



*information*



*formation*



*recherche*



*coopération  
internationale*

IMPACT DU PROGRAMME D'IMMUNISATION  
PAR LE VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ  
HEPTAVALENT (VPC-7), AU QUÉBEC, CANADA

INSTITUT NATIONAL DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC



IMPACT DU PROGRAMME D'IMMUNISATION  
PAR LE VACCIN PNEUMOCOCCIQUE CONJUGUÉ  
HEPTAVALENT (VPC-7), AU QUÉBEC, CANADA

JUIN 2007

## **AUTEURS**

Nicole Boulianne, inf., M. Sc.

Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec

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

Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec

Geneviève Deceuninck, M.D., M. Sc.

Unité de recherche en santé publique, Centre de recherche du CHUQ

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

Contrôle, prévention et surveillance des maladies infectieuses, Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec

Elise Fortin, M. Sc.

Contrôle, prévention et surveillance des maladies infectieuses

Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec

Louise Jetté, B. Sc.

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

France Markowski, B. Sc.

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

Manale Ouakki, M. Sc.

Unité de recherche en santé publique, Centre de recherche du CHUQ

## **AVEC LA COLLABORATION DE**

Daniel Bolduc, épidémiologiste

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

Anne-Marie Bourgault, M.D.

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

Monique Landry, M.D.

Direction de la protection de la santé publique, MSSS

## **SOUS LA COORDINATION DE**

Élise Fortin, M. Sc.

Contrôle, prévention et surveillance des maladies infectieuses

Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels, Institut national de santé publique du Québec

## **RÉVISÉ PAR**

Gaston de Serres, M.D., Ph.D.

Immunisation, Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels

Institut national de santé publique du Québec

## **SECRÉTARIAT**

Isabelle Petillot et Marie-France Richard, Direction Risques biologiques, environnementaux et occupationnels

Institut national de santé publique du Québec

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL – 3<sup>e</sup> TRIMESTRE 2007

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC

BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA

ISBN : 978-2-550-50820-5 (VERSION IMPRIMÉE)

ISBN : 978-2-550-50821-2 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2007)

## REMERCIEMENTS

Nous adressons un merci tout spécial aux Directions régionales de santé publique, particulièrement aux équipes de maladies infectieuses qui assurent le suivi des déclarations obligatoires et qui facilitent le déroulement de l'étude sur l'efficacité vaccinale. Merci également à l'équipe maladies infectieuses du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec et au support financier de la Direction de la protection de la santé publique, sans lequel cette évaluation n'aurait pu être réalisée.



## RÉSUMÉ

En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec implantait un programme universel d'immunisation contre le pneumocoque avec le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7). Le calendrier comprend 3 doses plutôt que les 4 recommandées par le fabricant. L'objectif du projet actuel consiste à évaluer l'impact de ce programme sur les infections invasives à pneumocoque (IIP). Il comporte une mesure de la couverture vaccinale, un suivi continu d'indicateurs de surveillance et une mesure de l'efficacité vaccinale. Cinq sources d'information serviront à évaluer l'impact du programme soit une étude de la couverture vaccinale, les déclarations d'IIP dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire, les données de surveillance en laboratoire et les données d'hospitalisations ainsi que celles recueillies au cours de l'enquête cas-témoins servant à estimer l'efficacité vaccinale. Le projet est d'une durée totale de 10 ans (2005 à 2014). Les données présentées dans ce rapport couvrent les moins de 5 ans pendant les deux premières années après l'implantation du programme, soit les années 2005 et 2006.

Parmi les participants à l'étude sur la couverture vaccinale, la vaccination a déjà été complétée pour 87,3 % de la première cohorte admissible au programme universel et 73,0 % de la cohorte admissible au rattrapage a reçu le nombre de vaccins recommandés pour l'âge. En 2006, les cas déclarés dans le fichier des maladies à déclaration obligatoire ont diminué d'environ 67 % par rapport à 2004. Simultanément, la tendance à la hausse des résistances aux antibiotiques a été freinée et même parfois renversée, ce qui peut s'expliquer par une plus grande prépondérance des souches non vaccinales, plus sensibles aux antibiotiques. Il existe des indices d'un phénomène de remplacement de certains sérotypes par d'autres non couverts par le VPC-7. On note de plus une baisse des hospitalisations pour infections pneumococciques (IP, principalement des pneumonies et bactériémies), qui augmentaient graduellement depuis 1989, mais qui, depuis 2003-2004, ont tendance à diminuer (baisse de 67 % en 2005-2006 par rapport à 1999-2002). Le VPC-7 pourrait certainement expliquer une partie de la baisse constatée. Le monitoring des échecs vaccinaux n'a identifié aucun cas causé par une souche vaccinale chez les individus ayant reçu 3 ou 4 doses et l'efficacité estimée d'une dose ou plus étant de 85 %, en ajustant pour l'âge et l'année de survenue du cas.

En conclusion, les premiers résultats concernant l'efficacité du programme sont tout à fait rassurants et la réduction marquée de l'incidence des IIP dans la population cible peut être expliquée en grande partie par l'utilisation du VPC-7. Il faudra toutefois expliquer davantage la baisse visible avant l'implantation du programme universel. D'autres analyses seront nécessaires pour vérifier l'impact du programme sur l'épidémiologie des pneumonies et poursuivre la surveillance des indicateurs décrits ici, afin de détecter un éventuel remplacement des souches vaccinales par d'autres, une remontée des résistances aux antibiotiques, un impact du programme sur d'autres segments de la population ou sur d'autres types d'infections causées par le pneumocoque, des fluctuations dans la couverture vaccinale et préciser davantage l'efficacité relative de différents calendriers de vaccination.



## TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>IX</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1.1 FARDEAU DE LA MALADIE .....	1
1.2 VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES.....	1
1.3 PROGRAMME DE VACCINATION AU QUÉBEC .....	2
1.4 ÉVALUATION DU PROGRAMME .....	3
<b>2 COUVERTURE VACCINALE (VPC-7 ET INFLUENZA) .....</b>	<b>5</b>
2.1 OBJECTIFS.....	5
2.2 MÉTHODOLOGIE .....	5
2.3 RÉSULTATS.....	5
2.4 DISCUSSION.....	9
<b>3 DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES IIP.....</b>	<b>11</b>
3.1 OBJECTIFS.....	11
3.2 MÉTHODOLOGIE.....	11
3.3 RÉSULTATS.....	12
3.4 DISCUSSION.....	18
<b>4 SURVEILLANCE DES IIP EN LABORATOIRE .....</b>	<b>21</b>
4.1 OBJECTIFS.....	21
4.2 MÉTHODOLOGIE .....	21
4.3 RÉSULTATS.....	22
4.4 DISCUSSION.....	28
<b>5 HOSPITALISATIONS POUR IP (BASE MED-ÉCHO).....</b>	<b>31</b>
5.1 OBJECTIFS.....	31
5.2 MÉTHODOLOGIE .....	31
5.3 RÉSULTATS.....	32
5.4 DISCUSSION.....	37
<b>6 ÉTUDE CAS-TÉMOINS DE L'EFFICACITÉ VACCINALE DU VPC-7 (MONITORAGE DES ÉCHECS VACCINAUX).....</b>	<b>39</b>
6.1 OBJECTIFS.....	39
6.2 MÉTHODOLOGIE .....	39
6.3 RÉSULTATS.....	40

6.4 DISCUSSION .....	41
<b>7 CONCLUSION.....</b>	<b>43</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>45</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Fardeau des infections à pneumocoque au Québec, en 2001, avant l'introduction d'un vaccin antipneumococcique conjugué. ....	1
Tableau 2	Couverture vaccinale contre le pneumocoque en 2006 selon la cohorte.....	6
Tableau 3	Couverture vaccinale contre l'influenza pour la saison 2005/2006 selon la cohorte. ....	8
Tableau 4	Couverture vaccinale contre l'influenza (1 dose) des contacts domiciliaires pour la saison 2005/2006 selon la cohorte. ....	9
Tableau 5	Distribution des cas d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> selon le sérotype et le statut vaccinal - Population âgée de 0-4 ans - Québec, 2006 .....	17
Tableau 6	Présentation des six cas d'enfants ayant reçu des doses de vaccin contre le pneumocoque, ayant fait la maladie et dont la souche était dans le vaccin - Québec, 2006. ....	18
Tableau 7	Répartition des sérotypes. ....	23
Tableau 8	Sensibilité aux antibiotiques - Enfants < 5 ans – 2005 (n = 114) et 2006 (n = 76). ....	24
Tableau 9	Répartition des sérotypes - Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles. ....	27
Tableau 10	Variation (%) des taux d'hospitalisation pour IP, chez les moins de 5 ans, entre les quatre saisons post-implantation du programme de vaccination et la période 1999-2002, selon le diagnostic (/100 000 p-a). ....	33
Tableau 11	Répartition des cas d'infection invasive à pneumocoque en fonction du statut vaccinal et du sérotype. ....	40
Tableau 12	Taux d'efficacité vaccinale en fonction du nombre de doses de vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7). ....	41



