

Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019

Introduction

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

The papers are reviewed by external experts and WHO staff and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method is used to assess the quality of the available evidence systematically. The SAGE decision-making process is reflected in “evidence-to-recommendation” tables. The processes followed for the preparation of vaccine position papers are described at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf. The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

Vaccins antipneumococques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l’OMS – février 2019

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu’elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l’OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l’utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l’OMS concernant l’utilisation de ces vaccins à l’échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l’OMS, puis approuvées par le Groupe stratégique consultatif d’experts sur la vaccination (SAGE) de l’OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La qualité des données disponibles est évaluée de manière systématique au moyen de la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Le processus de décision du SAGE est reflété dans des tableaux illustrant le passage des preuves aux recommandations («evidence-to-recommendation»). La description des procédures suivies pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est disponible à l’adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf. Les notes de synthèse s’adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

A 23-valent polysaccharide vaccine has been available since the early 1980s, and pneumococcal conjugate vaccines (PCV) have been available since 2009. The focus of this position paper is use of PCV in infants and children <5 years of age; a separate position paper on vaccination of older age groups with conjugate and polysaccharide vaccines will be developed after consideration by SAGE. The present position paper includes data on the effects of the 10- and 13-valent PCVs (PCV10 and PCV13) published up to June 2017 and specifically addresses the dosing schedule, product choice and the value of catch-up vaccination in children under 5 years of age.

Recommendations on the use of PCVs were discussed by SAGE in October 2017. Evidence presented at the meeting can be accessed at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Background

Epidemiology

Pneumococcal infections can lead to serious invasive diseases such as meningitis, septicaemia and pneumonia, as well as milder but more common illnesses such as sinusitis and otitis media. The causative agent, *Streptococcus pneumoniae*, frequently colonizes the human nasopharynx and is transmitted mainly through respiratory droplets. Infants and young children are the main reservoir of this organism, in whom the cross-sectional point prevalence of nasopharyngeal (NP) carriage ranges from 27% to 85%, with higher carriage rates among children in low- and middle-income countries (LMICs) and in some indigenous populations in high-income countries.¹

There are >90 known serotypes of *S. pneumoniae*. The distribution of serotypes that cause disease varies over time and by age, disease syndrome, disease severity, geographical region and the presence of antimicrobial-resistant genes. Before the introduction of PCVs in the different WHO regions, 6–11 serotypes accounted for ≥70% of all invasive pneumococcal disease (IPD), defined as morbidity associated with isolation of pneumococci from a normally sterile body site, in children <5 years.²

Most illnesses occur sporadically. Outbreaks of pneumococcal disease, although uncommon, may occur in closed institutions, such as in nursing homes and child-care centres; however, large outbreaks of meningitis

Un vaccin polysaccharidique 23-valent est disponible depuis le début des années 1980, et les vaccins antipneumococciques conjugués (VPC) sont quant à eux disponibles depuis 2009. La présente note de synthèse traite essentiellement de l'utilisation des VPC chez les nourrissons et les enfants de <5 ans; une autre note de synthèse, portant sur la vaccination des groupes plus âgés par les vaccins conjugués et polysaccharidiques, sera élaborée après examen de la question par le SAGE. La présente note de synthèse contient des données publiées jusqu'en juin 2017 concernant les effets du VPC 10-valent (VPC10) et du VPC 13-valent (VPC13) et aborde dans le détail les questions relatives au schéma d'administration des doses, au choix du produit et à l'utilité de la vaccination de rattrapage chez les enfants de <5 ans.

Les recommandations sur l'utilisation des VPC ont été examinées par le SAGE en octobre 2017. Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Informations générales

Épidémiologie

Les infections à pneumocoques peuvent entraîner des maladies invasives graves telles que la méningite, la septicémie et la pneumonie, ainsi que des affections plus bénignes mais aussi plus courantes, comme la sinusite et l'otite moyenne. L'agent étiologique, *Streptococcus pneumoniae*, colonise souvent le rhinopharynx de l'être humain et se transmet principalement par les gouttelettes respiratoires. Les nourrissons et les jeunes enfants constituent le principal réservoir de cet organisme, l'évaluation transversale de la prévalence ponctuelle dans cette population révélant un taux de portage rhinopharyngé allant de 27% à 85%, avec des taux de portage plus élevés parmi les enfants qui vivent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ou qui appartiennent à certaines populations autochtones dans les pays à revenu élevé.¹

Il existe >90 sérotypes connus de *S. pneumoniae*. La distribution des sérotypes pathogènes varie au cours du temps, ainsi qu'en fonction de l'âge, du syndrome pathologique, de la gravité de la maladie, de la région géographique et de la présence de gènes résistants aux antimicrobiens. Avant l'introduction des VPC dans les différentes régions de l'OMS, 6 à 11 sérotypes étaient à l'origine de ≥70% de tous les cas de pneumococcie invasive (PI) – pathologie définie par un état morbide associé à un isolement de pneumocoques sur un site normalement stérile de l'organisme – chez les enfants de <5 ans.²

La plupart des cas surviennent de manière sporadique. Des flambées de pneumococcie, bien que rares, peuvent se produire au sein de populations confinées, comme dans les maisons de retraite ou les structures d'accueil de la petite enfance. Toutefois,

¹ O'Brien KL, et al. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*; 2003; 22(2): e1-11.

² Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7:pii:e1000348.

¹ O'Brien KL, et al. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*; 2003; 22(2): e1-11.

² Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7:pii:e1000348.

caused by serotype 1 have been reported from the African “meningitis belt”.^{3, 4, 5}

Of the estimated 5.83 million deaths among children <5 years of age globally in 2015, 294 000 (uncertainty range [UR], 192 000–366 000) were estimated to be caused by pneumococcal infections.⁶ An additional 23 300 deaths (UR 15 300–40 700) were estimated to have occurred in children co-infected with HIV. Disease and mortality rates are higher in developing than in industrialized settings, with most deaths occurring in Africa and Asia.

Before widespread introduction of PCVs into national immunization programmes since 2006, the reported mean annual incidence of IPD in children aged <2 years was 44.4/100 000 per year in Europe and 167/100 000 per year in the United States of America.^{7, 8} In comparison, the annual incidence of IPD in children <2 years in Africa ranged from 60/100 000 in South Africa to 797/100 000 in Mozambique.^{9, 10, 11} Although differences in the reported incidence can be explained partly by differences in the sensitivity of case ascertainment and surveillance (e.g., limited to hospitalized children in some studies but including outpatients with febrile illness in others), the incidence in Africa appeared to be generally higher than that in Europe or North America. The reported incidence rates in Asia and Latin America range between these extremes.^{12–20}

d’importantes flambées de méningite dues au sérotype 1 ont été signalées dans la «ceinture africaine de la méningite».^{3, 4, 5}

Sur les quelque 5,83 millions de décès survenus en 2015 à l’échelle mondiale parmi les enfants de <5 ans, on estime que 294 000 (plage d’incertitude: 192 000–366 000) étaient imputables aux infections à pneumocoques.⁶ À cela s’ajoutent environ 23 300 décès (plage d’incertitude: 15 300–40 700) parmi les enfants co-infectés par le VIH. Les taux de morbidité et de mortalité sont plus élevés dans les régions en développement que dans celles qui sont industrialisées, la plupart des décès étant observés en Afrique et en Asie.

Avant que les VPC ne soient introduits à grande échelle dans les programmes nationaux de vaccination à partir de 2006, l’incidence annuelle moyenne de la PI signalée chez les enfants de <2 ans était de 44,4 pour 100 000 en Europe et de 167 pour 100 000 aux États-Unis.^{7, 8} Par comparaison, l’incidence annuelle de la PI chez les enfants de <2 ans en Afrique variait entre 60 pour 100 000 en Afrique du Sud et 797 pour 100 000 au Mozambique.^{9, 10, 11} Bien que ces disparités de l’incidence signalée puissent en partie s’expliquer par des différences de sensibilité de la surveillance et de la constatation des cas (par exemple, limitée aux enfants hospitalisés dans certaines études, mais incluant les patients fébriles en soins ambulatoires dans d’autres), l’incidence semble globalement plus élevée en Afrique qu’en Europe ou en Amérique du Nord. Les taux d’incidence signalés en Asie et en Amérique latine varient entre ces deux extrêmes.^{12–20}

³ Yaro S, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2006;43:693–700.

⁴ Kwambana-Adams BA, et al. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):575.

⁵ Leimkugel J, et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis*. 2005 Jul 15;192(2):192–9.

⁶ Wahl B, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Global Health*. 2018;6(7):e744–57.

⁷ Isaacman DJ, et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e197–209.

⁸ Black S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2008:531–67.

⁹ Roca A, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1422–31.

¹⁰ Karstaedt AS, et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;9:454–7.

¹¹ Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.

¹² Benavides JA, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2012;30(40):5886–92.

¹³ Arguedas A, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012;30(13):2342–8.

¹⁴ Andrade AL, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901–9.

¹⁵ Howidi M, et al. The burden of pneumococcal disease in children less than 5 years of age in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):356–9.

¹⁶ Lin TY, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia–Pacific region. *Vaccine*. 2010;28(48):7589–605.

¹⁷ Owais A, et al. Incidence of pneumonia, bacteremia, and invasive pneumococcal disease in Pakistani children. *Trop Med Int Health*. 2010;15(9):1029–36.

³ Yaro S, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2006;43:693–700.

⁴ Kwambana-Adams BA, et al. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):575.

⁵ Leimkugel J, et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis*. 2005 Jul 15;192(2):192–9.

⁶ Wahl B, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Global Health*. 2018;6(7):e744–57.

⁷ Isaacman DJ, et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e197–209.

⁸ Black S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2008:531–67.

⁹ Roca A, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1422–31.

¹⁰ Karstaedt AS, et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;9:454–7.

¹¹ Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.

¹² Benavides JA, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2012;30(40):5886–92.

¹³ Arguedas A, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012;30(13):2342–8.

¹⁴ Andrade AL, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901–9.

¹⁵ Howidi M, et al. The burden of pneumococcal disease in children less than 5 years of age in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):356–9.

¹⁶ Lin TY, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia–Pacific region. *Vaccine*. 2010;28(48):7589–605.

¹⁷ Owais A, et al. Incidence of pneumonia, bacteremia, and invasive pneumococcal disease in Pakistani children. *Trop Med Int Health*. 2010;15(9):1029–36.

It is difficult to determine the proportion of pneumonia that is due to *S. pneumoniae*. In a compilation of data from studies of lung aspirates from various regions, *S. pneumoniae* was found to be the cause of 78% of 284 lobar pneumonia cases and 13% of 515 bronchopneumonia cases proven to be of bacterial etiology by transthoracic needle aspiration.²¹ A systematic Cochrane review of studies on PCVs in children <2 years of age showed a pooled vaccine efficacy of 27% (95% confidence interval [CI], 15%, 36%) against radiologically confirmed pneumonia as defined by WHO, suggesting that at least 27% of radiologically confirmed pneumonia could be caused by *S. pneumoniae*.²² An analysis of the efficacy of PCV against radiologically confirmed pneumonia in children under 5 years of age indicated that the proportion of pneumonia caused by *S. pneumoniae* is 34% [UR 26-36%];⁶ such proportions are considered to be more precise than estimates based on data from studies of laboratory-confirmed cases.

On average, about 75% of cases of IPD, and 83% of cases of pneumococcal meningitis, occur in children aged <2 years, but the incidence and age distribution of cases may vary by country, study method and socio-economic status within countries. Seasonal and climatic trends in both IPD and community-acquired pneumonia have been reported that coincide with the seasonal circulation of influenza and respiratory syncytial viruses, suggesting that these viruses predispose to pneumococcal infection.²³⁻²⁶

Pathogen

S. pneumoniae is a Gram-positive, encapsulated diplococcus. The polysaccharide capsule of this bacterium is an essential virulence factor, and pneumococcal serotypes are defined on the basis of differences in its composition. Antibody to the capsular polysaccharide protects against disease. In general, immunity from natural infection or vaccination is serotype-specific, but cross-protection among related serotypes can occur (namely between serotypes 6A/6B, 6A/6C and 19A/19F).

