haraldsson Á, Hrafnkelsson B, Kristinsson KG. An early reduction of invasive pneumococcal disease after PCV-10 immunisation [abstract]. 9th International Symposium on Pneumococci

- and Pneumococcal Diseases, 9-13 march, 2014, Hyderabad, India. Hyderabad: ISPPD; 2014.
37. Sigurdsson S, Kristinsson KG, Erlendsdóttir H, Hrafnkelsson B, Haraldsson Á. Decreased incidence of respiratory infections in children after vaccination with ten-valent pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(12):1385-90.
38. Sigurdsson S, Erlendsdóttir H, Quirk SJ, Kristjánsson J, Hauksson K, Ingudóttir Andrésdóttir BD, *et al.* Pneumococcal vaccination: direct and herd effect on carriage of vaccine types and antibiotic resistance in Icelandic children. *Vaccine* 2017;35(39):5242-8.
39. Knol MJ, Wagenvoort GHJ, Sanders EAM, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, *et al.* Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2015;21(11):2040-4.
40. Van Deursen AMM, Schurink-van't Klooster TM, Man WH, van de Kasstele J, van Gageldonk-Lafeber AB, Bruijning-Verhagen PCJL, *et al.* Impact of infant pneumococcal conjugate vaccination on community acquired pneumonia hospitalization in all ages in the Netherlands. *Vaccine* 2017;35(51):7107-13.
41. Berglund A, Ekelund M, Fletcher MA, Nyman L. All-cause pneumonia hospitalizations in children <2 years old in Sweden, 1998 to 2012: impact of pneumococcal conjugate vaccine introduction. *PLoS One* 2014;9(11):e112211.
42. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the impact of pneumococcal conjugate vaccine 10 or pneumococcal conjugate vaccine 13 on invasive pneumococcal disease in equivalent populations. *Clin Infect Dis* 2017;65(11):1780-9.
43. National Institute for Health and Welfare. Incidence of invasive pneumococcal disease in Finland [En ligne]. Helsinki: NIHW; 2016.
<https://www.thl.fi/fi/web/thlfi-en/research-and-expertwork/projects-and-programmes/monitoring-the-population-effectiveness-of-pneumococcal-conjugate-vaccination-in-the-finnish-national-vaccination-programme/incidence-of-invasive-pneumococcal-disease-in-finland>
44. Instituto de Salud Pública. Vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* procedente enfermedad invasora. Chile, 2010–2016. Boletín de Laboratorio y Vigilancia al Día 2016;6(6).
45. Sociedad Chilena de infectología, Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, *et al.* Opinión del Comité consultivo de inmunizaciones Sociedad chilena de infectología. Vacuna neumocócica conjugada en niños y la emergencia de serotipo 19A. *Rev Chilena Infectol* 2016;33(3):304-6.
46. Potin M, Díaz J, Hormazabal JC, Pidal P, González C, Avendaño M, *et al.* Comportamiento de serotipo 19 A de *Streptococcus pneumoniae* en niños bajo 5 años de edad en la era post introducción de vacuna conjugada [abstract]. Libro de resúmenes del XXXII congreso chileno de infectología 2015, 2-5 diciembre, Viña del Mar, Chile [En ligne] 2015.
http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2015/Libro_congreso_2015.pdf
47. Institute of Environmental Science and Research Limited. Invasive pneumococcal disease in New Zealand, 2015. Porirua: ESR; 2017.
https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/IPD/2015/2015IPDAnnualReport.pdf
48. Silfverdal SA, Coremans V, François N, Borys D, Cleerbout J. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Expert Rev Vaccines* 2017;16(2):109-21.
49. European Medicines Agency. Synflorix suspension for injection in pre-filled syringe. Synflorix suspension for injection. Synflorix suspension for injection in multidose container (2 doses). Synflorix suspension for injection in multidose container (4 doses). Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). Summary of product characteristics. London: EMA; 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf
50. Mascareñas de Los Santos A, Rodríguez-Weber MA, Sanchez-Marquez P, Lommel P, Carreño R, Cervantes-Apolinar MY, *et al.* Reactogenicity and safety of 2+1 infant vaccination with either 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or both vaccines subsequently administered: randomized study in Mexico [abstract]. XVI congreso latinoamericano de infectología pediátrica, 24 al 27 de junio de 2015, centro de convenciones, San Juan, Puerto Rico. San Juan: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica; 2015.
51. Trück J, Jawad S, Goldblatt D, Roalfe L, Snape MD, Voysey M, *et al.* The antibody response following a booster with either a 10- or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers primed with a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in early infancy. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(7):787-93.
52. Urbancikova I, Prymula R, Goldblatt D, Roalfe L, Prymulova K, Kosina P. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children primed with the 10-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Czech Republic and Slovakia. *Vaccine* 2017;35(38):5186-93.
53. Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, *et al.* Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2011;128(2):e290-8.
54. Madhi SA, Koen A, Jose L, van Niekerk N, Adrian PV, Cutland C, *et al.* Vaccination with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants according to HIV status. *Medicine* 2017;96(2):e5881.