## LISTE DES FIGURES

Figure 1	Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge et la dose chez les enfants de la cohorte un an (nés entre le 1 <sup>er</sup> octobre 2004 et le 31 janvier 2005). .....	7
Figure 2	Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge et la dose chez les enfants de la cohorte deux ans (nés entre le 1 <sup>er</sup> décembre 2003 et le 31 mars 2004). .....	8
Figure 3	Nombre total de cas déclarés d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , tout âge, sexes réunis - Québec, 2001 à 2006. (Source : Fichier MAD0. Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.) .....	13
Figure 4	Évolution du taux d'incidence des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les enfants âgés de 0-4 ans - Québec, 2001 à 2006. (Source: Fichier MAD0. Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.) .....	14
Figure 5	Évolution du taux d'incidence de <i>Streptococcus pneumoniae</i> par grands groupes d'âge - Québec, 2001 à 2006. (Source : Fichier MAD0. Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.) .....	15
Figure 6	Proportion (%) des souches dont le sérotype est inclus dans le vaccin parmi les cas d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les enfants de 0-4 ans - Québec, 2001 à 2006. (Source : Fichier MAD0. Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.) .....	16
Figure 7	Distribution des souches (n = 190) selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline G - Enfants < 5 ans. ....	25
Figure 8	Distribution des souches (n = 190) selon le sérotype et la sensibilité à l'érythromycine - Enfants < 5 ans. ....	26
Figure 9	Taux de résistance aux antibiotiques – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles. ....	28
Figure 10	Taux d'hospitalisation pour les infections invasives à pneumocoque (IP en diagnostic principal) selon le groupe d'âge chez les moins de 5 ans, le mois et l'année pour les quatre diagnostics retenus, Québec, 1989-2006. ....	34

Figure 11	Taux d'hospitalisation pour les infections invasives à pneumocoque (IP en diagnostic principal) chez les moins de 5 ans selon le mois, l'année et le diagnostic retenu, Québec, 1989-2006. ....	35
Figure 12	Modélisation SARIMA du nombre mensuel des quatre diagnostics en diagnostic principal, 1989-2005.....	36

## 1 INTRODUCTION

### 1.1 FARDEAU DE LA MALADIE

Les infections causées par le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) constituent un problème de santé publique important au Canada et affectent principalement les jeunes enfants et les adultes âgés de plus de 65 ans<sup>[1]</sup>. Nous avons extrapolé les statistiques concernant l'incidence et le coût des différentes catégories d'infection pneumococcique au Canada pour estimer leur fardeau dans le groupe d'âge des moins de 5 ans au Québec (Tableau 1). En 2001, année d'approbation au Canada du nouveau vaccin conjugué, cette bactérie était responsable d'environ 300 cas d'infection invasive (méningite et bactériémie avec ou sans pneumonie), de 2 800 cas de pneumonie (sans bactériémie) et de plus de 80 000 cas d'otite moyenne aiguë. À cela il faut ajouter les sinusites, pharyngites, bronchites et autres formes cliniques plus rares pour lesquelles n'existent pas de statistiques précises. Le nombre estimé de décès est faible, grâce à l'efficacité des traitements antibiotiques. Pour ce groupe d'âge, le coût direct des infections à pneumocoque et de leurs séquelles est au minimum de 14 millions \$ par an.

**Tableau 1 Fardeau des infections à pneumocoque au Québec, en 2001, avant l'introduction d'un vaccin antipneumococcique conjugué.**

Forme clinique*	Nombre de cas	Nombre de décès	Coût sociétal direct**
Méningite	19	1	594 000 \$
Bactériémie	284	2	627 000 \$
Pneumonie	2 800	-	1 896 000 \$
Otite moyenne aiguë	80 791	-	10 851 000 \$
Total	83 894	3	13 968 000 \$

\* Catégories mutuellement exclusives.

\*\* Incluant les coûts de la maladie et des séquelles (séquelles neurologiques et otites séreuses) pour le système de santé et les familles.

Au Québec, comme partout ailleurs dans le monde, une augmentation de la proportion de souches isolées de malades, résistantes aux antibiotiques usuels, a été constatée durant les 20 dernières années<sup>[2]</sup>. Cette tendance est inquiétante car cela complique la prise en charge des infections respiratoires chez les enfants, augmente le coût des traitements et le risque d'issue défavorable et de séquelle.

### 1.2 VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES

Les premiers vaccins antipneumococciques ont été développés à partir de polysaccharides capsulaires. Il existe près d'une centaine de polysaccharides capsulaires et les vaccins de première génération actuellement disponibles au Canada comportent 23 sérotypes

différents, ceux responsables de la grande majorité des infections invasives<sup>[3]</sup>. Cependant, un bon nombre des polysaccharides inclus dans ces vaccins ne sont pas immunogènes chez les jeunes enfants, la persistance des anticorps est limitée dans le temps et il n'y a pas induction de mémoire immunitaire. Au Canada, les vaccins pneumococciques polysaccharidiques sont homologués pour l'immunisation des personnes âgées de deux ans ou plus.

En conjuguant les polysaccharides à une protéine, la réponse immunitaire au vaccin est modifiée et se caractérise par l'apparition d'anticorps protecteurs dès le plus jeune âge et l'induction d'une mémoire<sup>[3]</sup>. Un premier vaccin pneumococcique conjugué contenant 7 sérotypes a été homologué au Canada en 2001. Il contient les sérotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F, 23F et 6B, qui sont les plus fréquents dans les infections invasives chez les moins de 5 ans. Le calendrier recommandé par le fabricant pour l'immunisation de base est de 4 doses, administrées respectivement à 2, 4, 6 et entre 12 et 15 mois.

L'efficacité du VPC-7 a été évaluée dans le cadre d'un essai randomisé aux États-Unis<sup>[4, 5]</sup>. Chez les enfants ayant reçu 4 doses de VPC-7 suivant le calendrier recommandé, l'efficacité a été de 97 % pour prévenir les bactériémies causées par une souche d'un des sérotypes contenus dans le vaccin. On a également observé une réduction de 4 % de tous les diagnostics de pneumonie et celles avec confirmation radiologique ont été réduites de 20 %. Les consultations médicales pour otite moyenne aiguë ont été de 9 % moins fréquentes et on a observé une réduction de 20 % des placements de tube de ventilation. Dans un autre essai randomisé en Finlande, le VPC-7 a entraîné une réduction non significative de 6 % de l'ensemble des épisodes d'otite moyenne aiguë, mais les otites causées par des sérotypes contenus dans le vaccin ont été réduites de 57 %<sup>[6]</sup>.

En raison de la pénurie dans l'approvisionnement qui a prévalu aux États-Unis peu après l'introduction du VPC-7, un grand nombre d'enfants ont reçu un nombre réduit de doses et des études ont été entreprises pour comparer l'efficacité « terrain » de différents calendriers pour prévenir les infections invasives<sup>[7, 8]</sup>. Ces études ont montré que la meilleure protection était conférée par le calendrier comportant 4 doses mais que des calendriers comportant 3 doses et même 2 doses conféraient une protection de haut niveau. Il n'existe pas à l'heure actuelle de données publiées concernant l'efficacité clinique de calendriers comportant un nombre réduit de doses pour prévenir les otites et les pneumonies.

### **1.3 PROGRAMME DE VACCINATION AU QUÉBEC**

Au Québec, le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est offert depuis 1999 aux personnes âgées de 65 ans et plus et à celles âgées de 2 à 64 ans qui présentent une condition médicale qui augmente le risque d'infection invasive<sup>[9]</sup>. Le VPC-7 a été homologué au Canada en juin 2001 et des recommandations pour son utilisation ont été émises par le Comité consultatif sur l'immunisation au début de l'année suivante<sup>[3]</sup>. Rapidement, le vaccin a été disponible dans les pharmacies et certains cabinets médicaux et pouvait être administré sur prescription. Un premier avis sur l'implantation d'un programme de vaccination a été émis par le Comité sur l'immunisation du Québec en 2003<sup>[10]</sup>. En octobre 2002, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a décidé d'offrir gratuitement le VPC-7 aux personnes âgées de moins de 5 ans qui présentaient un risque accru d'infection invasive en suivant un calendrier comportant 4 doses (2, 4, 6 et 12 mois) pour l'immunisation de base.