Il est difficile de déterminer la proportion des cas de pneumonie qui sont dus à *S. pneumoniae*. Des données compilées à partir d'études d'aspirats pulmonaires dans différentes régions ont indiqué que *S. pneumoniae* était responsable de 78% des 284 cas de pneumonie lobaire et de 13% des 515 cas de bronchopneumonie dont l'origine bactérienne avait été confirmée par ponction transthoracique.²¹ Une revue systématique Cochrane d'études portant sur l'utilisation des VPC chez les enfants de <2 ans a révélé une efficacité vaccinale globale de 27% (intervalle de confiance à 95% [IC]: 15%-36%) contre les pneumonies confirmées par radiologie selon la définition de l'OMS, ce qui laisse supposer qu'au moins 27% des cas de pneumonie confirmés par radiologie pourraient être imputables à *S. pneumoniae*.²² Une analyse de l'efficacité des VPC contre la pneumonie confirmée par radiologie chez les enfants de <5 ans a indiqué que la proportion de cas de pneumonie dus à *S. pneumoniae* était de 34% [plage d'incertitude: 26-36%];⁶ on estime que la précision de ces estimations est meilleure que celle des estimations tirées des études sur les cas confirmés en laboratoire.

En moyenne, environ 75% des cas de PI et 83% des cas de méningite pneumococcique concernent des enfants de <2 ans, mais l'incidence et la distribution des cas selon l'âge peuvent varier selon le pays, la méthode d'étude et la situation socio-économique au sein de chaque pays. Des tendances saisonnières et climatiques ont été observées aussi bien pour la PI que pour la pneumonie contractée dans la communauté; ces tendances coïncidaient avec la circulation saisonnière des virus grippaux et du virus respiratoire syncytial, ce qui porte à croire que ces virus prédisposent à l'infection pneumococcique.²³⁻²⁶

Agent pathogène

S. pneumoniae est un diplocoque encapsulé à Gram positif. Sa capsule polysaccharidique est un facteur de virulence essentiel et les sérotypes pneumococciques sont définis sur la base des différences de composition de cette capsule. Les anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires protègent contre la maladie. En général, l'immunité induite par une infection naturelle ou par la vaccination est spécifique au sérotype, mais une protection croisée est possible entre sérotypes apparentés (à savoir sérotypes 6A/6B, 6A/6C et 19A/19F).

¹⁸ Memish ZA, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in children aged five years and under in Saudi Arabia: a five-year retrospective surveillance study. *Int J Infect Dis.* 2010;14(8):e708-12.

¹⁹ Russell FM, et al. Invasive pneumococcal disease in Fiji: clinical syndromes, epidemiology, and the potential impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(9):870-2.

²⁰ Arifeen SE, et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance. *Clin Infect Dis.* 2009;48 Suppl 2:S103-13.

²¹ Vuori-Holopainen E, et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:715-26.

²² Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

²³ Cilloniz C, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2017;22(4):778-85.

²⁴ Numminen E, et al. Climate induces seasonality in pneumococcal transmission. *Sci Rep.* 2015;5:11344.

²⁵ Ben-Shimol S, et al. Seasonality of both bacteremic and nonbacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to nonpneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1384-7.

²⁶ Dangor Z, et al. Temporal association in hospitalizations for tuberculosis, invasive pneumococcal disease and influenza virus illness in South African children. *PLoS One.* 2014;9(3):e91464.

¹⁸ Memish ZA, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in children aged five years and under in Saudi Arabia: a five-year retrospective surveillance study. *Int J Infect Dis.* 2010;14(8):e708-12.

¹⁹ Russell FM, et al. Invasive pneumococcal disease in Fiji: clinical syndromes, epidemiology, and the potential impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(9):870-2.

²⁰ Arifeen SE, et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: results from a population-based surveillance. *Clin Infect Dis.* 2009;48 Suppl 2:S103-13.

²¹ Vuori-Holopainen E, et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:715-26.

²² Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

²³ Cilloniz C, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2017;22(4):778-85.

²⁴ Numminen E, et al. Climate induces seasonality in pneumococcal transmission. *Sci Rep.* 2015;5:11344.

²⁵ Ben-Shimol S, et al. Seasonality of both bacteremic and nonbacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to nonpneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1384-7.

²⁶ Dangor Z, et al. Temporal association in hospitalizations for tuberculosis, invasive pneumococcal disease and influenza virus illness in South African children. *PLoS One.* 2014;9(3):e91464.

While a wide variety of serotypes cause non-invasive diseases such as otitis media and sinusitis, fewer cause invasive disease. Serotypes 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F and 23F are common causes of IPD globally in children <5 years of age. Before widespread use of PCV, serotypes 1, 5 and 14 together accounted for 28–43% of cases of IPD in children under 5 years worldwide and for about 30% of IPD in 20 of the world's poorest countries; serotypes 19F and 23F were responsible for 9–18% of cases globally. Serotype 18C was common in regions with larger proportions of high-income countries (Europe, North America and Oceania).² Some serotypes, such as 6B, 9V, 14, 19A, 19F and 23F, are more likely than others to be resistant to antimicrobials.²⁷

Disease

Pneumococcal infection and disease can affect various organ systems. Bloodstream invasion results in bacteraemia that occasionally causes infection at secondary sites, such as the meninges, joints and peritoneum. In other instances, contiguous spread from the nasopharynx can cause diseases such as otitis media or sinusitis. Pneumonia is often caused by aspiration of pneumococci from the nasopharynx and may also be caused by blood-borne spread. When associated with bacteraemia, pneumonia is classified as IPD.²² As IPD can be diagnosed unambiguously by microbiology, its incidence is frequently used as a measure of the incidence of severe pneumococcal disease in general.

Case fatality rates from IPD in children can be high, ranging up to 20% for septicaemia and 50% for meningitis in LMICs. Long-term neurological sequelae such as hearing loss, mental retardation, motor abnormalities and seizures have been observed in 24.7% (interquartile range, 16.2–35.3%) of survivors of childhood pneumococcal meningitis; the risk of sequelae was 3 times higher among survivors in Africa and Asia than among those in Europe.²⁸ Pneumococcal middle-ear infection and sinusitis are less severe clinical manifestations, but they are considerably more common health problems worldwide and represent a high economic burden, particularly in countries where out-of-pocket expenditure constitutes a large proportion of health expenditure. They also result in significant consumption of antimicrobials.

Lack of exclusive breastfeeding, nutritional deficiency and indoor air pollution are risk factors for pneumonia, including pneumococcal pneumonia, in infants and young children.²⁹ In addition to the high incidence of

De nombreux sérotypes différents peuvent provoquer des affections non invasives, comme l'otite moyenne ou la sinusite, mais les maladies invasives sont causées par un nombre plus restreint de sérotypes. Les sérotypes 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F et 23F sont le plus souvent responsables des PI observées chez l'enfant de <5 ans à l'échelle mondiale. Avant que les VPC ne soient utilisés à grande échelle, les sérotypes 1, 5 et 14 étaient à l'origine de 28-43% des cas de PI parmi les enfants de <5 ans à l'échelle mondiale et d'environ 30% des cas dans 20 des pays les plus pauvres de la planète; les sérotypes 19F et 23F étaient responsables de 9-18% des cas dans le monde. Le sérotipe 18C était fréquemment observé dans les régions comptant une plus forte proportion de pays à revenu élevé (Europe, Amérique du Nord et Océanie).² Certains sérotypes, tels que 6B, 9V, 14, 19A, 19F et 23 F, sont plus susceptibles que les autres de présenter une résistance aux antimicrobiens.²⁷

Maladie

L'infection pneumococcique et la maladie qui en résulte peuvent toucher divers systèmes de l'organisme. Lorsque la bactérie envahit la circulation sanguine, elle provoque une bactériémie pouvant occasionnellement s'étendre à des sites secondaires, comme les méninges, les articulations et le péritoine. Dans d'autres cas, une propagation contiguë à partir du rhinopharynx peut entraîner des affections telles qu'une otite moyenne ou une sinusite. La pneumonie résulte souvent de l'aspiration des pneumocoques présents dans le rhinopharynx, mais elle peut aussi être imputable à une propagation par voie sanguine. Lorsqu'elle est associée à une bactériémie, la pneumonie est catégorisée comme une PI.²² Comme le diagnostic microbiologique de la PI est dépourvu d'ambiguïté, on utilise souvent l'incidence de cette maladie comme mesure de l'incidence des pneumocoques graves en général.

Le taux de létalité de la PI peut être élevé chez les enfants, allant jusqu'à 20% pour la septicémie et 50% pour la méningite dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Des séquelles neurologiques de longue durée, telles qu'une perte auditive, un retard mental, des troubles moteurs et des convulsions, ont été observés chez 24,7% (intervalle interquartile: 16,2-35,3%) des sujets ayant survécu à une méningite pneumococcique pendant l'enfance; le risque de séquelles chez les survivants est 3 fois plus important en Afrique et en Asie qu'en Europe.²⁸ L'otite moyenne et la sinusite pneumococcales présentent des manifestations cliniques moins graves, mais sont des problèmes de santé publique beaucoup plus répandus à l'échelle mondiale, qui représentent une lourde charge économique, en particulier dans les pays où les frais payés directement par les patients constituent une large proportion des dépenses de santé. Elles entraînent en outre une consommation considérable d'antimicrobiens.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'absence d'un allaitement au sein exclusif, les carences nutritionnelles et la pollution intérieure sont des facteurs de risque de pneumonie, y compris de pneumonie à pneumocoques.²⁹ Outre la forte incidence observée

²⁷ Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006;354:1455–63.

²⁸ Edmond K, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(5):317–28.

²⁹ Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): report of an informal consultation. Geneva: World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241596336/en/, accessed May 2018).

²⁷ Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006;354:1455–63.

²⁸ Edmond K, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(5):317–28.

²⁹ Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): report of an informal consultation. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241596336/en/, consulté en mai 2018).

pneumococcal disease in children <2 years of age, the risk is also increased in individuals with chronic medical conditions such as heart disease, lung disease, diabetes, sickle-cell anaemia, asplenia or other conditions that suppress the immune system, such as advanced HIV infection. Development of pneumococcal resistance to commonly used antimicrobials such as penicillins, macrolides, cephalosporins and co-trimoxazole is a serious problem in some parts of the world. Since large-scale introduction of pneumococcal vaccination, however, a reduction in the circulation of antimicrobial-resistant strains has been observed; among children under 2 years of age, disease caused by strains that are not susceptible to penicillins decreased from 70.3 to 13.1 cases per 100 000 (a decrease of 81%).²⁷

Diagnosis

While clinical diagnosis of pneumonia or meningitis is based on symptoms, signs and radiological tests, diagnosis of pneumococcal disease requires laboratory confirmation. A definitive diagnosis of pneumococcal infection is made by isolating the bacterium from blood or other normally sterile body sites, such as cerebrospinal fluid; however, etiological diagnosis is usually not possible in cases of non-bacteraemic pneumococcal disease, such as pneumonia and otitis media, as biological specimens are usually not available for testing. Rapid diagnostic tests, such as for antigens, and polymerase chain reaction assays are increasingly used, especially for the diagnosis of pneumococcal meningitis; these tests are more sensitive than bacterial culture, especially in patients pretreated with antimicrobials.

Treatment

Pneumococcal disease can be treated with antimicrobials. The choice of antimicrobial and the duration of treatment depend on the site of infection and the pattern of susceptibility to antimicrobials; the outcome depends on age, disease syndrome, severity, duration of illness before initiation of treatment and susceptibility to the antimicrobials used.