55. Sirima SB, Tiono A, Gansané Z, Siribié M, Zongo A, Ouédraogo A, *et al.* Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) administered to children with sickle cell disease between 8 weeks and 2 years of age. A phase III, open, controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(5):e136-e50.

56. International Vaccine Access Center, U.S. Centers for Disease Control, University College of London, Agence de médecine préventive, World Health Organization, Pan-American Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) review of impact evidence (PRIME). Summary of findings from systematic review. Baltimore: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; 2017.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf

57. Organisation mondiale de la santé. Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, octobre 2017 – conclusions et recommandations. *Relevé Épidémiol Hebdo* 2017;92(48):729-48.

58. World Health Organization. Executive summary. SAGE October 2017, pneumococcal conjugate vaccine session. Geneva: WHO; 2017.
http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_Hosangadi_PCV_ExecutiveSummary_SAGE_PCV_WG_Oct2017.pdf

59. Conseil supérieur de la santé. Vaccination de l'enfant et de l'adolescent contre le pneumocoque. Avis du Conseil supérieur de la santé n°8813. Bruxelles: CSP; 2015.
<https://www.vaccination-info.be/assets/files/CSSpneumoenfants2015.pdf>

Participants

► L'équipe

Ce travail a été coordonné dans le service évaluation économique et de santé publique par Mmes Laura ZANETTI et Delphine CHAVALADE, sous la direction du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Mme Gaëlle FANELLI, documentaliste, et Mme Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été réalisé par Mme Sabrina MISSOUR.

► Groupe thématique

BELCHIOR Emmanuel, Santé Publique France	CHAVALADE Delphine, Haute Autorité de santé
DERVAUX BENOIT, Economiste	DU BREUILLAC Jean, Médecin généraliste
FLORET Daniel, Pédiatre	GRIMPREL Emmanuel, Pédiatre
KOECK Jean-Louis, Service de santé des armées	LAVAIRE Dominique, Médecin généraliste, Centre de protection maternelle et infantile
LELIEVRE Jean-Daniel, Immunologiste	LEVY-BRUHL Daniel, Santé Publique France
MUELLER Judith, Epidémiologiste	NGUYEN Pierre, Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
PARENT DU CHATELET Isabelle, Agence nationale de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé	RUMEAU-PICHON Catherine, Haute Autorité de santé
SEBBAN Sydney, Pédiatre	SCEMAMA Olivier, Haute Autorité de santé
ZANETTI Laura, Haute Autorité de santé	

Remerciements

La HAS remercie l'ensemble des experts de la Commission technique des vaccinations ayant accepté de participer au groupe thématique et chacune des personnalités ayant accepté d'être auditionnées au sein de ce groupe et ayant donné leur accord pour l'utilisation par la HAS des données encore non publiées, tout particulièrement les Pr Emmanuelle Varon et Robert Cohen ainsi que les experts internationaux sollicités le Pr Ron Dagan, les Dr Camelia Savulescu et Germaine Hanquet et le réseau collaboratif européen SPIDNET, i-Move+.



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur :
www.has-sante.fr