Le vaccin était également offert aux enfants qui vivaient dans les deux régions les plus nordiques du Québec où sont concentrées les populations criées et inuits. En 2004, un deuxième avis a été préparé par le Comité sur l'immunisation du Québec, tenant compte des données disponibles sur l'immunogénicité et l'efficacité « terrain » de calendriers comportant un nombre réduit de doses, ainsi que d'une analyse économique estimant le coût marginal des infections invasives prévenues par l'ajout de doses supplémentaires<sup>[11]</sup>. En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a décidé d'offrir gratuitement le VPC-7 à tous les nouveau-nés en recommandant un calendrier comportant 3 doses administrées respectivement à 2, 4 et 12 mois. Un rattrapage « passif » était prévu pour les enfants âgés entre 4 mois et 59 mois. La recommandation de 4 doses était maintenue pour les enfants à haut risque et ceux vivant dans les régions nordiques.

Par ailleurs, les recommandations nationales pour la vaccination contre l'influenza ont été modifiées en 2004, pour inclure les enfants âgés entre 6 mois et 23 mois, ainsi que les personnes qui ont des contacts étroits avec des enfants âgés de moins de 2 ans<sup>[12]</sup>. Au Québec, la gratuité de la vaccination a été offerte à ces personnes à partir de l'automne 2004.

#### **1.4 ÉVALUATION DU PROGRAMME**

La province de Québec était la première à préconiser un calendrier comportant deux doses de VPC-7 pour la primovaccination et une dose de rappel à 12 mois. Il était important d'évaluer soigneusement les effets d'un tel programme. En 2005, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a mandaté l'Institut national de santé publique du Québec pour mener des études à cet effet. En même temps, le système de surveillance des IIP a été renforcé, tant au niveau de la déclaration obligatoire des cas que des souches isolées dans les laboratoires.

Un programme d'évaluation a été proposé par l'INSPQ et comporte 5 volets :

- l'évaluation dans le temps de la couverture vaccinale (VPC-7 et influenza);
- la surveillance renforcée des infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants de moins de 5 ans dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire;
- la caractérisation des souches isolées chez ces enfants et leur suivi dans le temps;
- une analyse de l'impact du programme sur les hospitalisations pour infections pneumococciques (IP);
- un monitoring des échecs vaccinaux et une étude de l'efficacité du calendrier à trois doses (2, 4 et 12 mois) pour prévenir les infections invasives causées par les sérotypes figurant dans le PCV-7.

Ce document présente les données provenant de cinq sources distinctes : les résultats d'une enquête de couverture vaccinale auprès d'un échantillon représentatif de la population, les statistiques concernant les maladies à déclaration obligatoire, les statistiques provenant d'un réseau de laboratoires, les données du système hospitalier provincial de gestion des informations MED-ÉCHO et des informations colligées dans le cadre d'une étude visant à documenter les échecs vaccinaux et l'efficacité du VPC-7. L'analyse porte sur les deux premières années du programme de vaccination universelle, 2005 et 2006, et se focalise sur les effets observés dans la population âgée de moins de 5 ans.

## **2 COUVERTURE VACCINALE (VPC-7 ET INFLUENZA)**

### **2.1 OBJECTIFS**

Une enquête postale a été réalisée au printemps 2006 en vue d'évaluer la couverture vaccinale contre le pneumocoque et l'influenza d'un groupe d'enfants âgés de 14 à 17 mois (cohorte un an) nés entre le 1<sup>er</sup> octobre 2004 et le 31 janvier 2005 et de 24 à 27 mois (cohorte deux ans) nés entre le 1<sup>er</sup> décembre 2003 et le 31 mars 2004. Les enfants d'un an appartenaient à la première cohorte visée par le programme universel à 3 doses du vaccin pneumococcique conjugué (VPC-7) instauré en décembre 2004 alors que les enfants de deux ans ont été visés par le programme de rattrapage puisque âgés de plus de 2 mois lors de l'instauration du programme.

### **2.2 MÉTHODOLOGIE**

Il s'agit d'une étude descriptive transversale réalisée auprès d'un échantillon d'enfants sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Ce fichier constitue une base d'échantillonnage exhaustive de la population au Québec. Au total 600 enfants dans chaque groupe ont été sélectionnés et un questionnaire a été envoyé aux parents de l'enfant. Cet envoi postal a été suivi d'une relance postale et d'une relance téléphonique afin d'améliorer le taux de réponse.

L'information sur les vaccins pneumococciques conjugués (VPC-7) administrés a d'abord été obtenue en demandant aux parents de recopier l'information contenue au carnet de vaccination de l'enfant sur le questionnaire d'enquête. Ce dernier reproduisait les pages du carnet de vaccination utilisé au Québec et qui est remis à la naissance de l'enfant. Une recherche de l'information vaccinale a été faite auprès du ou des vaccinateurs identifiés par les parents pour tous les dossiers vaccinaux incomplets ou lorsque le carnet de vaccination était perdu. L'autorisation écrite des parents a été obtenue pour avoir accès à cette information contenue au dossier de vaccination. Pour ce qui est de l'information sur le vaccin influenza, on demandait aux parents si l'enfant avait été vacciné à l'automne-hiver 2005 ainsi que le nombre de doses de vaccins administrées. Le statut vaccinal des contacts domiciliaires a été recueilli de la même manière.

Le protocole de l'étude a reçu l'approbation du comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec. L'autorisation de la Commission d'Accès à l'information du Québec a également été obtenue pour avoir accès aux données nominatives de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

### **2.3 RÉSULTATS**

Au total 433 enfants dans la cohorte un an et 411 dans la cohorte 2 ans sont inclus dans l'étude. Le taux de réponse est respectivement de 73 % et 71 %. Les participants à l'étude sont représentatifs de la population du Québec pour ce qui est de la région de résidence, l'âge de la mère à la naissance, la scolarité de la mère et le rang de l'enfant dans la famille.

Parmi les enfants de la cohorte un an, 388 (89,6 %) ont reçu 3 doses et plus de vaccins VPC-7 (Tableau 2). Cette proportion est de 79 % lorsqu'on examine la couverture vaccinale à 15 mois précisément (tableau 2 et figure 1) et que les vaccins administrés après cet âge ont été exclus du calcul. Chez les enfants de deux ans, la proportion ayant reçu 3 doses est de 35 % (Tableau 2). Les activités de rattrapage après l'introduction du vaccin VPC-7 au calendrier de vaccination régulier ont permis d'atteindre une couverture vaccinale de 73 % chez les enfants de la cohorte deux ans (2 doses administrées  $\geq$  12mois ou 3 doses dont une  $\geq$  12mois) (tableau 2 et figure 2).

**Tableau 2 Couverture vaccinale contre le pneumocoque en 2006 selon la cohorte.**

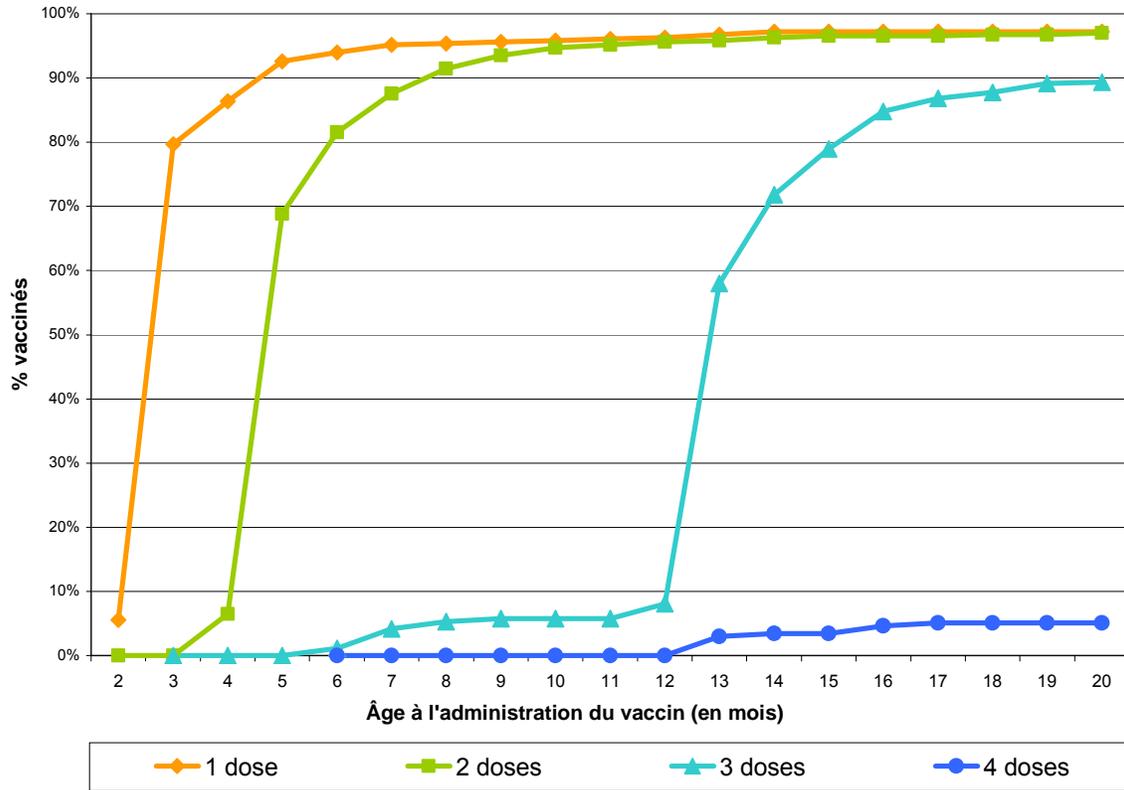
Nombre de doses du VPC-7	Cohorte un an (N = 433)		Cohorte 2 ans (N = 411)	
	n	%	n	%
0 dose	11	2,5	45	10,9
$\geq$ 1 dose	422	97,5	366	89,1
$\geq$ 2 doses	421	97,2	334	81,3
$\geq$ 3 doses	388	89,6	144	35,0
(IC 95%)		(86,3 – 92,3)		(30,4 - 39,9)
3 doses dont une $\geq$ 12 mois	375	86,6	137	33,3
(IC 95%)		(83-89,7)		(28,-38,1)
3 doses dont une $\geq$ 12 mois ou 2 doses $\geq$ 12 mois*	378	87,3	300	73,0
(IC 95%)		(83,8-90,3)		(68,4-77,2)
3 doses < 15 mois**	343	79,2		
$\geq$ 4 doses	22	5,1	81	19,7

\* Cette définition correspond à une vaccination complète.