Naturally acquired immunity

The risk of pneumococcal disease decreases after early childhood and increases again in old age, suggesting acquisition of natural immunity and loss of immunity in older adults due to immunosenescence and increased susceptibility due to other diseases. The mechanisms of natural immunity are not fully understood, although antibodies to capsular polysaccharide, protein antigens and cell-mediated immune responses are thought to contribute.^{30, 31}

chez l'enfant de <2 ans, le risque de pneumococcie est également plus élevé chez les sujets présentant une affection médicale chronique, comme une cardiopathie, une pneumopathie, un diabète, une anémie falciforme, une asplénie ou d'autres pathologies qui provoquent une dépression du système immunitaire, telles que l'infection à VIH à un stade avancé. L'acquisition par les pneumocoques d'une résistance aux antibiotiques d'usage courant, comme les pénicillines, les macrolides, les céphalosporines et le cotrimoxazole, représente un grave problème dans certaines parties du monde. Toutefois, depuis que la vaccination antipneumococcique a été mise en place à grande échelle, on a observé une baisse de la circulation des souches résistantes aux antimicrobiens; parmi les enfants de <2 ans, le nombre de cas de maladies dues à des souches non sensibles aux pénicillines a régressé de 81%, passant de 70,3 à 13,1 cas pour 100 000.²⁷

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la pneumonie ou de la méningite repose sur l'observation des symptômes et sur des tests radiologiques, mais une confirmation en laboratoire est nécessaire pour établir le diagnostic de la pneumococcie. Les infections à pneumocoques peuvent être diagnostiquées avec certitude en isolant la bactérie à partir du sang ou d'un autre site normalement stérile de l'organisme, comme le liquide céphalorachidien; cependant, dans le cas des pneumococcies non bactériémiques, telles que la pneumonie ou l'otite moyenne, le diagnostic étiologique n'est souvent pas possible car les échantillons biologiques ne sont généralement pas disponibles pour l'analyse. Les tests de diagnostic rapide, reposant par exemple sur la détection des antigènes, et les essais d'amplification en chaîne par polymérase sont de plus en plus souvent employés, en particulier pour le diagnostic de la méningite pneumococcique. Ces tests sont plus sensibles que la culture bactérienne, surtout chez les patients préalablement traités par des antimicrobiens.

Traitement

La pneumococcie peut être traitée au moyen d'antimicrobiens. Le choix de l'antimicrobien et la durée du traitement dépendent du site d'infection et du profil de sensibilité aux antimicrobiens. L'issue du traitement dépend de l'âge, du syndrome pathologique, de la gravité de la maladie, du temps écoulé entre son apparition et le début du traitement et de la sensibilité de l'agent pathogène aux antimicrobiens utilisés.

Immunité acquise naturellement

Le risque de pneumococcie diminue après la petite enfance mais recommence à augmenter chez les personnes âgées, ce qui laisse supposer qu'une immunité naturelle est acquise et que cette immunité décline chez les personnes âgées en raison de l'immunosénescence et d'une sensibilité accrue liée à d'autres maladies. Les mécanismes de l'immunité naturelle ne sont pas entièrement connus, mais on pense que les anticorps dirigés contre les polysides capsulaires, les antigènes protéiques et les réponses immunitaires à médiation cellulaire contribuent à l'acquisition de cette immunité.^{30, 31}

³⁰ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(2): 135-142.

³¹ Francis JP, et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2016;8:12.

³⁰ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(2): 135-142.

³¹ Francis JP, et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. *Pneumonia (Nathan Qld)*. 2016;8:12.

Pneumococcal conjugate vaccines

Two polysaccharide-protein conjugate vaccines have been on the market since 2009: the 10-valent (PCV10) and the 13-valent (PCV13) vaccines. Previously, a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was available, and at least 9 other pneumococcal conjugate vaccines containing 10–20 serotypes are undergoing trials in humans. WHO has developed a set of principles to ensure the quality, safety and efficacy of these vaccines.³² This position paper pertains to the currently licensed PCV10 and PCV13 used in children <5 years of age. The recommendations in this paper do not necessarily apply to products that become available in the future. Data on other PCV formulations, including the previously licensed PCV7 and the 9- and 11-valent conjugate vaccines that were evaluated in phase-3 clinical trials in Africa and Asia but were not licensed, are referred to where relevant to the use of PCV10 and PCV13.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

PCV10 is composed of capsular polysaccharides purified from 10 serotypes: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F. Each capsular polysaccharide is conjugated to a carrier protein, either protein D (an outer membrane protein from non-typable *Haemophilus influenzae*), tetanus toxoid or diphtheria toxoid. Protein D is used as the carrier protein for 8 of the 10 serotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F); 19F is conjugated to diphtheria toxoid and serotype 18C to tetanus toxoid.³³

PCV10 contains the adjuvant aluminium phosphate and is presented in a single-dose syringe, a single-dose vial without preservative or a 4-dose vial that contains 2-phenoxyethanol as the preservative. The volume per dose is 0.5 mL. Each vaccine dose contains 1 µg each of the polysaccharide of serotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F and 3 µg each of the serotype-specific polysaccharide of serotypes 4, 18C and 19F.

PCV13 contains the capsular polysaccharides of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F, individually conjugated to a nontoxic diphtheria cross-reactive material (CRM197) carrier protein. A 0.5-mL PCV13 dose contains approximately 2.2 µg of polysaccharide from each of 12 serotypes and approximately 4.4 µg of polysaccharide from serotype 6B. The vaccine contains aluminium phosphate as an adjuvant. PCV13 is available as a single-dose pre-filled syringe, in a single-

Vaccins antipneumococques conjugués

Deux vaccins conjugués polysaccharide-protéine sont commercialisés depuis 2009: un vaccin 10-valent (VPC10) et un vaccin 13-valent (VPC13). Auparavant, un vaccin antipneumococque conjugué 7-valent (VPC7) était également disponible et actuellement, au moins 9 autres vaccins antipneumococques conjugués contenant 10 à 20 sérotypes font l'objet d'essais chez l'homme. L'OMS a défini une série de principes pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins.³² La présente note de synthèse traite des vaccins VPC10 et VPC13 actuellement homologués pour une utilisation chez les enfants de <5 ans. Les recommandations formulées dans cette note ne s'appliquent pas nécessairement aux produits futurs. Dans la mesure où elles sont pertinentes pour le VPC10 et VPC13, la présente note mentionne certaines données relatives à d'autres formulations du VPC, y compris le VPC7 précédemment homologué et les vaccins conjugués 9-valent et 11-valent qui ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase 3 en Afrique et en Asie mais qui n'ont pas été homologués.

Propriétés, contenu, dosage, administration et conservation des vaccins

Le VPC10 est constitué de polysides capsulaires purifiés provenant de 10 sérotypes, à savoir 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. Chaque polyside capsulaire est conjugué à une protéine porteuse, qui peut être soit la protéine D (une protéine de la membrane externe d'*Haemophilus influenzae* non typable), soit l'anatoxine tétanique, soit encore l'anatoxine diphtérique. La protéine D est utilisée comme protéine porteuse pour 8 des 10 sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F); le sérotype 19F est conjugué à l'anatoxine diphtérique et le sérotype 18C à l'anatoxine tétanique.³³

Le VPC10 est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium et se présente sous forme d'une seringue à dose unique, d'un flacon à dose unique sans agent conservateur ou d'un flacon à 4 doses contenant du 2-phénoxyéthanol comme conservateur. Le volume d'une dose est de 0,5 ml. Chaque dose de vaccin contient 1 µg de polyside de chacun des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F et 3 µg de polyside de chacun des sérotypes 4, 18C et 19F.

Le VPC13 contient les polysides capsulaires des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F, chacun étant conjugué à la protéine diphtérique CRM197 non toxique (CRM= substance à réactivité croisée), qui sert de protéine porteuse. Une dose de 0,5 ml de VPC13 contient environ 2,2 µg de polyside par sérotype pour 12 des sérotypes et environ 4,4 µg de polyside pour le sérotype 6B. Le vaccin est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium. Le VPC13 est disponible sous forme de seringue préremplie à dose unique, de flacon à dose

³² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (WHO Technical Report Series, No. 977, Annex 3). Geneva: World Health Organization; 2013

³³ Synflorix: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). London: European Medicines Agency; undated (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf, accessed May 2018).

³² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (WHO Technical Report Series, No. 977, Annex 3). Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2013

³³ Synflorix: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). London: European Medicines Agency; undated (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf, consulté en mai 2018).

dose vial without preservative or in a 4-dose vial that contains 2-phenoxyethanol as the preservative.^{34, 35, 36}

The storage temperature for both PCV10 and PCV13 recommended by the manufacturers is 2–8 °C, and the vaccines must not be frozen. The 1- and 4-dose vials of both vaccines come with a Vaccine Vial Monitor 30.

A systematic review and meta-analysis of data on IPD serotypes from children <5 years during the period 1980–2007 (i.e. before national introduction of PCV in the country of the study) showed that the serotypes in PCV10 and PCV13 cover ≥70% of IPD in each geographical region (range, 70–84% for PCV10 and 74–88% for PCV13).²

Although the details of labelling may differ by country, both PCV10 and PCV13 are prequalified by WHO and licensed for active vaccination for the prevention of IPD, pneumonia and acute otitis media caused by the respective vaccine serotypes of *S. pneumoniae* in infants and children aged from 6 weeks to 5 years.^{36, 37} The vaccines are given by injection into the anterolateral aspect of the thigh of infants and into the deltoid from the second year of life onwards. For PCV10 and PCV13, the manufacturers recommend 3 primary doses at an interval of at least 4 weeks, plus a booster dose at least 6 months after the third dose (3p+1 schedule). The first dose can be given as early as 6 weeks of age; the booster dose is given preferably between 9 and 15 months of age. An alternative schedule consists of 2 primary doses given 2 months apart, starting at 2 months of age (6 weeks for PCV10), followed by a booster dose at least 6 months after the second dose (2p+1 schedule) for PCV10 and at 11–15 months of age for PCV13.

The manufacturers further recommend that previously unvaccinated infants aged 7–11 months should receive 2 doses, the second dose at least 4 weeks after the first, followed by a third dose in the second year of life at an interval of at least 2 months after the last primary dose. For PCV10, it is recommended that unvaccinated children aged 12 months to 5 years receive 2 doses, with an interval of at least 2 months between the first and second dose. For PCV13, unvaccinated children aged 12–23 months should receive 2 doses at an interval of at least 2 months, and children aged 2–5 years should receive a single dose.

unique sans agent conservateur ou de flacon à 4 doses contenant du 2-phénoxyéthanol comme conservateur.^{34, 35, 36}

Pour le VPC10 comme pour le VPC13, la température de stockage recommandée par les fabricants est de 2–8 °C et les vaccins ne doivent pas être congelés. Les flacons à dose unique et les flacons à 4 doses des deux vaccins sont munis d'une pastille de contrôle des vaccins VVM30.

Une revue systématique et une méta-analyse des données relatives aux sérotypes responsables de la PI recueillies chez des enfants de <5 ans dans la période 1980–2007 (c'est-à-dire avant l'introduction nationale des VPC dans les pays étudiés) ont montré que les sérotypes contenus dans le VPC10 et le VPC13 étaient à l'origine de ≥70% des cas de PI dans chaque région géographique (plages de valeurs: 70–84% pour le VPC10 et 74–88% pour le VPC13).²

Bien que certains détails de l'étiquetage puissent varier d'un pays à l'autre, le VPC10 et le VPC13 sont tous deux préqualifiés par l'OMS et homologués pour une vaccination active aux fins de la prévention de la PI, de la pneumonie et de l'otite moyenne aiguë provoquées par les sérotypes correspondants de *S. pneumoniae* chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.^{36, 37} Les vaccins sont administrés par injection dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde à partir de la deuxième année de vie. Pour le VPC10 et le VPC13, les fabricants recommandent d'administrer 3 doses de primovaccination espacées d'au moins 4 semaines, suivies d'un rappel au moins 6 mois après la troisième dose (schéma 3p+1). La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines, la dose de rappel étant injectée de préférence entre les âges de 9 et 15 mois. Un autre schéma possible consiste à administrer 2 doses de primovaccination espacées de 2 mois à partir de l'âge de 2 mois (6 semaines pour le VPC10), suivies d'une dose de rappel au moins 6 mois après la deuxième dose pour le VPC10 (schéma 2p+1) et à l'âge de 11–15 mois pour le VPC13.

En outre, chez les nourrissons de 7 à 11 mois qui n'ont pas encore été vaccinés, les fabricants recommandent l'administration de 2 doses espacées d'au moins 4 semaines, suivies d'une troisième dose au cours de la deuxième année de vie, au moins 2 mois après la dernière dose de primovaccination. Pour le VPC10, il est recommandé que les enfants non vaccinés âgés de 12 mois à 5 ans reçoivent 2 doses, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la première et la seconde dose. Pour le VPC13, les enfants non vaccinés âgés de 12 à 23 mois doivent recevoir 2 doses espacées d'au moins 2 mois, et ceux qui ont entre 2 et 5 ans ne doivent recevoir qu'une seule dose.

³⁴ Approved products: Prevnar 13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM 197 protein). Washington DC: Food and Drug Administration; 2018 (<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf>, accessed May 2018).

³⁵ Prevnar 13: Annex 1: Summary of product characteristics. London: European Medicines Agency; undated (https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/prevnar-13-epar-product-information_en.pdf, accessed December 2018)

³⁶ WHO prequalified vaccines. Pneumococcal (conjugate) Prevnar 13 multidose vial. Geneva: World Health Organization (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=317, accessed May 2018).

³⁷ WHO prequalified vaccines. Pneumococcal (conjugate) Synflorix multidose vial. Geneva: World Health Organization (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=341, accessed January 2019).

³⁴ Approved products: Prevnar 13: pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM 197 protein). Washington DC: Food and Drug Administration; 2018 (<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf>, consulté en mai 2018).

³⁵ Prevnar 13: Annex 1: Summary of product characteristics. London: European Medicines Agency; undated (https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/prevnar-13-epar-product-information_en.pdf, consulté en décembre 2018)

³⁶ WHO prequalified vaccines. Pneumococcal (conjugate) Prevnar 13 multidose vial. Genève, Organisation mondiale de la Santé (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=317, consulté en mai 2018).

³⁷ WHO prequalified vaccines. Pneumococcal (conjugate) Synflorix multidose vial. Genève, Organisation mondiale de la Santé (https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=341, consulté en janvier 2019).

Serological criteria for evaluation of immunological responses to pneumococcal conjugate vaccines

WHO has defined serological criteria for non-inferiority that should be used in the primary analysis of studies of immunological responses to PCV.³² The criteria are: (i) the percentage of PCV recipients with serotype-specific immunoglobulin G $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ (hereafter referred to as “percentage of responders”) in a WHO reference assay (or an alternative, well-justified threshold based on a specific in-house assay) and (ii) the serotype-specific immunoglobulin G geometric mean concentration (GMC) measured 4 weeks after completion of the primary infant vaccination series. In view of the efficacy of PCV7 and the experimental PCV9 against IPD, it is reasonable to use the proportion of infants with an antibody concentration $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ as a marker of efficacy. It is unknown whether a lower serotype-specific GMC of antibody indicates less efficacy for those serotypes. The threshold is meant to be used to establish non-inferiority against the reference PCV in aggregate, and no serotype-specific thresholds have been defined.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

The recommendations in this position paper are based on a systematic review of primary evidence from the literature on the immunogenicity and effectiveness against clinical disease (IPD and pneumonia) and NP carriage (which provides an indication of potential indirect effects of vaccination) of the 2 available PCV products used either as 3 primary doses with no booster (3p+0) or a 2p+1 schedule; studies that included schedules of 2 primary doses with no booster (2p+0) and 3p+1 were included when technically relevant.³⁸

Both PCV10 and PCV13 have been shown to be safe and effective and to have both direct (in vaccinated individuals) and indirect (in unvaccinated individuals living in communities with vaccinated children) effects against pneumococcal disease caused by vaccine serotypes when used in a 3-dose schedule (either 2p+1 or 3p+0) or in a 4-dose schedule (3p+1). There is substantial evidence of the impact of each schedule on disease in various routine use settings. There are “head-to-head” studies³⁹ of effects on immunogenicity and NP carriage but not on the effects of products or schedules on disease outcomes.

The results of the analysis of choice of schedules and of products are briefly summarized here.

Choice of schedule

In head-to-head studies on immunogenicity, after the primary series, the 2p+1 schedule resulted in lower

Critères sérologiques pour l'évaluation de la réponse immunologique aux vaccins antipneumococciques conjugués

L'OMS a défini des critères sérologiques de non-infériorité qu'il convient d'utiliser lors de l'analyse primaire des études de la réponse immunologique aux VPC.³² Ces critères sont les suivants: i) le pourcentage de sujets vaccinés par les VPC qui présentent un taux $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ d'immunoglobulines G spécifiques aux sérotypes concernés (ci-après «pourcentage de sujets répondant à la vaccination») dans le cadre d'un test de référence de l'OMS (ou une autre valeur seuil justifiée sur la base d'un test effectué en interne) et b) la moyenne géométrique des titres d'immunoglobulines G spécifiques aux sérotypes concernés, mesurée 4 semaines après la fin de la série de primovaccination chez le nourrisson. Compte tenu de l'efficacité du VPC7 et du VPC9 expérimental contre la PI, il est raisonnable d'utiliser la proportion de nourrissons présentant un taux d'anticorps $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ comme indicateur de l'efficacité. On ne sait pas si une moyenne géométrique plus faible des titres d'anticorps pour un sérotype donné est révélatrice d'une efficacité réduite contre ce sérotype. La valeur seuil sert à établir la non-infériorité globale d'un vaccin par rapport au VPC de référence et aucun seuil propre à chaque sérotype n'a été défini.

Immunogénéicité et efficacité

Les recommandations formulées dans la présente note de synthèse reposent sur une revue systématique des données primaires issues de la littérature concernant l'immunogénéicité et l'efficacité vaccinale contre les pathologies cliniques (PI et pneumonie) et le portage rhinopharyngé (qui fournit une indication des effets indirects potentiels de la vaccination) pour les 2 produits vaccinaux disponibles, administrés soit sous forme de 3 doses de primovaccination sans dose de rappel (3p+0), soit selon un schéma 2p+1. Lorsqu'elles étaient pertinentes sur le plan technique, les études portant sur des schémas à 2 doses de primovaccination sans rappel (2p+0) et 3p+1 ont été prises en compte.³⁸

Il a été démontré que le VPC10 et le VPC13 sont tous deux efficaces et sans danger et qu'ils ont des effets à la fois directs (chez les personnes vaccinées) et indirects (chez les sujets non vaccinés vivant dans des communautés comptant des enfants vaccinés) contre les pneumocoques provoqués par les sérotypes vaccinaux lorsqu'ils sont administrés selon un schéma à 3 doses (soit 2p+1, soit 3p+0) ou à 4 doses (3p+1). De nombreuses données démontrent l'impact de chacun de ces schémas d'administration sur la maladie dans différents contextes d'administration systématique. Il existe des études de comparaison directe³⁹ concernant les effets des produits ou des schémas d'administration sur l'immunogénéicité et le portage rhinopharyngé, mais pas sur les issues de la maladie.

Les conclusions relatives au choix du schéma d'administration et du produit sont brièvement résumées ci-après.

Choix du schéma d'administration

Dans les études de comparaison directe de l'immunogénéicité, après la série de primovaccination, le schéma 2p+1 a donné

³⁸ Pneumococcal conjugate vaccine review of impact evidence (PRIME): summary of findings from systematic review, October 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1, accessed July 2018).

³⁹ In “head-to-head” studies, 2 drug or treatment schedules are compared directly.

³⁸ Pneumococcal conjugate vaccine review of impact evidence (PRIME): summary of findings from systematic review, October 2017. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2017 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf?ua=1, consulté en juillet 2018).

³⁹ In “head-to-head” studies, 2 drug or treatment schedules are compared directly.

GMCs of antibody than the 3p+0 schedule but a similar percentage of responders for most serotypes, except serotypes 6A and 6B, for which a 3p+0 schedule resulted in both higher GMCs and a higher percentage of responders than with the 2 primary doses in the 2p+1 schedule. After the third dose of each schedule (post-booster for 2p+1 and post-primary for 3p+0), the 2p+1 schedule resulted in higher GMCs but a similar percentage of responders as compared with a 3p+0 schedule for most serotypes, except for serotype 6B, for which the percentage of responders was higher with the 2p+1 schedule.

Evidence from ecological and case-control studies indicates that both schedules reduce the burden of IPD due to vaccine serotypes in both vaccinated (direct effects) and unvaccinated (indirect effects) members of the population. Evaluation of which schedule is better is, however, confounded by factors such as previous population exposure to PCV7 and differences in baseline IPD incidence. Data on the impact on IPD of the 2p+1 schedule are available mainly from high-income countries in which PCV13 is used, PCV7 was used previously, and there is a low baseline incidence of IPD, whereas data on the impact of the 3p+0 schedule are mainly from LMICs in which PCV10 is used, PCV7 was not used previously and there is a high baseline IPD incidence. Because of the booster dose in the 2p+1 schedule and the older age at which it is given, this schedule may provide longer protection and have greater indirect effects than the 3p+0 schedule.

The evidence for an impact on pneumonia of each schedule depends on the pneumonia outcome studied (radiologically confirmed pneumonia, empyema or pneumococcal pneumonia), and more data were available for the 2p+1 than for the 3p+0 schedule. The evidence does not indicate an advantage of one schedule over the other in preventing pneumonia.

Few data were available on the association between different schedules and mortality, and no conclusions could be drawn.

Evidence for the impact of different schedules on NP carriage in different settings was inconclusive, as it is confounded by factors including use of PCV7 before the introduction of PCV10/13, the PCV product used and differences in the baseline prevalence of carriage. Nevertheless, 2 studies in which PCV10 was used in the 2p+1 or 3p+0 schedules showed that both were effective in reducing vaccine-type NP carriage, with no significant difference; both studies were small and conducted in low-carriage settings.

une moyenne géométrique des titres d'anticorps plus faible que le schéma 3p+0, mais une proportion semblable de sujets ayant répondu à la vaccination pour la plupart des sérotypes, à l'exception des sérotypes 6A et 6B, pour lesquels le schéma 3p+0 s'est soldé par une moyenne géométrique des titres plus élevée ainsi qu'un pourcentage plus important de sujets répondant à la vaccination par rapport aux 2 doses de primovaccination du schéma 2p+1. Après l'administration de la troisième dose de chaque schéma (post-rappel pour 2p+1 et post-primovaccination pour 3p+0), le schéma 2p+1 a donné une moyenne géométrique des titres plus élevée, mais un pourcentage comparable de sujets répondant à la vaccination, par rapport au schéma 3p+0 pour la majorité des sérotypes, à l'exception du sérotype 6B, pour lequel le pourcentage de personnes répondant à la vaccination était plus important avec le schéma 2p+1.

Les données issues d'études écologiques et d'études cas-témoins indiquent que les deux schémas entraînent une diminution de la charge des PI imputables aux sérotypes vaccinaux, à fois chez les sujets vaccinés (effets directs) et chez les personnes non vaccinées (effets indirects) appartenant à la population concernée. Il est toutefois difficile de déterminer quel schéma est le meilleur car cette évaluation est sujette à plusieurs facteurs de confusion, notamment l'exposition antérieure de la population au VPC7 ou des incidences de départ différentes de la PI. Les données dont on dispose concernant l'impact du schéma 2p+1 sur la PI proviennent essentiellement de pays à revenu élevé qui utilisent le VPC13, où le VPC7 avait déjà été administré et où l'incidence de départ de la PI est faible, tandis que les données relatives à l'impact du schéma 3p+0 viennent principalement de pays à revenu faible ou intermédiaire qui utilisent le VPC10, où le VPC7 n'a jamais été administré et où l'incidence de départ de la PI est forte. Étant donné que le schéma 2p+1 contient une dose de rappel et qu'il est administré à un âge plus avancé, il pourrait conférer une protection de plus longue durée et avoir des effets indirects plus marqués que le schéma 3p+0.