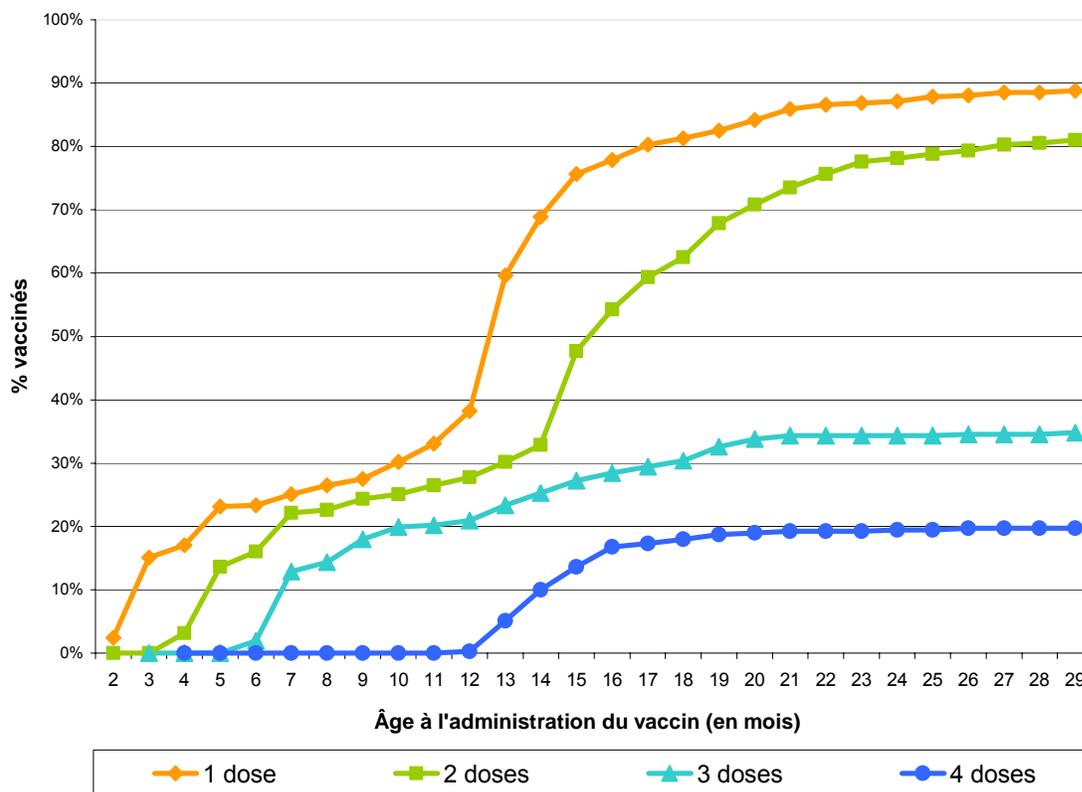
\*\* Indicateur du retard dans l'administration de la 3<sup>e</sup> dose de vaccin PVC-7.

Environ 5 % des enfants de la cohorte un an ont reçu 4 doses de vaccins. Au Québec, le calendrier à 4 doses est offert aux enfants présentant une des conditions augmentant le risque d'infections invasives à pneumocoque tels l'asplénie, une immunosuppression, une maladie cardiaque ou pulmonaire chronique, un diabète, nés à moins de 32 semaines de grossesse, ainsi qu'à ceux qui résident dans les deux régions nordiques de la province<sup>[9]</sup>.

**Figure 1** Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge et la dose chez les enfants de la cohorte un an (nés entre le 1<sup>er</sup> octobre 2004 et le 31 janvier 2005)



**Figure 2 Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge et la dose chez les enfants de la cohorte deux ans (nés entre le 1<sup>er</sup> décembre 2003 et le 31 mars 2004)**



La couverture vaccinale 2 doses contre l'influenza à l'automne-hiver 2005-06 est de 33 % dans les deux cohortes (Tableau 3). Les contacts familiaux de l'enfant sont vaccinés dans une proportion variant entre 29 % et 34 % selon l'âge et la cohorte (Tableau 4).

**Tableau 3 Couverture vaccinale contre l'influenza pour la saison 2005/2006 selon la cohorte**

	Cohorte un an (N = 433)		Cohorte 2 ans (N = 411)	
	n	%	n	%
<b>Nombre de doses</b>				
0 dose	252	58,2	256	62,3
≥ 1 dose	181	41,8	155	37,7
2 doses*	144	33,3	138	33,6
(IC 95 %)		(28,8-37,9)		(29-39,4)

\* Pour les enfants de la cohorte 2 ans, la première dose pouvait avoir été administrée à l'automne-hiver 2004-05.

**Tableau 4 Couverture vaccinale contre l'influenza (1 dose) des contacts domiciliaires pour la saison 2005/2006 selon la cohorte**

Âge du contact domiciliaire*	Cohorte un an		Cohorte 2 ans	
	N	n (%)	N	n (%)
< 18 ans	347	111 (32,0)	375	121 (32,3)
≥ 18 ans	834	281 (33,7)	784	227 (29,0)

\* Excluant l'enfant à l'étude.

## 2.4 DISCUSSION

Le programme de vaccination contre le pneumocoque dès sa première année d'implantation a rejoint près de 90 % des enfants québécois avec 3 doses de vaccins du calendrier à 2-4 et 12 mois. Une proportion très élevée de 97 % a reçu au moins 2 doses du vaccin. Les enfants plus vieux de la cohorte un an ont eu plus de chances de recevoir les 3 doses du vaccin ce qui fait que ce pourcentage de 90 % est une moyenne de la couverture vaccinale des enfants au moment du recueil des données. Calculée à 15 mois précisément, la couverture vaccinale est de 79,2 % ce qui démontre que la 3<sup>e</sup> dose de vaccin tarde à être administrée après le 1<sup>er</sup> anniversaire.

Il est possible qu'un biais lié à la non-réponse des parents soit présent. Même si le taux de réponse de 71 % et 73 % est intéressant, on ne peut exclure que les parents non répondants présentent des caractéristiques différentes des répondants. Des parents favorables à la vaccination pourraient être plus à l'aise pour répondre à un questionnaire portant sur ce sujet, contrairement à des parents opposés à la vaccination. Cela peut avoir eu pour effet de biaiser l'estimé de couverture vaccinale obtenu et de surestimer la couverture vaccinale VPC-7 dans notre étude.

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

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

Une faible proportion des enfants de la cohorte un an a reçu 4 doses ou plus de vaccins. Il est possible que certaines de ces 4<sup>es</sup> doses de vaccins aient été administrées parce que les vaccinateurs ont choisi d'administrer un calendrier à 4 doses malgré la recommandation du calendrier à 3 doses.

À l'automne 2005, le programme de vaccination contre l'influenza en était à sa deuxième année d'implantation auprès des enfants âgés entre 6 et 23 mois. Des efforts sont nécessaires pour augmenter significativement la couverture vaccinale dans ce groupe d'âge. Il est cependant possible qu'un certain biais de mémoire ait pu diminuer l'estimé de la couverture vaccinale.

### 3 DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES IIP

#### 3.1 OBJECTIFS

Suivre l'épidémiologie des infections invasives à *S. pneumoniae* chez les enfants de moins de 60 mois du Québec, de 2005 à 2014. Les données présentées sont celles colligées jusqu'en 2006.