Les données dont on dispose concernant l'impact de chacun de ces schémas sur la pneumonie dépendent de l'affection pneumonique étudiée (pneumonie confirmée par examen radiologique, empyème ou pneumonie à pneumocoques) et sont plus nombreuses pour le schéma 2p+1 que pour le schéma 3p+0. Les données disponibles ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un schéma par rapport à l'autre en termes de prévention de la pneumonie.

Pour ce qui est du lien entre les différents schémas et la mortalité, les données disponibles sont insuffisantes pour tirer une conclusion.

Les données relatives à l'effet des différents schémas sur le portage rhinopharyngé dans divers contextes n'étaient pas concluantes, car elles sont sujettes à des facteurs de confusion, comme l'utilisation du VPC7 avant l'introduction du VPC10 ou du VPC13, le produit VPC employé et les différences en termes de prévalence de départ du portage. Toutefois, 2 études dans lesquelles le VPC10 a été administré selon les schémas 2p+1 et 3p+0 ont montré l'efficacité des deux approches pour réduire le portage rhinopharyngé des sérotypes vaccinaux, sans différence majeure entre les deux; ces 2 études ont été menées à petite échelle et dans des contextes de faible portage.

Product choice

Both PCV10 and PCV13 induce antibodies against the serotypes common to both vaccines (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F). Although the mean antibody response to the common serotypes differed with the 2 products, in general, they induced comparable immunogenicity, as assessed by the proportion of children with protective antibody levels; however, no head-to-head studies of protective levels were available. The clinical implications, if any, of the relatively small differences in immunogenicity against the common serotypes have not been established.

PCV13 has 3 additional serotypes, 3, 6A and 19A. PCV13 induces an immune response to serotype 3; PCV10 contains neither serotype 3 nor any cross-reactive serotype, and immunogenicity against serotype 3 is not measured in studies of this vaccine. Both PCV10 and PCV13 induce an antibody response to serotype 6A, which is included in PCV13 but not in PCV10; in PCV10, this is thought to be due to cross-reactivity with serotype 6B. Evidence indicates that PCV13 induces higher serotype 6A GMCs and a higher percentage of responders than PCV10. Both PCV10 and PCV13 induce an antibody response against serotype 19A, although PCV13 induces higher serotype 19A GMCs and a higher percentage of responders than PCV10; for PCV10, the antibody response against serotype 19A is thought to be due to cross-reactivity with serotype 19F.

Although no head-to-head studies of the impact or effectiveness of the 2 products on IPD outcomes have been reported, the available evidence indicates that both products are effective in reducing overall vaccine-type IPD in both vaccinated and unvaccinated individuals. Although PCV13 contains 3 additional serotypes, there is currently insufficient evidence to determine whether they change the impact on overall IPD burden (vaccine-type and non-vaccine-type disease combined).

PCV10 use did not reduce IPD due to serotype 3 in either vaccine-eligible or non-eligible age groups, as it does not contain serotype 3. Despite immunogenicity data, evidence for a direct or indirect reduction in IPD due to serotype 3 after administration of PCV13 was inconclusive, although most studies showed no effect.

Few data are available on the impact of PCV10 on IPD due to serotype 6A, but they generally indicate a direct effect. Most assessments of the effects of PCV13 on IPD due to serotype 6A were conducted in settings in which there had been prior use of PCV7, with a residual low burden of serotype 6A IPD remaining after use of PCV7 in both vaccine-eligible and non-eligible cohorts. In the only reported case-control study, effectiveness against serotype 6A was observed.

Four case-control studies and an indirect cohort study of the effectiveness of PCV10 indicate a protective effect against serotype 19A IPD in vaccinated children, although not all the results reached statistical signifi-

Choix du produit

Le VPC10 et le VPC13 induisent tous deux une production d'anticorps dirigés contre les sérotypes communs aux deux vaccins (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F). Bien que la réponse moyenne en anticorps contre ces sérotypes communs soit différente entre les 2 produits, l'immunogénicité induite, mesurée par la proportion d'enfants présentant des titres protecteurs d'anticorps, est généralement comparable entre les 2 produits; cependant, il n'existe aucune étude de comparaison directe des titres protecteurs. Les conséquences cliniques, s'il y en a, des différences relativement faibles de l'immunogénicité contre les sérotypes communs n'ont pas été déterminées.

Le VPC13 contient 3 sérotypes supplémentaires, 3, 6A et 19A. Le VPC13 induit une réponse immunitaire au sérotype 3; le VPC10 ne contient ni de sérotype 3, ni de sérotype à réactivité croisée, et l'immunogénicité contre le sérotype 3 n'est pas mesurée dans les études portant sur ce vaccin. Le VPC10 et le VPC13 induisent tous deux une réponse en anticorps contre le sérotype 6A, qui est contenu dans le VPC13 mais pas le VPC10; dans le cas du VPC10, on pense que cette réponse est imputable à une réactivité croisée avec le sérotype 6B. Les données indiquent qu'avec le VPC13, la moyenne géométrique des titres d'anticorps contre le sérotype 6A et le pourcentage de sujets répondant à la vaccination sont plus élevés qu'avec le VPC10. Le VPC10 et le VPC13 entraînent tous deux une réponse en anticorps contre le sérotype 19A, la moyenne géométrique des titres contre ce sérotype et le pourcentage de personnes répondant au vaccin étant toutefois supérieurs avec le VPC13 qu'avec le VPC10; dans le cas du VPC10, on pense que cette réponse contre le sérotype 19A est due à une réactivité croisée avec le sérotype 19F.

Bien qu'aucune étude de comparaison directe de l'impact ou de l'efficacité des 2 produits sur les issues de la PI n'ait été publiée, les données disponibles indiquent que les deux produits sont efficaces pour réduire la charge globale de la PI due aux sérotypes vaccinaux, tant chez les personnes vaccinées que non vaccinées. Bien que le VPC13 contienne 3 sérotypes supplémentaires, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour déterminer si cela modifie l'impact du vaccin sur la charge globale de PI (sérotypes vaccinaux et non vaccinaux confondus).

L'utilisation du VPC10 n'a pas entraîné de réduction de la charge de la PI imputable au sérotype 3, que ce soit parmi les groupes d'âge éligibles à la vaccination ou non, car ce vaccin ne contient pas le sérotype 3. Malgré les données d'immunogénicité disponibles, les éléments de preuve d'une réduction directe ou indirecte de la charge de la PI due au sérotype 3 après l'administration de VPC13 ne sont pas concluants, bien que la plupart des études aient indiqué une absence d'effet.

Concernant l'effet du VPC10 sur la PI imputable au sérotype 6A, les données disponibles sont limitées, mais indiquent généralement un effet direct. La plupart des évaluations de l'effet du VPC13 sur la PI due au sérotype 6A ont été menées dans des contextes où le VPC7 avait été préalablement utilisé, laissant une faible charge résiduelle de PI due au sérotype 6A, que ce soit dans les cohortes éligibles à la vaccination ou non. Dans la seule étude cas-témoins signalée à ce jour, une efficacité contre le sérotype 6A a été observée.

Quatre études cas-témoins et une étude de cohorte indirecte de l'efficacité du VPC10 ont mis en évidence un effet protecteur de ce vaccin contre la PI imputable au sérotype 19A chez les enfants vaccinés, bien que les résultats n'aient pas tous été

cance; 2 population-based incidence studies were less conclusive, neither demonstrating an impact. Among cohorts not eligible for the vaccine, those living in communities where PCV10 was used showed increases or no change in serotype 19A IPD rates; therefore, there is no evidence that PCV10 induces indirect protection against serotype 19A. PCV13 was effective against serotype 19A IPD, with both direct and indirect effects. Very few data are available on the impact of PCV10 against serotype 6C IPD. Some studies showed a significant impact of PCV13 on serotype 6C IPD.

Both PCV10 and PCV13 had direct and indirect effects against pneumonia; however, as there are no comparative studies, there is no evidence of a difference in impact. No conclusions could be drawn about a differential impact on mortality by product.

Limited evidence was available from head-to-head studies on the differential impact or effectiveness of PCV10 and PCV13 on NP carriage. Both products reduced carriage of the serotypes common to both vaccines, but studies of individual products could not be compared quantitatively because of substantial confounding by schedule, local epidemiology and prior PCV7 use in the community.

With respect to the 3 additional serotypes in PCV13, no significant direct or indirect effects were found for PCV10 on serotype 3 carriage, and evidence for an effect of PCV13 on serotype 3 NP carriage was mixed. Direct effects of both products on serotype 6A carriage were observed, but there was insufficient evidence to conclude whether the magnitude of the impact differed. Possible indirect effects against serotype 6A carriage were found for PCV10 in studies in communities with no prior use of PCV7. No evidence is available on indirect effects of PCV13 because serotype 6A carriage had already been substantially reduced by PCV7 use where this was studied. PCV10 use was associated with statistically significant increases in serotype 19A carriage in some studies and nonsignificant increases or reductions in other studies with low pre-study carriage; in settings with high baseline carriage, statistically significant reductions in carriage were observed. Studies of PCV13 demonstrated consistent reductions in serotype 19A carriage in children age-eligible for routine vaccination. No analyses of indirect effects of PCV13 on serotype 19A carriage are available.

Results of the impact of vaccination on serotype 6C carriage were limited for both products, and the studies were generally underpowered. The 2 studies of PCV10 showed increased serotype 6C carriage, and the results of 1 study were statistically significant. Conversely, all 4 studies of PCV13 showed decreased serotype 6C carriage, and the 1 with sufficient power showed a statistically significant reduction in carriage.

significatifs sur le plan statistique; 2 études de l'incidence en population ont été moins concluantes, aucune d'entre elles ne démontrant un impact. Parmi les cohortes non éligibles à la vaccination, celles qui vivent dans des communautés où le VPC10 a été administré présentaient des taux accrus ou inchangés de PI imputable au sérotype 19A; rien n'indique donc que le VPC10 confère une protection indirecte contre le sérotype 19A. Le VPC13 était efficace contre la PI due au sérotype 19A, avec des effets à la fois directs et indirects. Pour ce qui est de la PI due au sérotype 6C, les données relatives à l'effet du VPC10 sont très limitées, mais certaines études indiquent un effet considérable du VPC13.

Le VPC10 et le VPC13 ont tous deux des effets directs et indirects contre la pneumonie. Toutefois, aucune étude comparative n'ayant été réalisée, on ne dispose d'aucune donnée sur les différences éventuelles de leur impact. Aucune conclusion relative à l'effet différentiel de chaque produit sur la mortalité n'a pu être tirée.

On dispose de données limitées provenant d'études de comparaison directe de l'efficacité ou de l'impact différentiels du VPC10 et du VPC13 sur le portage rhinopharyngé. Les deux produits réduisent le portage des sérotypes commun aux deux vaccins, mais les résultats d'études portant sur les produits individuels n'ont pas pu être comparés de manière quantitative car ils sont sujets à des facteurs de confusion importants, tels que le schéma d'administration, l'épidémiologie locale et l'utilisation antérieure du VPC7 dans la communauté.

En ce qui concerne les 3 sérotypes supplémentaires contenus dans le VPC13, aucun effet direct ou indirect significatif du VPC10 sur le portage du sérotype 3 n'a été observé, et les données relatives à l'effet du VPC13 sur le portage rhinopharyngé du sérotype 3 étaient contradictoires. Des effets directs sur le portage du sérotype 6A ont été constatés pour les deux produits, mais les données n'étaient pas suffisantes pour déterminer si l'ampleur de cet impact était différente d'un produit à l'autre. D'éventuels effets indirects sur le portage du sérotype 6A ont été observés pour le VPC10 dans des études menées au sein de communautés où le VPC7 n'avait jamais été administré. Aucune information n'est disponible concernant les effets indirects du VPC13 car, dans les communautés où ces effets ont été étudiés, le portage du sérotype 6A était déjà fortement réduit par suite de l'administration du VPC7. L'utilisation du VPC10 était associée à une augmentation statistiquement significative du portage du sérotype 19A dans certaines études et à une augmentation non significative, voire un déclin, dans d'autres études lorsque le taux de portage initial était faible; dans les contextes où le portage de départ était élevé, une réduction statistiquement significative a été observée. Pour le VPC13, les études indiquent toutes une baisse du portage du sérotype 19A chez les enfants répondant aux critères d'âge de la vaccination systématique. Aucune analyse des effets indirects du VPC13 sur le portage du sérotype 19A n'a été réalisée.

Concernant l'impact de la vaccination sur le portage du sérotype 6C, on ne dispose que de résultats limités pour les deux produits, provenant d'études dont la puissance statistique était généralement insuffisante. Les 2 études portant sur le VPC10 indiquaient un portage accru du sérotype 6C, seule l'une d'entre elles donnant des résultats statistiquement significatifs. Inversement, les 4 études sur le VPC13 faisaient état d'une diminution du portage du sérotype 6C; seule l'une d'entre elles avait une puissance suffisante, indiquant une baisse statistiquement significative du portage.

In summary, PCV10 and PCV13 have comparable immunogenicity and impact on IPD, pneumonia and NP carriage due to shared vaccine serotypes. While differences were found in their immunogenicity and impact on the 3 serotypes included in PCV13 and not PCV10 and on serotype 6C, there is currently insufficient evidence that the 2 vaccines differ in their impact on overall pneumococcal disease burden.

Catch-up vaccination

Empirical evidence of the impact of catch-up PCV vaccination at the time of its introduction among children in older birth cohorts is limited. Results from modelling studies of catch-up vaccination with PCV on disease impact in Kenya⁴⁰ and Viet Nam⁴¹ were reviewed, which suggest that catch-up vaccination of children <5 years in older birth cohorts at the time of national PCV introduction accelerated both direct and indirect protection and thereby hastened the impact of PCV. Modelling of NP carriage and IPD data from a study in Kenya indicated that, at the time of PCV introduction, a catch-up campaign for children <5 years of age had a greater benefit per dose administered than catch-up campaigns for more narrow age strata or routine infant vaccination alone.⁴⁰ Limited evidence is available to determine whether a single dose is sufficient or whether 2 doses are required for catch-up vaccination after infancy. For children aged 12–23 months of age, some programmes have used 2 PCV doses separated by at least 8 weeks, while others have used a single dose. The benefits of a catch-up campaign are mitigated if the resources used divert resources from wider PCV coverage in the birth cohort, delay introduction or if those in the catch-up age cohort have only moderate vaccine serotype carriage and disease.

Vaccination in pneumococcal disease outbreaks

Limited evidence exists on the effectiveness of PCV as a response to pneumococcal disease outbreaks. Serotype 1 has been associated with disease outbreaks.^{3, 4, 5} Recent data from an outbreak of serotype 1 disease in Ghana, where PCV is used in the routine infant immunization programme in a 3p+0 schedule, showed lower rates of disease in the vaccinated cohort of children <5 years than in serotype 1 outbreaks before introduction of vaccination.⁴ This suggests direct protection against serotype 1 disease in vaccinated children but no indirect effects.^{4, 5}

En résumé, le VPC10 et le VPC13 présentent une immunogénicité et des effets comparables sur la PI, la pneumonie et le portage rhinopharyngé associés aux sérotypes communs aux deux vaccins. Bien que des différences d'immunogénicité et d'impact aient été constatées pour les 3 sérotypes qui sont contenus dans le VPC13 mais pas dans le VPC10, ainsi que pour le sérotype 6C, les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à une différence de l'impact des 2 vaccins sur la charge globale de la pneumococcie.

Vaccination de rattrapage

On ne dispose que de données empiriques limitées sur les effets de la vaccination de rattrapage par les VPC chez les enfants appartenant à des cohortes de naissance plus âgées lors de l'introduction du vaccin. Les résultats d'études de modélisation de l'impact de la vaccination de rattrapage par les VPC menées au Kenya⁴⁰ et au Viet Nam⁴¹ ont été examinés. Ils laissent supposer que la vaccination de rattrapage des enfants de <5 ans parmi les cohortes de naissance plus âgées au moment de l'introduction nationale des VPC permet d'établir plus rapidement une protection à la fois directe et indirecte, accélérant ainsi l'impact des VPC. La modélisation des données sur le portage rhinopharyngé et la PI issues d'une étude réalisée au Kenya a montré qu'au moment de l'introduction des VPC, les campagnes de rattrapage visant les enfants de <5 ans produisaient des effets bénéfiques plus importants par dose administrée que les campagnes de rattrapage ciblant une tranche d'âge plus étroite ou que la seule vaccination systématique des nourrissons.⁴⁰ On ne dispose que de données limitées pour déterminer si une dose unique est suffisante ou si 2 doses sont nécessaires pour la vaccination de rattrapage après la petite enfance. Pour les enfants âgés de 12 à 23 mois, certains programmes ont administré 2 doses de VPC espacées d'au moins 8 semaines, tandis que d'autres ont utilisé une dose unique. Les campagnes de rattrapage ne présentent que des avantages mitigés si elles détournent les ressources nécessaires à la couverture générale par les VPC dans la cohorte de naissance, si elles retardent l'introduction du vaccin ou si les sujets appartenant à la cohorte d'âge ciblée par la vaccination de rattrapage ne présentent que des taux modérés de portage ou de maladie imputables aux sérotypes vaccinaux.

Vaccination lors de flambées de pneumococcies

Les données relatives à l'efficacité des VPC dans le cadre des activités de riposte aux flambées de pneumococcies sont limitées. Le sérotype 1 a été associé à des flambées de maladie.^{3, 4, 5} De récentes données recueillies dans le cadre d'une flambée de pneumococcie due au sérotype 1 au Ghana, où le VPC est utilisé dans le programme de vaccination systématique du nourrisson selon un schéma 3p+0, ont indiqué que les taux de maladie dans la cohorte vaccinée d'enfants de <5 ans étaient plus faibles que lors des flambées de sérotype 1 survenues avant l'introduction de la vaccination.⁴ Cela laisse supposer que le vaccin confère une protection directe contre la pneumococcie due au sérotype 1 chez les enfants vaccinés, mais n'a pas d'effets indirects.^{4, 5}

⁴⁰ Flasche S, et al. Assessing the efficiency of catch-up campaigns for the introduction of pneumococcal conjugate vaccine: a modelling study based on data from PCV10 introduction in Kilifi, Kenya. *BMC Med.* 2017;15:113.

⁴¹ Le Polain de Waroux O, et al. Predicting the impact of pneumococcal conjugate vaccine programme options in Vietnam. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1939–47.

⁴⁰ Flasche S, et al. Assessing the efficiency of catch-up campaigns for the introduction of pneumococcal conjugate vaccine: a modelling study based on data from PCV10 introduction in Kilifi, Kenya. *BMC Med.* 2017;15:113.

⁴¹ Le Polain de Waroux O, et al. Predicting the impact of pneumococcal conjugate vaccine programme options in Vietnam. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):1939–47.

Serotype replacement following PCV use

An increase in the incidence of non-vaccine-type disease after use of PCV, a phenomenon referred to as “serotype replacement”, has been described with PCV7 in many settings. A review of data from 21 eligible surveillance datasets showed that the overall IPD incidence in children had decreased by year 1 after vaccine introduction (relative risk [RR] 0.55, 95% CI 0.46–0.65) and remained stable through year 7 (RR 0.49, 95% CI 0.35–0.68), as compared with the pre-vaccine era. The incidence of vaccine-type IPD decreased annually through year 7 (RR 0.03; 95% CI, 0.01–0.10); the incidence of non-vaccine-type IPD increased by year 7 (RR 2.81; 95% CI, 2.12–3.71), and a single serotype, 19A, was responsible for most of the replacement.⁴² Limited data were available from LMICs in the above analysis, and no data on PCV10 or PCV13 were available for inclusion at the time of the analysis. A systematic review is being conducted of data on serotype replacement that includes data after use of PCV10 and PCV13 and from LMICs.

Non-vaccine factors may influence the recorded rates of serotype-specific disease and thereby confound interpretation of the relation between introduction of PCV and changes in serotype distribution. Such factors include variation in the proportion of isolates serotyped before and after vaccine introduction, changes in blood culture practice, secular trends and outbreaks of pneumococcal disease. These factors should be considered in interpreting surveillance data on pneumococcal disease.⁴²

Safety of PCVs

The safety profiles of PCV10 and PCV13 are as favourable as that of PCV7 when they are administered to infants and young children.^{43–46} The most common adverse reactions observed after administration of PCV10 to infants were redness at the injection site and irritability, which occurred after approximately 41% and 55% of all doses, respectively. These adverse reactions were more common after booster vaccination. Fever was reported in 30–40% of infants with solicited adverse events, although grade 3 fever (>40 °C) occurred after no more than 3.9% of primary doses, 2.9% of booster doses and 2.2% of catch-up doses.³³ Similarly, redness

Remplacement des sérotypes après l'administration des VPC

Avec le VPC7, on a constaté dans de nombreux contextes un phénomène de «remplacement des sérotypes», à savoir une augmentation de l'incidence des pneumocoques imputables à des sérotypes non vaccinaux après l'administration du VPC. Une analyse de 21 séries de données de surveillance pertinentes a révélé que l'incidence globale de la PI chez les enfants avait reculé 1 an après l'introduction du vaccin (risque relatif [RR]: 0,55, IC à 95%: 0,46-0,65), et était ensuite restée stable jusqu'à 7 ans après l'introduction du vaccin (RR: 0,49, IC à 95%: 0,35-0,68), par rapport à la période antérieure à la vaccination. L'incidence de la PI due aux sérotypes vaccinaux avait régressé chaque année jusqu'à la 7e année (RR: 0,03; IC à 95%: 0,01-0,10). À la 7e année, on avait observé une augmentation de l'incidence de la PI due aux sérotypes non vaccinaux (RR: 2,81; IC à 95%: 2,12-3,71), ce phénomène de remplacement étant principalement attribuable à un sérotype unique, le 19A.⁴² Dans cette analyse, les données provenant des pays à revenu faible ou intermédiaire étaient limitées et aucune donnée sur le VPC10 ou le VPC13 n'était disponible. Une revue systématique sur le remplacement des sérotypes, intégrant les données consécutives à l'utilisation du VPC10 et du VPC13 et les données des pays à revenu faible ou intermédiaire, est en cours.

Des facteurs non vaccinaux peuvent influencer sur les taux de maladie observés pour chaque sérotype et donc biaiser l'interprétation de la relation entre l'introduction des VPC et l'évolution de la distribution des sérotypes. Parmi ces facteurs figurent les variations de la proportion d'isolats sérotypés avant et après l'introduction du vaccin, l'évolution des pratiques d'hémoculture, les tendances séculaires et les flambées de pneumocoque. L'interprétation des données de surveillance de la pneumocoque doit donc tenir compte de ces facteurs.⁴²

Innocuité des VPC

Le VPC10 et le VPC13 ont des profils d'innocuité aussi favorables que le VPC7 lorsqu'ils sont administrés aux nourrissons et aux jeunes enfants.^{43–46} Après l'administration du VPC10 aux nourrissons, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient une rougeur au point d'injection (environ 41% de toutes les doses administrées) et une irritabilité (environ 55% des doses). Ces réactions étaient plus fréquemment observées après la vaccination de rappel. La fièvre représentait 30-40% des réactions indésirables signalées sur demande chez le nourrisson. Toutefois, une fièvre de grade 3 (>40 °C) n'a été observée que pour 3,9% des doses de primovaccination, 2,9% des doses de rappel et 2,2% des doses de rattrapage.³³ De même pour le

⁴² Feikin DR, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med.* 2013 10(9):e1001517.

⁴³ Tseng HF, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine.* 2013;31:2578–83.

⁴⁴ Silfverdal SA, et al. 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.