#### 3.2 MÉTHODOLOGIE

L'infection invasive à *S. pneumoniae* est devenue en 1996 une maladie à déclaration obligatoire (MADO) au Québec. Il s'agit d'une surveillance passive reposant sur le signalement de cas par les médecins et les laboratoires. Ceux-ci sont en effet tenus de déclarer dans les 48 heures tous les cas confirmés à la Direction de santé publique (DSP) de leur région, le Québec étant partagé en 18 régions sociosanitaires. Par la suite, les DSP sont responsables de faire une enquête auprès des cas signalés et, de façon spécifique, pour tous les cas survenus chez les enfants âgés de moins de 5 ans depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2005. Ces enquêtes sont réalisées à partir d'un questionnaire commun. Elles permettent d'établir la confirmation de cas – de vérifier que le cas est conforme à la définition nosologique – et de recueillir tous les renseignements pertinents relatifs au malade. Une fois le questionnaire complété et le cas validé, les DSP doivent saisir dans leur banque de données de maladies à déclaration obligatoire (MADO) les informations du questionnaire. L'intégration des dix-huit (18) banques de données régionales, pour constituer ainsi une banque de données provinciale dépersonnalisée, est assumée par le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) qui agit à titre de pilote d'opérations.

Le portrait descriptif qui suit porte sur tous les cas d'infections invasives à *S. pneumoniae* survenues chez les enfants âgés de 0-4 ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2001 et le 31 décembre 2006 et déclarés dans la banque MADO en date du 18 mai 2007. Les données concernant l'ensemble des cas dans l'ensemble de la population ont également été utilisées pour établir l'évolution de l'ampleur de la maladie au Québec depuis le début de leur déclaration obligatoire en 1996.

##### Définition de cas

La définition de cas actuelle a été adoptée en 1996 à des fins de surveillance. Ainsi, pour confirmer un cas, il faut la présence d'une des deux conditions suivantes :

1. isolement du pneumocoque (*S. pneumoniae*) d'un site normalement stérile; **ou**
2. manifestations cliniques compatibles et détection de l'antigène du pneumocoque dans le LCR (condition ajoutée depuis 2001).

Cette définition correspond à la définition de cas canadienne (version 2000).

### Qualité des données

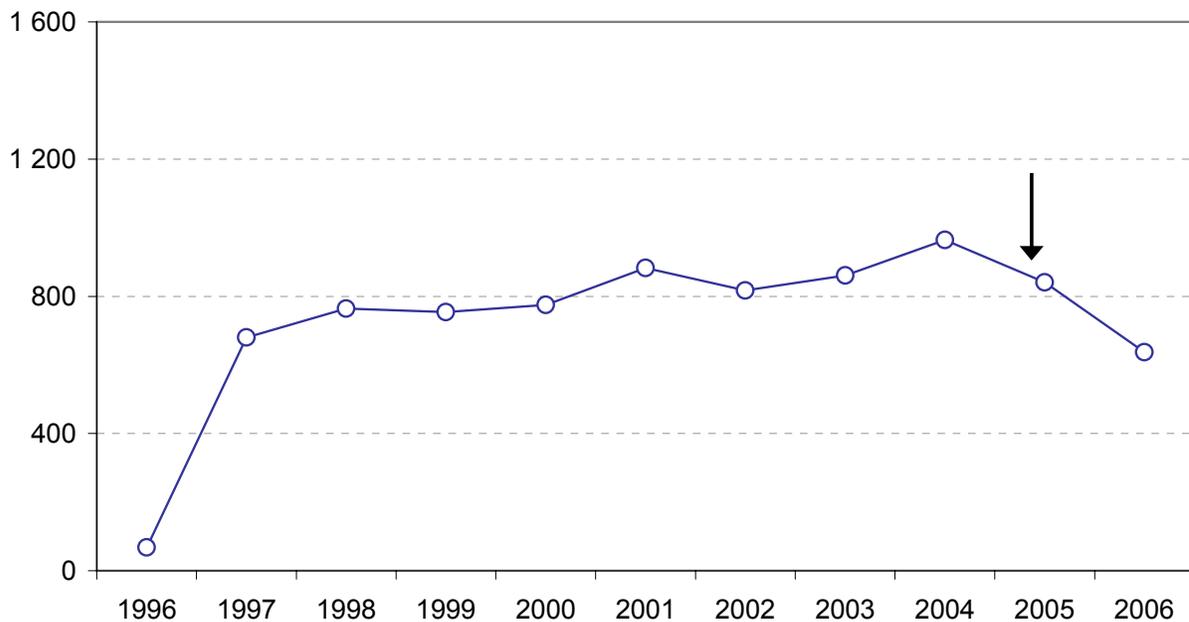
En décembre 2004, un renforcement de la surveillance au niveau de tous les laboratoires publics a été demandé afin que toutes les souches des moins de 5 ans soient retransmises au LSPQ. De façon générale, les spécimens analysés proviennent de sites normalement stériles dans plus de 95 % des cas. Les souches dont l'origine du spécimen est inconnue ou autre représentent entre 1 % et 5 % selon l'année (période 2001-2006). Depuis la surveillance renforcée, la banque de données MADDO fait respectivement état de 6 et 3 cas en 2005 et 2006 pour lesquels on ne peut pas être certain que la souche analysée provient d'un site normalement stérile (ni sang, ni LCR). Enfin, dans le but d'éliminer les éventuels cas de doublons, le LSPQ procède à une validation qui consiste à s'assurer qu'il n'y a qu'une seule souche déclarée par patient sur une base de 14 jours. En présence de plus d'une souche pour un même patient, une vérification est effectuée et, le cas échéant, le doublon éliminé.

## **3.3 RÉSULTATS**

### Ampleur du problème dans la population en général (période 1996-2006)

En 1996, première année de la déclaration obligatoire des infections invasives à pneumocoque, 68 cas ont été déclarés au Québec. Mais c'est en 1997 que le nombre de déclarations devient plus significatif avec 680 mentions dans le fichier MADDO, soit un taux brut d'incidence de 9,8 pour 100 000 personnes-années. Par la suite, la fréquence de ces infections augmente de façon plus ou moins constante jusqu'en 2004, année où l'on enregistre un nombre maximum de déclarations, soit 964 cas. Le taux s'élève alors à 12,8 pour 100 000. À partir de 2005, on observe une tendance à la baisse. Entre 2004 et 2006, le nombre d'infections a en effet diminué de 34 % dans la population québécoise. En 2006, 637 cas ont été déclarés au fichier MADDO (Figure 3). Le taux brut d'incidence s'élève à 8,4 pour 100 000 comparativement à 11,1 en 2005. Les écarts observés entre les taux de 2004, 2005 et 2006 sont tous significatifs. Par ailleurs, l'analyse suivant le sexe montre que les hommes sont toujours plus touchés que les femmes.

**Figure 3** Nombre total de cas déclarés d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, tout âge, sexes réunis - Québec, 2001 à 2006



Source : Fichier MADO - Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.

#### Ampleur du problème chez les 0-4 ans

Les enfants d'âge préscolaire constituent un groupe particulièrement vulnérable aux infections invasives à pneumocoque. À cet âge, elles sont en effet beaucoup plus fréquentes que dans la population en général.

En 2001, année où la définition nosologique a été modifiée par l'ajout de la détection de l'antigène dans le liquide céphalo-rachidien, 266 cas par rapport à 210 (moyenne 1999-2000) ont été déclarés au fichier MADO. Le taux d'incidence s'élevait alors à 69,7 cas pour 100 000 personnes-années comparativement à 8,8 dans la population âgée de 5 ans ou plus, soit une incidence huit fois plus élevée que dans le reste de la population québécoise.

L'évolution du taux annuel montre une certaine stabilité du phénomène entre 2001 et 2004, ce dernier variant entre 63 et 70 pour 100 000 selon l'année (Figure 4). Mais à compter de 2005, à l'instar de ce qui est observé dans l'ensemble de la population, l'incidence des IIP chez les 0-4 ans connaît une baisse marquée. Entre 2004 et 2005, l'incidence diminue ainsi de moitié. En 2006, la tendance à la baisse se poursuit, l'incidence atteint un nouveau plancher avec seulement 78 déclarations inscrites au fichier MADO, soit un taux de 21 pour 100 000, le nombre de cas ayant diminué de 67 % par rapport à ce qu'il était en 2004.