⁴⁵ Artama M, et al. Register-based ecologic evaluation of safety signals related to pneumococcal conjugate vaccine in children. *Curr Drug Saf.* 2018;13(2):107–12.

⁴⁶ Littlejohn ES, et al. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1828–35.

⁴² Feikin DR, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med.* 2013 10(9):e1001517.

⁴³ Tseng HF, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine.* 2013;31:2578–83.

⁴⁴ Silfverdal SA, et al. 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.

⁴⁵ Artama M, et al. Register-based ecologic evaluation of safety signals related to pneumococcal conjugate vaccine in children. *Curr Drug Saf.* 2018;13(2):107–12.

⁴⁶ Littlejohn ES, et al. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1828–35.

(24–42%) and swelling (20–32%) were the most common local adverse events observed after PCV13, with higher rates of local reactions after the booster dose. Irritability, observed in up to 85.6% of infants, was the most common systemic adverse event. Fever was reported in 24–36% of recipients of PCV13, although severe fever was reported in only 0.1–0.3%.³⁴

There was a trend towards more Kawasaki disease 0–28 days after vaccination with PCV13 as compared with PCV7 (RR, 1.94; 95% CI, 0.79–4.86).⁴³ Kawasaki disease was also observed more commonly in PCV10-vaccinated groups than in controls, although it was rare (<1/10 000 children), and the incidence was below or within the expected population background range.⁴⁴

Concurrent administration with diphtheria, tetanus and pertussis vaccine resulted in rates of fever among recipients of PCV13 of 15–34%, with higher rates after the second dose. Administration of trivalent inactivated influenza vaccines on the same day as PCV13 was associated with a higher risk of febrile seizures than when they were given on a separate day (incidence rate ratio, 3.5; 95% CI, 1.13–10.85); however, the absolute risk of post-vaccination febrile seizures was small.⁴⁷

Vaccination of special risk groups, contraindications and precautions

Children with impaired immune responsiveness may have a reduced antibody response to vaccination with PCV. The available data suggest that the safety profiles of the 2 vaccines are similar in these risk groups and in healthy children.⁴⁴

Vaccine co-administration

The immunogenicity and reactogenicity of PCVs are not significantly altered when they are given concomitantly with monovalent or combination vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis (acellular and whole-cell vaccines), hepatitis B, polio (inactivated and live oral vaccines), *H. influenzae* type b, measles, mumps, rubella, varicella, meningococcus serogroup C (conjugate vaccine) or rotavirus.^{33,34} Co-administration with yellow fever vaccine has not been studied.

Cost-effectiveness

The cost-effectiveness of PCV use depends on many factors, including the burden of disease, vaccine effectiveness, indirect effects, vaccination coverage, vaccine price, delivery costs and schedule.⁴⁸

An analysis of data from 22 studies in LMICs showed that vaccination with PCV10 and PCV13 is cost-effective from the perspective of both health care providers and

VPC13, les rougeurs (24–42%) et les œdèmes (20–32%) étaient les réactions indésirables locales les plus couramment observées et elles étaient plus fréquentes après la dose de rappel. L'irritabilité, signalée chez près de 85,6% des nourrissons, était la réaction indésirable systémique la plus fréquente. L'apparition de fièvre a été signalée chez 24–36% des sujets vaccinés par le VPC13, mais seulement 0,1–0,3% présentaient une fièvre sévère.³⁴

Il a été constaté que dans les 28 jours suivant la vaccination, le taux de maladie de Kawasaki tendait à être plus élevé avec le VPC13 qu'avec le VPC7 (RR: 1,94; IC à 95%: 0,79–4,86).⁴³ La maladie de Kawasaki a aussi été plus souvent observée dans les groupes vaccinés par le VPC10 que dans les groupes témoins; elle était toutefois rare (<1/10 000 enfants), avec une incidence se situant en dessous ou à l'intérieur de la plage de valeurs attendue pour l'incidence de fond dans la population.⁴⁴

Lorsque le VPC13 était administré en même temps que le vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux, les taux de fièvre observés étaient de 15–34%, avec un taux plus élevé après la seconde dose. L'administration de vaccins antigrippaux trivalents inactivés le même jour que le VPC13 était associée à un risque plus élevé de convulsions fébriles que si les deux vaccins étaient administrés des jours différents (rapport des taux d'incidence: 3,5; IC à 95%: 1,13–10,85); cependant, le risque absolu de convulsions fébriles postvaccinales était faible.⁴⁷

Vaccination de groupes à risque particuliers, contre-indications et précautions

Les enfants dont la réactivité immunitaire est affaiblie peuvent avoir une réponse en anticorps réduite à la vaccination par les VPC. Les données disponibles semblent indiquer que pour les 2 vaccins, les profils d'innocuité sont comparables entre ces groupes à risque et les enfants sains.⁴⁴

Coadministration avec d'autres vaccins

Aucune modification notable de l'immunogénicité et de la réactogénicité des VPC n'est observée lorsque ces vaccins sont administrés en même temps que les vaccins monovalents ou combinés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccins acellulaires et à germes entiers), l'hépatite B, la poliomyélite (vaccin inactivé et vaccin oral vivant), *H. influenzae* type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, les méningocoques du séro groupe C (vaccin conjugué) ou les rotavirus.^{33,34} La coadministration avec le vaccin anti-amaril n'a pas été étudiée.

Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité des VPC dépend de nombreux facteurs, notamment de la charge de morbidité, de l'efficacité du vaccin, des effets indirects de la vaccination, de la couverture vaccinale, du prix des vaccins, des coûts de distribution et du schéma d'administration.⁴⁸

Une analyse des données tirées de 22 études menées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a montré que la vaccination par le VPC10 et le VPC13 présentait un bon rapport coût/

⁴⁷ Duffy J, et al. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160320.

⁴⁸ Chaiyakunapruk N, et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med*. 2011;9:53.

⁴⁷ Duffy J, et al. Febrile seizure risk after vaccination in children 6 to 23 months. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160320.

⁴⁸ Chaiyakunapruk N, et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. *BMC Med*. 2011;9:53.

society.⁴⁹ The cost-effectiveness according to product choice will depend on country characteristics, including local serotype prevalence and coverage rates achieved with different schedules.

WHO position

Currently available PCVs are safe and effective, and the increase in the number of serotypes in these vaccines as compared with the first licensed PCV7 represents significant progress in the fight against pneumococcal disease-related morbidity and mortality, particularly for developing countries.

WHO recommends the inclusion of PCVs in childhood immunization programmes worldwide.

Use of pneumococcal vaccine should be complementary to other disease prevention and control measures, such as appropriate case management, promotion of exclusive breastfeeding for the first 6 months of life and reducing known risk factors such as indoor air pollution and tobacco smoke.

Schedule

For administration of PCV to infants, WHO recommends a 3-dose schedule administered either as 2p+1 or as 3p+0, starting as early as 6 weeks of age.⁵⁰ In choosing between the 2p+1 and 3p+0 schedules, countries should consider programmatic factors, including timeliness of vaccination and expected coverage. The 2p+1 schedule has potential benefits over the 3p+0 schedule, when programmatically feasible, as higher antibody levels are induced in the second year of life, which may be important in maintaining herd immunity, although no high-quality evidence is available.

If the 2p+1 schedule is selected, an interval of ≥ 8 weeks is recommended between the 2 primary doses, but the interval may be shortened if there is a compelling reason to do so, such as timeliness of receipt of the second dose and/or achieving higher coverage when a 4-week interval is used. For the 2p+1 schedule, the booster dose should be given at 9–18 months of age, according to programmatic considerations; there is no defined minimum or maximum interval between the primary series and the booster dose. If the 3p+0 schedule is used, a minimum interval of 4 weeks should be maintained between doses.

Previously unvaccinated or incompletely vaccinated children who recover from IPD should be vaccinated according to the recommended age-appropriate regimens. Interrupted schedules should be resumed without repeating the previous dose.

efficacité, tant du point de vue des prestataires de soins que sur le plan sociétal.⁴⁹ Le rapport coût/efficacité selon le produit choisi dépendra des caractéristiques du pays, notamment de la prévalence locale des sérotypes et des taux de couverture atteints avec les différents schémas d'administration.

Position de l'OMS

Les VPC actuellement disponibles sont efficaces et sans danger et le fait qu'ils contiennent un plus grand nombre de sérotypes par rapport au VPC7, le premier VPC à avoir été homologué, représente une avancée majeure dans la lutte contre la morbidité et la mortalité liées aux pneumocoques, en particulier dans les pays en développement.

L'OMS recommande que les VPC soient intégrés aux programmes de vaccination de l'enfant dans le monde entier.

La vaccination antipneumococcique devrait s'inscrire en complément d'autres mesures de prévention et de lutte contre la maladie: prise en charge appropriée des cas, encouragement d'un allaitement exclusif au sein pendant les 6 premiers mois de vie et réduction des facteurs de risque connus, comme la pollution intérieure et la fumée de tabac.

Schéma

L'OMS recommande d'administrer les VPC aux nourrissons selon un calendrier à 3 doses, pouvant être appliqué sous forme de schéma 2p+1 ou 3p+0, dès l'âge de 6 semaines.⁵⁰ Pour choisir entre les schémas 2p+1 et 3p+0, les pays devront tenir compte des facteurs programmatiques, notamment des délais de vaccination et de la couverture escomptée. Le schéma 2p+1, s'il est réalisable sur le plan programmatique, pourrait présenter certains avantages par rapport au schéma 3p+0 car des titres d'anticorps plus élevés sont induits au cours de la deuxième année de vie, ce qui peut jouer un rôle important dans le maintien de l'immunité collective, bien qu'on ne dispose pas de données de qualité à ce sujet.

Si le schéma 2p+1 est choisi, un écart de ≥ 8 semaines est recommandé entre les 2 doses de primovaccination, mais cet intervalle peut être raccourci si une raison impérieuse le justifie, par exemple l'administration en temps utile de la deuxième dose et/ou l'obtention d'une meilleure couverture vaccinale en espaçant les doses de 4 semaines. Dans le schéma 2p+1, la dose de rappel doit être administrée entre les âges de 9 et 18 mois, en tenant compte des considérations programmatiques; il n'y a pas d'intervalle minimal ou maximal à respecter entre la série de primovaccination et la dose de rappel. Si le schéma 3p+0 est employé, un intervalle d'au moins 4 semaines doit être respecté entre les doses.

Les enfants non vaccinés ou partiellement vaccinés qui se sont rétablis à la suite d'une PI doivent être vaccinés selon les schémas recommandés pour leur âge. Si un calendrier de vaccination est interrompu, il convient de le reprendre sans réadministrer la dose précédente.

⁴⁹ Saokaew S, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination in children in low- and middle-income countries: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(12):1211–25.

⁵⁰ Evidence to recommendations table: pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Table 1: Dosing schedule impact. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_dosing_schedule_impact.pdf, accessed February 2019).

⁴⁹ Saokaew S, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination in children in low- and middle-income countries: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(12):1211–25.

⁵⁰ Evidence to recommendations table: pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Table 1: Dosing schedule impact. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2018 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_dosing_schedule_impact.pdf, consulté en février 2019).

Product choice

Both PCV10 and PCV13 have substantial impacts against pneumonia, vaccine-type IPD and NP carriage. There is at present insufficient evidence of a difference in the net impact of the 2 products on overall disease burden.⁵¹ PCV13 may have an additional benefit in settings where disease attributable to serotype 19A or serotype 6C is significant. The choice of product to be used in a country should be based on programmatic characteristics, vaccine supply, vaccine price, the local and regional prevalence of vaccine serotypes and antimicrobial resistance patterns.

Interchangeability

Once a PCV vaccination programme has been initiated, product switching is not recommended unless there are substantial changes in the epidemiological or programmatic factors that determined the original choice of product, e.g. an increasing burden of serotype 19A. If a series cannot be completed with the same type of vaccine, the available PCV product should be used. Restarting a series is not recommended, even for the primary series.

Catch-up vaccination

Wherever possible, catch-up vaccination at the time of introduction of PCV should be used to accelerate its impact on disease in children aged 1–5 years, particularly in settings with a high disease burden and mortality. If there is limited availability of vaccine or of financial resources for catch-up vaccination, the youngest children (e.g. <2 years of age) should be prioritized to receive catch-up doses of PCV because of their higher risk for pneumococcal disease.

Catch-up vaccination can be done with a single dose of vaccine for children ≥ 24 months. Current data are insufficient for a firm recommendation on the optimal number of doses (1 or 2) required in 12–23-month-olds as part of catch-up vaccination, so countries choosing to use 1 dose might wish to monitor for impact and vaccine failures.

Unvaccinated children aged 1–5 years who are at high risk for pneumococcal infection because of underlying medical conditions, such as HIV infection or sickle-cell disease, should receive at least 2 doses separated by at least 8 weeks.

In humanitarian or other emergency situations, age-appropriate schedules of PCV vaccination should be

Choix du produit

Le VPC10 et le VPC13 ont tous deux un impact considérable contre la pneumonie, la PI imputable aux sérotypes vaccinaux et le portage rhinopharyngé. Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour mettre en évidence une différence entre les effets nets des 2 produits sur la charge de morbidité globale.⁵¹ Le VPC13 pourrait présenter un avantage supplémentaire dans les contextes où la morbidité attribuable aux sérotypes 19A ou 6C est importante. Le choix du produit dans un pays donné devra se fonder sur les caractéristiques programmatiques, l'approvisionnement en vaccins, le prix des vaccins, la prévalence locale et régionale des sérotypes vaccinaux et les profils de résistance aux antimicrobiens.

Interchangeabilité des vaccins

Une fois qu'un programme de vaccination par les VPC a été mis en place, il est déconseillé de passer d'un produit à l'autre à moins d'une évolution majeure des facteurs épidémiologiques ou programmatiques sur lesquels s'est fondé le choix initial du produit, par exemple en cas d'augmentation de la charge du sérotype 19A. Si une série ne peut être menée à terme avec le même type de vaccin, on utilisera le VPC qui est disponible. Il est déconseillé de recommencer une série, même s'il s'agit de la série de primovaccination.

Vaccination de rattrapage

Dans la mesure du possible, on procèdera à une vaccination de rattrapage lors de l'introduction des VPC afin d'accélérer les effets de la vaccination sur la maladie parmi les enfants âgés de 1 à 5 ans, en particulier dans les zones où la charge de morbidité et la mortalité liées à la maladie sont élevées. Si la quantité de vaccins disponibles ou les ressources financières sont insuffisantes pour mettre pleinement en œuvre la vaccination de rattrapage, les doses de rattrapage de VPC devront être administrées en priorité aux enfants les plus jeunes (par exemple de <2 ans) en raison du risque plus élevé de pneumococcie dans cette population.

Chez les enfants de ≥ 24 mois, on pourra administrer une dose unique de vaccin aux fins de la vaccination de rattrapage. Pour les enfants de 12 à 23 mois, on ne dispose actuellement pas de données suffisantes pour formuler une recommandation ferme quant au nombre optimal de doses (1 ou 2) à administrer dans le cadre de la vaccination de rattrapage; dans les pays ayant décidé d'utiliser 1 dose, il pourrait donc être utile de surveiller l'impact de la vaccination et les échecs vaccinaux.

Les enfants âgés de 1 à 5 ans qui n'ont pas été vaccinés et qui présentent un risque élevé d'infection pneumococcique en raison d'affections médicales sous-jacentes, comme une infection à VIH ou une drépanocytose, doivent recevoir au moins 2 doses espacées d'au moins 8 semaines.

Dans les situations d'urgence humanitaires ou autres, l'administration de VPC, selon un schéma adapté à l'âge, devra être

⁵¹ Evidence to recommendations table: pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Table 2: Product choice impact. Geneva: World Health Organization; 2018 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_product_choice_impact.pdf, accessed February 2019).

⁵¹ Evidence to recommendations table: pneumococcal conjugate vaccine (PCV), Table 2: Product choice impact. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2018 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_product_choice_impact.pdf, consulté en février 2019).

used for children <1 year of age and considered for children ≤5 years of age, as indicated by the situation.⁵²

Catch-up vaccination may also be an important means to prevent outbreaks. Vaccine campaigns in response to outbreaks of confirmed vaccine-type pneumococcal disease are under consideration, but experience is currently lacking.

Vaccination of special populations

PCVs should not be given to individuals with a history of anaphylactic reactions or severe allergic reactions to any component of the vaccine. HIV-positive infants and pre-term neonates who have received their 3 primary vaccine doses before 12 months of age may benefit from a booster dose in the second year of life.

Vaccination of travelling children

Travelling children are generally not at special risk of pneumococcal disease, unless they travel to an outbreak setting. They should follow the vaccine recommendations for the general population and ensure they are up to date with their vaccinations before travelling.

Co-administration

Despite the lack of comprehensive data on the immunogenicity, effectiveness and safety of all possible combinations of PCV and other routine vaccines, co-administration for programmatic reasons appears to be acceptable.

Surveillance

While a comprehensive surveillance system for pneumococcal disease is recommended, countries without such a system in place should not wait to introduce PCV vaccines. WHO recommends that the epidemiological impact of PCV be carefully monitored in sustained, high-quality sentinel and population-based surveillance for pneumococcal disease and in periodic NP carriage surveys.^{53, 54} Such surveillance and surveys should be conducted to monitor changes in disease and the circulation of pneumococcal serotypes in the community after use of different PCV products at different dosing schedules and in different geographical and epidemiological settings with different pneumococcal disease burdens and transmission. Ideally, surveillance should be started at least 1–2 years before introduction of PCV and be continued indefinitely but at least for 5 years

assurée chez les enfants de <1 an et envisagée chez les enfants de ≤5 ans, selon la situation.⁵²

La vaccination de rattrapage peut également jouer un rôle important dans la prévention des flambées. La possibilité de mener des campagnes vaccinales en riposte aux flambées de pneumocoques confirmés dues aux sérotypes vaccinaux est à l'étude, mais on manque actuellement de données empiriques à ce sujet.

Vaccination de populations particulières

Les VPC ne doivent pas être administrés à des personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique ou de réaction allergique sévère à l'un quelconque des constituants du vaccin. Chez les nourrissons positifs pour le VIH et les prématurés qui ont reçu leurs 3 doses de primovaccination avant d'atteindre l'âge de 12 mois, un rappel au cours de la deuxième année de vie peut être bénéfique.

Vaccination des enfants lors des voyages

Les enfants qui partent en voyage ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de pneumococcie, sauf s'ils se rendent dans une zone touchée par une flambée. Il convient de respecter les recommandations vaccinales applicables à la population générale et de vérifier que leurs vaccinations sont à jour avant le voyage.

Coadministration

Bien qu'on ne dispose pas de données exhaustives sur l'immunogénicité, l'efficacité et l'innocuité de toutes les associations possibles des VPC avec d'autres vaccins du programme de vaccination systématique, la coadministration motivée par des raisons programmatiques semble acceptable.

Surveillance

Le recours à un système complet de surveillance de la pneumococcie est recommandé. Toutefois, les pays qui ne possèdent pas de tel système ne doivent pas attendre avant d'introduire les vaccins VPC. L'OMS recommande de suivre attentivement l'impact épidémiologique des VPC en assurant une surveillance durable et de qualité de la pneumococcie, sur des sites sentinelles et en population, et en menant des enquêtes périodiques sur le portage rhinopharyngé.^{53, 54} Cette surveillance et ces enquêtes viseront à suivre l'évolution de la maladie et la circulation des sérotypes pneumococciques dans la communauté après l'administration de différents VPC selon des schémas différents et dans différents contextes géographiques et épidémiologiques, présentant des charges de morbidité et des profils de transmission de la pneumococcie différents. Dans l'idéal, les activités de surveillance devraient commencer au moins 1 à 2 ans avant l'introduction des VPC et se poursuivre indéfini-

⁵² Vaccination in humanitarian emergencies: implementation guide. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/documents/general/who_ivb_17.13/en/, accessed October 2018).

⁵³ Surveillance standards for vaccine-preventable diseases, second edition. Chapter 17: Pneumococcus. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1, accessed January 2019).

⁵⁴ Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75835/WHO_IVB_12.08_eng.pdf?sequence=1, accessed January 2019).

⁵² Vaccination in humanitarian emergencies: implementation guide. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2017 (http://www.who.int/immunization/documents/general/who_ivb_17.13/en/, consulté en octobre 2018).

⁵³ Surveillance standards for vaccine-preventable diseases, second edition. Chapter 17: Pneumococcus. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2018 (https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1, consulté en janvier 2019).

⁵⁴ Measuring impact of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccination. Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75835/WHO_IVB_12.08_eng.pdf?sequence=1, consulté en janvier 2019).

after introduction. While population-based surveillance is required to document impact on disease incidence and serotype replacement, IPD surveillance at sentinel sites in hospitals without a defined catchment population provides useful information on the distribution of serotypes in routine use of PCV. A qualitative estimate of its impact can be made by comparing the proportions of disease due to different pneumococcal serotypes over time. Periodic cross-sectional studies of NP carriage could offer insight into the roles of cases and carriers in continuing circulation of vaccine serotypes. In countries with no surveillance in place, data from neighbouring countries with similar disease burden, socioeconomic and demographic patterns can be used, but WHO encourages countries to conduct high-quality surveillance to monitor their immunization programmes, with the goal of strengthening overall disease surveillance and laboratory capacity.

Research priorities

Additional research should be conducted on: (1) further assessment of vaccine impact, duration of protection and indirect effects of different dosing schedules; (2) serotype replacement; (3) further establishment of serotype-specific immune correlates of protection against IPD in different transmission settings; (4) the epidemiology of pneumococcal outbreaks, particularly epidemics of serotype 1 disease, including use of PCV to prevent or respond to outbreaks; (5) the impact of PCV on antimicrobial use and resistance; and (6) comparison of a 1-dose versus a 2-dose catch-up schedule for children >12 months of age. ■

ment, ou du moins pendant au moins 5 ans après l'introduction. La surveillance en population est nécessaire pour observer l'impact de la vaccination sur l'incidence de la maladie et le remplacement des sérotypes, mais la surveillance de la PI sur des sites sentinelles qui sont situés dans des hôpitaux ne desservant pas une population spécifiquement définie fournit également des informations utiles sur la distribution des sérotypes dans le cadre de la vaccination systématique par les VPC. Une estimation qualitative de l'impact de la vaccination peut être obtenue en comparant la proportion de cas imputables aux différents sérotypes pneumococciques au cours du temps. Des études transversales périodiques du portage rhinopharyngé peuvent fournir des renseignements sur le rôle que jouent les cas et les sujets porteurs dans la circulation persistante des sérotypes vaccinaux. Dans les pays dépourvus de système de surveillance, on pourra utiliser les données provenant de pays voisins, dans la mesure où leur charge de morbidité et leur profil socioéconomique et démographique sont comparables. Toutefois, l'OMS encourage les pays à assurer une surveillance de qualité de leurs programmes de vaccination en vue de renforcer la surveillance globale des maladies et les capacités des laboratoires.

Priorités pour la recherche

Des travaux de recherche supplémentaires devraient être menés dans les domaines suivants: 1) évaluation approfondie de l'impact des vaccins, de la durée de protection et des effets indirects des différents schémas d'administration; 2) remplacement des sérotypes; 3) définition détaillée, selon le sérotype, d'indicateurs immunitaires de la protection contre la PI dans différents contextes de transmission; 4) épidémiologie des flambées de pneumococcie, en particulier des épidémies de maladies dues au sérotype 1, et utilisation des VPC aux fins de la prévention ou de la riposte aux flambées; 5) effets des VPC sur le recours aux antimicrobiens et la résistance aux antimicrobiens; et 6) comparaison des schémas à 1 dose et à 2 doses pour la vaccination de rattrapage des enfants âgés de >12 mois. ■