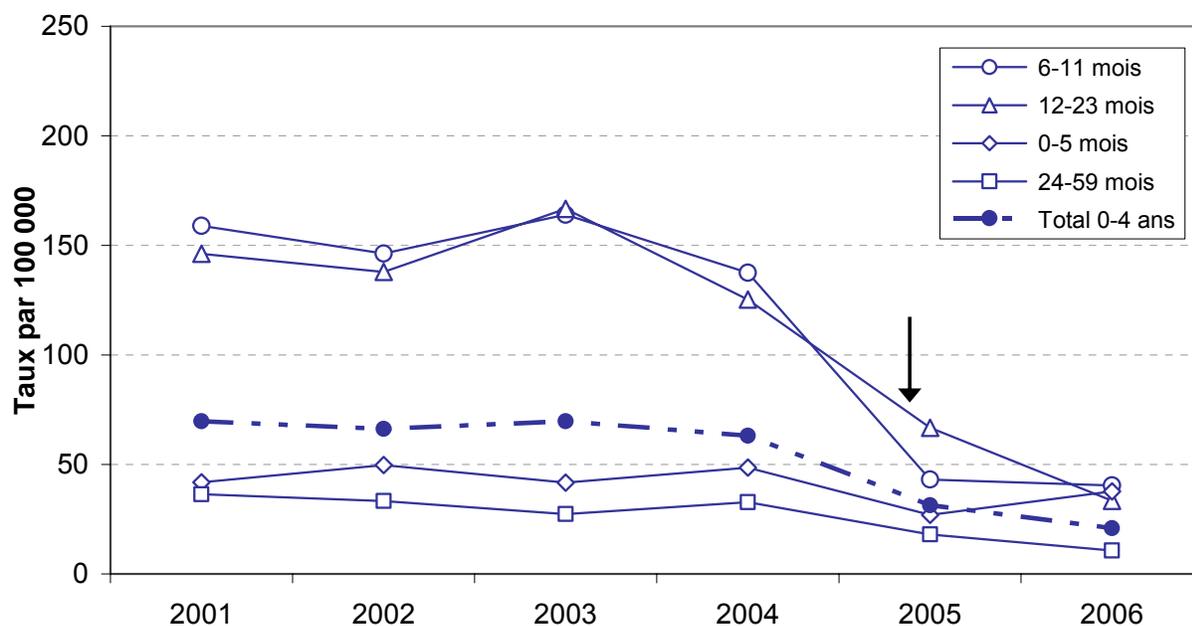
La baisse observée est essentiellement attribuable à la forte diminution de l'incidence des IIP chez les 6-11 mois et les 12-23 mois qui constituaient avant 2005 les deux groupes les plus vulnérables (Figure 4). Le recul de ces infections a été particulièrement important chez les 6-11 mois en 2005 alors que, chez les 12-23 mois, le recul s'est poursuivi en 2005 et 2006.

Dans tous les cas, les baisses enregistrées sont significatives, les taux de 2005 et 2006, peu importe l'âge, étant toujours statistiquement plus faibles que toutes les valeurs observées au cours des années 2001 à 2004.

Le groupe des 24-59 mois (enfants de 2-4 ans) accusent également une incidence réduite significative entre 2004 et 2006 mais d'une intensité un peu plus modérée, soit une réduction du taux de 67 % comparé à 71 % et 73 % chez les 6-11 mois et les 12-23 mois.

En ce qui concerne le groupe des nouveau-nés (enfants âgés de 0-5 mois), le nombre de cas a aussi connu une baisse entre 2004 et 2005 à la suite de laquelle le nombre et le taux se sont de nouveau accrus en 2006. Compte tenu des petits effectifs impliqués ici, soit entre 10 et 18 cas par année entre 2001 et 2006, il faut être prudent quant à la façon d'interpréter cette hausse et attendre les prochaines années pour voir si une tendance se confirmera (Figure 4). Toutefois, le nombre de cas incidents en 2005 et 2006 est tout de même inférieur aux nombres observés entre 2001 et 2004. Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter qu'il y a une plus forte proportion de très jeunes bébés (< 2 mois) parmi les cas déclarés en 2005-2006 (soit 25% ou 6/24) qu'au cours de la période 2001-2004 (soit 15% ou 10/66). Les cas seraient ainsi plus jeunes en 2005-2006 comparé à ceux observés durant la période 2001-2004, soit un âge moyen de 3 mois (92 jours) comparé à 4 mois (121 jours) en 2001-2004.

**Figure 4** Évolution du taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants âgés de 0-4 ans - Québec, 2001 à 2006

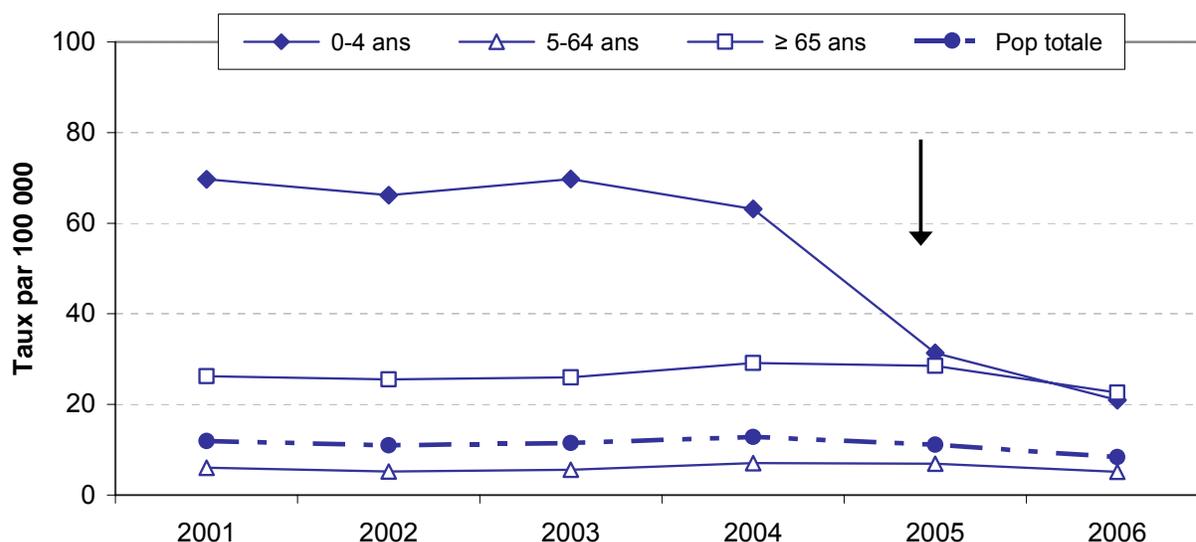


Source: Fichier MADO - Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.

Ces évolutions d'intensité variable ont fait en sorte d'atténuer les écarts observés durant les années 2001 à 2004, non seulement au sein même du groupe des 0-4 ans (Figure 4) mais également les écarts relevés entre ce groupe et le reste de la population (Figure 5). Conséquemment, les cas d'IIP attribuables aux enfants âgés de moins de 5 ans ne représentent plus désormais (en 2006) que 12 % de tous les cas déclarés au Québec comparé à 30 % en 2001.

Au Québec, les infections invasives à *S. pneumoniae* causent en moyenne un ou deux décès par an d'enfants âgés de moins de 5 ans. Entre 2001 et 2006, neuf enfants sont ainsi décédés des suites de cette infection, les deux tiers (n = 6) n'avaient pas atteint leur 2<sup>e</sup> anniversaire et la plupart (n = 7) ont été infectés par une souche non incluse dans le vaccin conjugué.

**Figure 5 Évolution du taux d'incidence de *Streptococcus pneumoniae* par grands groupes d'âge - Québec, 2001 à 2006**



Source : Fichier MAD0 - Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.

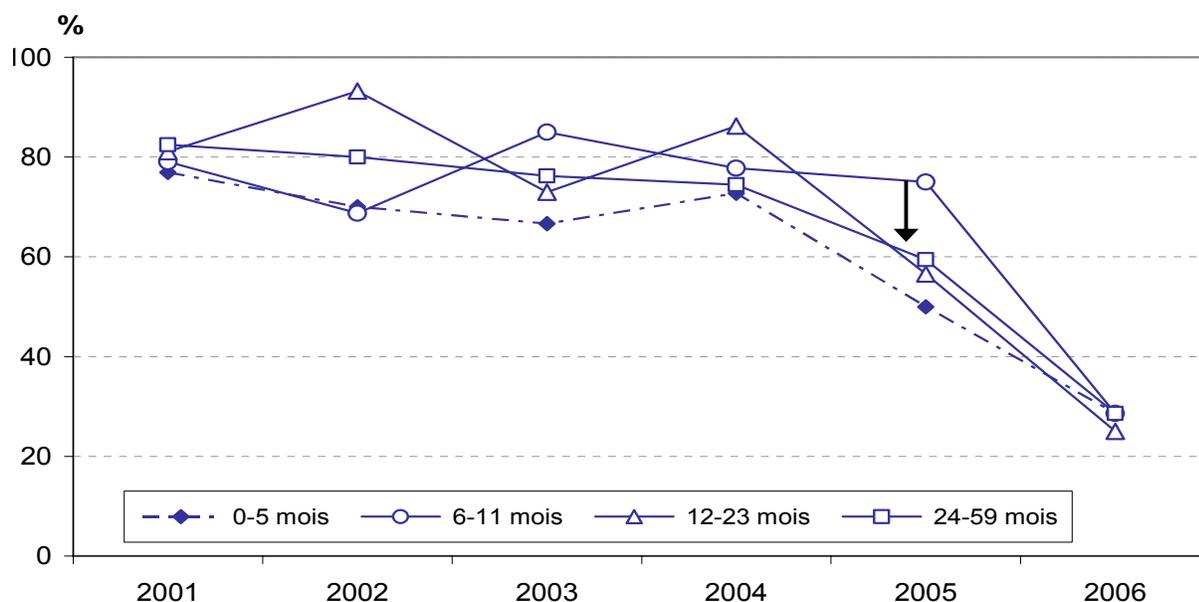
#### Description des cas survenus en 2006

La plus grande proportion (37 %) des 78 cas rapportés en 2006 concerne des bébés âgés de moins d'un an. Les 6-11 mois demeurent le groupe le plus touché avec un taux d'incidence de 40,5 cas pour 100 000 personnes-années. Ils sont suivis de près par les 0-5 mois (37,8) et les 12-23 mois (33,4). À partir de l'âge de 2 ans, le risque diminue considérablement alors que le taux d'incidence se situe autour de 11 pour 100 000, soit une valeur significativement plus faible que celles observées chez les plus jeunes groupes d'âges.

Sur les 78 cas déclarés dans la banque MAD0, 5 cas (6 %) sont demeurés de sérotype inconnu. L'examen des 73 cas pour lesquels la souche a pu être identifiée montre que dans 27 % des cas (n = 20), le sérotype correspond à l'un des sept sérotypes inclus dans le

vaccin conjugué offert par le programme universel mis en place en décembre 2004. Suivant le groupe d'âge, ce pourcentage varie entre 25 % (12-23 mois) et 29 % (0-5 mois, 6-11 mois et 24-59 mois). Avant l'implantation du programme (période 2001-2004), cette proportion se situait à 80 % chez les 0-4 ans (72 % chez les 0-5 mois et autour de 80 % dans les autres groupes d'âge). Deux ans après l'instauration du programme, on constate non seulement une baisse importante de l'incidence, mais les cas désormais observés sont moins fréquemment associés à un des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué. Le profil des souches circulantes aurait ainsi changé (Figure 6).

**Figure 6 Proportion (%) des souches dont le sérotipe est inclus dans le vaccin parmi les cas d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants de 0-4 ans - Québec, 2001 à 2006**



Source : Fichier MAD0 - Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.

Parmi les 78 enfants ayant contracté une IIP en 2006, 43 (55 %) avaient reçu au moins une dose de vaccin conjugué (Pevnar), 21 (27 %) n'avaient reçu aucun vaccin, 5 (6 %) auraient été vaccinés avec un vaccin autre que le heptavalent, mais pour aucun de ces cas le vaccin n'a été identifié (tableau 5). Enfin, aucune information n'est connue dans 9 cas (12 %).

**Tableau 5** Distribution des cas d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* selon le sérotype et le statut vaccinal - Population âgée de 0-4 ans - Québec, 2006

Sérotype	Statut vaccinal					Total
	Vaccinés		Non vaccinés	Total connus	Inconnus	
	Prevnar	Non Prevnar				
Inclus dans le VPC-7	6	0	11	17	3	20
Non inclus dans le VCP-7	35	0	9	44	4	48
<b>Total connus</b>	<b>41</b>	<b>0</b>	<b>20</b>	<b>61</b>	<b>7</b>	<b>68</b>
Inconnus	2	5	1	8	2	10
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>5</b>	<b>21</b>	<b>69</b>	<b>9</b>	<b>78</b>

Source : Fichier MAD0. Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.

Les données fournies dans la banque MAD0 ne donnent aucune information quant aux raisons de la non-vaccination. En ce qui concerne les neuf cas de statut vaccinal inconnu, pour la plupart (7/9), aucune information n'est fournie, n'ayant probablement pu être obtenue au moment de l'enquête. Pour les deux autres cas (2/9), il s'agit d'enfants âgés respectivement de 21 mois et de 2 ans et 10 mois, infectés par l'une des souches incluses dans le heptavalent, pour lesquels il est inscrit « Ne sais pas » à la question « enfant vacciné? ».

L'information sur le statut vaccinal et le sérotype est cependant établie pour 61 cas (78 % de tous les cas). L'analyse montre que 15% (n = 6) des 41 enfants qui avaient reçu au moins une dose du vaccin conjugué ont été affectés par une des souches incluses dans le vaccin. Chez les enfants non vaccinés (n = 20), cette proportion s'élève à 55 % (n = 11).

Sur les six enfants ayant reçu des doses de vaccin et infectés par une des souches incluses dans le vaccin conjugué, quatre étaient âgés de moins d'un an et avaient reçu le nombre de doses adéquates en regard de leur âge. Toutefois, dans aucun de ces quatre cas, le calendrier de vaccination tel que défini par le programme québécois n'a été respecté, tous présentant un retard à la 1<sup>ère</sup> et à la 2<sup>e</sup> dose (quand cela s'applique) (tableau 6). Pour ce qui est des deux autres cas, il s'agit d'enfants âgés d'un an (12-23 mois) : le premier est né en 2004. Il était âgé de 20 mois au moment de la maladie et n'avait reçu qu'une seule dose à l'âge de 6 mois. Le second cas, âgé de 12 mois au moment de la maladie, avait reçu ses deux premières doses en temps opportun mais n'avait pas encore reçu la 3<sup>e</sup> dose prévue à 12 mois selon le calendrier du programme. En ce qui concerne les cas décrits, on peut penser que pour au moins l'un d'entre eux, la maladie aurait pu être évitée.

**Tableau 6 Présentation des six cas d'enfants ayant reçu des doses de vaccin contre le pneumocoque, ayant fait la maladie et dont la souche était dans le vaccin - Québec, 2006.**

DDN	Âge	Doses reçues	Date 1 <sup>ère</sup> dose	Date 2 <sup>e</sup> dose	Âge 1 <sup>ère</sup> dose	Âge 2 <sup>e</sup> dose	Date début maladie	Intervalle Dose-Maladie
2006-03-01	0,22	1	2006-05-26		2 mois, 3 sem.		2006-05-13	Antérieure
2006-01-09	0,29	1	2006-03-28		2 mois, 3 sem.		2006-04-14	1 mois
2005-09-21	0,30	1	2005-12-01		2 mois, 1 sem.		2006-01-04	1 mois
2005-12-22	0,98	2	2006-05-11	2006-12-20	4 mois, 3 sem.	1 an	2006-12-07	Antérieure
2004-07-23	1,68	1	2005-02-15		6 mois, 3 sem.		2006-03-28	13 mois
2005-09-26	1,01	2	2005-11-23	2006-01-18	2 mois	4 mois	2006-09-25	8 mois

Source : Fichier MADO. Extraction faite par le Bureau de surveillance et de vigie le 18 mai 2007.

Selon les données du fichier MADO, la majorité des cas (79 %) pour lesquels l'information est connue (soit 53/67 cas) ont nécessité une hospitalisation de 24 heures ou plus. Au nombre des 78 cas survenus en 2006, à ce jour (18 mai 2007), 68 d'entre eux ont bien récupéré, dans 8 cas l'évolution demeure inconnue et deux décès ont été rapportés. Les souches respectivement impliquées (22F et 33A) montrent qu'aucun de ces bébés décédés n'a été affecté par une souche de sérotype couvert par le vaccin conjugué. Dans le premier cas, il s'agit d'un enfant qui allait avoir 4 mois et qui n'avait reçu aucune dose de vaccin. Le second cas est un bébé qui a fait la maladie alors qu'il avait presque 8 mois. Il était adéquatement vacciné (2 doses reçues en respect du calendrier).

### 3.4 DISCUSSION

On ne peut assumer avec certitude que la banque MADO est entièrement exhaustive et qu'elle contient donc tous les cas d'infections invasives à *S. pneumoniae* survenus chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Bien que la surveillance ait été renforcée au début de l'année 2005, la déclaration des cas se fait de façon passive et il est possible que des cas aient pu échapper à la surveillance. Néanmoins, cette banque de données constitue une source intéressante permettant de suivre les tendances et d'estimer l'ampleur de la diminution observée chez les enfants âgés de moins de 5 ans. La déclaration se fait à partir d'une définition de cas impliquant une infection invasive et donc, elle est dépendante de la fréquence et la qualité des tests qui sont pratiqués dans les services d'urgence et les hôpitaux du Québec.

Les données mettent en évidence, à partir de l'année 2005, une baisse soudaine et importante du nombre de cas et du taux d'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Le recul est particulièrement important chez les très jeunes enfants, soit ceux âgés entre 6 et 23 mois. Compte tenu de

leur âge, il s'agit en fait de la cohorte qui a probablement le plus bénéficié de l'implantation du programme de vaccination (à trois doses) contre le pneumocoque.

Les données font également ressortir une modification quant au profil des souches des cas déclarés. Ainsi, en comparaison avec la période 2001-2004, on observe non seulement moins de cas durant la période 2005-2006 mais les cas observés ont plus souvent pour origine des souches non incluses dans le vaccin conjugué heptavalent.

À la lumière de ces données, il serait tentant de vouloir faire une association entre la réduction de l'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* chez les moins de 5 ans et l'introduction, en décembre 2004, du programme québécois de vaccination (à trois doses) contre le pneumocoque au sein même de cette population. Cependant, à ce stade-ci de l'analyse, il est encore trop tôt pour faire un lien de cause à effet entre ces deux événements.



## 4 SURVEILLANCE DES IIP EN LABORATOIRE

### 4.1 OBJECTIFS

La surveillance prospective en laboratoire des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches invasives de pneumocoque est nécessaire afin d'obtenir les informations microbiologiques standardisées importantes pour mesurer l'impact de ces infections et des programmes de vaccination. De plus, elle permet de formuler des recommandations sur le traitement.

### 4.2 MÉTHODOLOGIE

La population à l'étude est celle des enfants de moins de 5 ans, en 2005 et 2006.

#### Souches cliniques

Les laboratoires hospitaliers du Québec envoient au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) de l'Institut national de santé publique du Québec une fiche mensuelle où sont notifiés le nombre de cas d'infections invasives détectées chez les enfants de moins de cinq ans. De plus, pour ce groupe d'âge, chaque souche de *S. pneumoniae* isolée de sites normalement stériles soit le sang, le LCR, les liquides pleuraux, articulaires et d'ascite, est envoyée au LSPQ (1 cas = 1 souche par patient pour une période de 14 jours) où sont étudiés les sérotypes et les profils de résistance aux antibiotiques.

Depuis 1996, il existe au Québec un programme de surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque<sup>[2, 13, 14]</sup>. Dans le cadre de ce programme, un réseau de laboratoires hospitaliers sentinelles achemine au LSPQ toutes les souches isolées de sites normalement stériles pour sérotypage et épreuves de sensibilité aux antibiotiques. Les données obtenues pour les souches isolées chez les enfants de moins de cinq ans ont été extraites et sont présentées comme base de référence pour la période pré-vaccinale.

#### Sérotypage

Le sérotypage capsulaire de *S. pneumoniae*, fondé sur la nomenclature danoise, a été effectué par la réaction de Quellung à l'aide de sérums polyvalents et de sérums de groupe, de type et de facteur obtenus auprès du Statens Serum Institut de Copenhague, au Danemark<sup>[15, 16]</sup>. Pour les souches où l'antisérum de type n'était pas disponible au LSPQ, le sérotypage a été effectué au Laboratoire national de référence pour les Streptocoques (Edmonton, Alberta).

#### Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de microdilutions en bouillon Mueller-Hinton additionné de cations et de sang de cheval lysé telle que recommandée par le Clinical Laboratory Standards Institute<sup>[17, 18]</sup>. Les antibiotiques suivants ont été testés : ceftriaxone, chloramphénicol, clindamycine, érythromycine, lévofloxacine, pénicilline G, triméthoprime-sulfaméthoxazole et vancomycine.

La résistance à l'érythromycine chez les pneumocoques fait appel à deux mécanismes: l'efflux encodé par le gène *mef(A)* qui confère une résistance aux macrolides seulement (ex. érythromycine, azythromycine) (phénotype M) et la modification de la structure des ribosomes encodée par le gène *erm(B)* qui confère une résistance aux macrolides et aux lincosamides (ex. clindamycine) (phénotype MLS)<sup>[19, 20]</sup>. Afin de mieux caractériser le mécanisme de résistance à l'érythromycine, la recherche des gènes de résistance *mef(A)* et *erm(B)* a été effectuée par une technique d'amplification génique<sup>[21]</sup>.

### 4.3 RÉSULTATS

#### Souches

Les laboratoires hospitaliers ont rapporté 116 cas d'infections invasives en 2005 et 78 en 2006 : 190 des 194 souches étaient disponibles pour sérotypage et épreuves de sensibilité aux antibiotiques. Les souches ont été isolées du sang (91,6 %), du LCR (6,8 %) et d'autres liquides biologiques (1,6 %).

#### Répartition des sérotypes

La répartition des sérotypes en fonction de leur fréquence et de leur inclusion dans le vaccin heptavalent est présentée au tableau 7. Le nombre d'infections invasives confirmées en laboratoire a diminué de 2005 à 2006 passant de 114 à 76 cas. De plus, la proportion des infections invasives causées par des souches dont le sérotype est inclus dans le vaccin heptavalent a diminué de façon significative ( $p=0,0001$ ) de 2005 à 2006, passant de 67 (58,8 %) cas à 20 cas (26,3 %). Près des deux tiers des souches appartenaient aux sérotypes 6B (23/87, 26,5 %), 14 (18/87, 20,1 %) et 19F (14/87, 16,1 %).

Parmi les souches de sérotypes non inclus dans le vaccin heptavalent, 30,1 % (31/103) appartenaient au sérotype 19A. Il n'y avait pas de souche de sérotype 6A, pour lequel le vaccin contenant le sérotype 6B pourrait conférer une immunité croisée.

Les petits nombres de cas ne permettent pas une analyse régionale plus fine de la répartition des sérotypes.

Les données historiques sur les infections invasives diagnostiquées chez les enfants de moins de cinq ans rapportées par le réseau des laboratoires hospitaliers sentinelles<sup>[13, 14]</sup> indiquent que le nombre de cas a diminué de 72,5 % entre 2003 (138 cas) et 2006 (38 cas). De plus, le pourcentage des souches de sérotypes inclus dans le vaccin heptavalent a diminué au cours des quatre dernières années passant de 78,3 % en 2003, à 79,4 % en 2004, à 52,5 % en 2005 et enfin à 13,2 % en 2006.

**Tableau 7 Répartition des sérotypes**

Sérotypes	2005	2006	Total
	(n = 114 souches)	(n = 76 souches)	(n = 190 souches)
Inclus dans le vaccin	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)
4	4	2	6
6B	17	6	23
9V	5	0	5
14	15	3	18
18C	10	1	11
19F	7	7	14
23F	9	1	10
<b>Sous-total</b>	<b>67 (58,8)</b>	<b>20 (26,3)</b>	<b>87 (45,8)</b>
<b>Non inclus dans le vaccin</b>			
3	5	4	9
7F	3	9	12
15C	3	2	5
19A	12	19	31
22F	7	5	12
33A	3	5	8
38	5	3	8
Autres	9	9	18
<b>Sous-total</b>	<b>47 (41,2)</b>	<b>56 (73,7)</b>	<b>103 (54,2)</b>

Profil de sensibilité aux antibiotiques

Le tableau 8 présente les résultats des sensibilités aux antibiotiques des 190 souches testées en 2005 et 2006. Toutes les souches étaient sensibles à la lévofloxacine et à la vancomycine. Deux souches isolées de sites stériles autres que du LCR étaient résistantes à la ceftriaxone, céphalosporine de troisième génération recommandée dans le traitement initial des méningites. Dans l'ensemble, les profils de sensibilité aux antibiotiques ont peu varié au cours des deux dernières années.

Parmi les 70 souches résistantes à l'érythromycine isolées au cours des deux années de l'étude, 18 souches (25,7 %) possédaient le gène *mef(A)* et étaient sensibles à la clindamycine, 50 souches (71,4%) possédaient le gène *erm(B)* qui confère aussi une résistance à la clindamycine, une souche possédait les deux gènes et une souche aucun

des deux gènes. De ce fait, la majorité des souches résistantes à l'érythromycine étaient aussi résistantes à la clindamycine de par la présence du gène *erm*(B).

**Tableau 8 Sensibilité aux antibiotiques - Enfants < 5 ans – 2005 (n = 114) et 2006 (n = 76)**

Antibiotiques	Nombre de souches (%)					
	2005			2006		
	S*	I	R	S	I	R
Pénicilline G	90 (79,0)	7 (6,1)	17 (14,9)	61 (80,3)	10 (13,1)	5 (6,6)
Ceftriaxone (méningite)**	3 (60)	2 (40)	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0 (0)
(non-méningite)	103 (94,5)	5 (4,6)	1 (0,9)	63 (92,6)	4 (5,9)	1 (1,5)
Chloramphénicol	97 (85,1)	0 (0)	17 (14,9)	74 (97,4)	0 (0)	2 (2,6)
Érythromycine	68 (59,7)	0 (0)	46 (40,3)	52 (68,4)	0 (0)	24 (31,6)
Clindamycine	85 (74,6)	0 (0)	29 (25,4)	55 (72,4)	0 (0)	21 (27,6)
TMP-SMX***	80 (70,2)	15 (13,1)	19 (16,7)	64 (84,2)	7 (9,2)	5 (6,6)
Vancomycine	114 (100)	0 (0)	0 (0)	76 (100)	0 (0)	0 (0)
Lévofloxacine	114 (100)	0 (0)	0 (0)	76 (100)	0 (0)	0 (0)

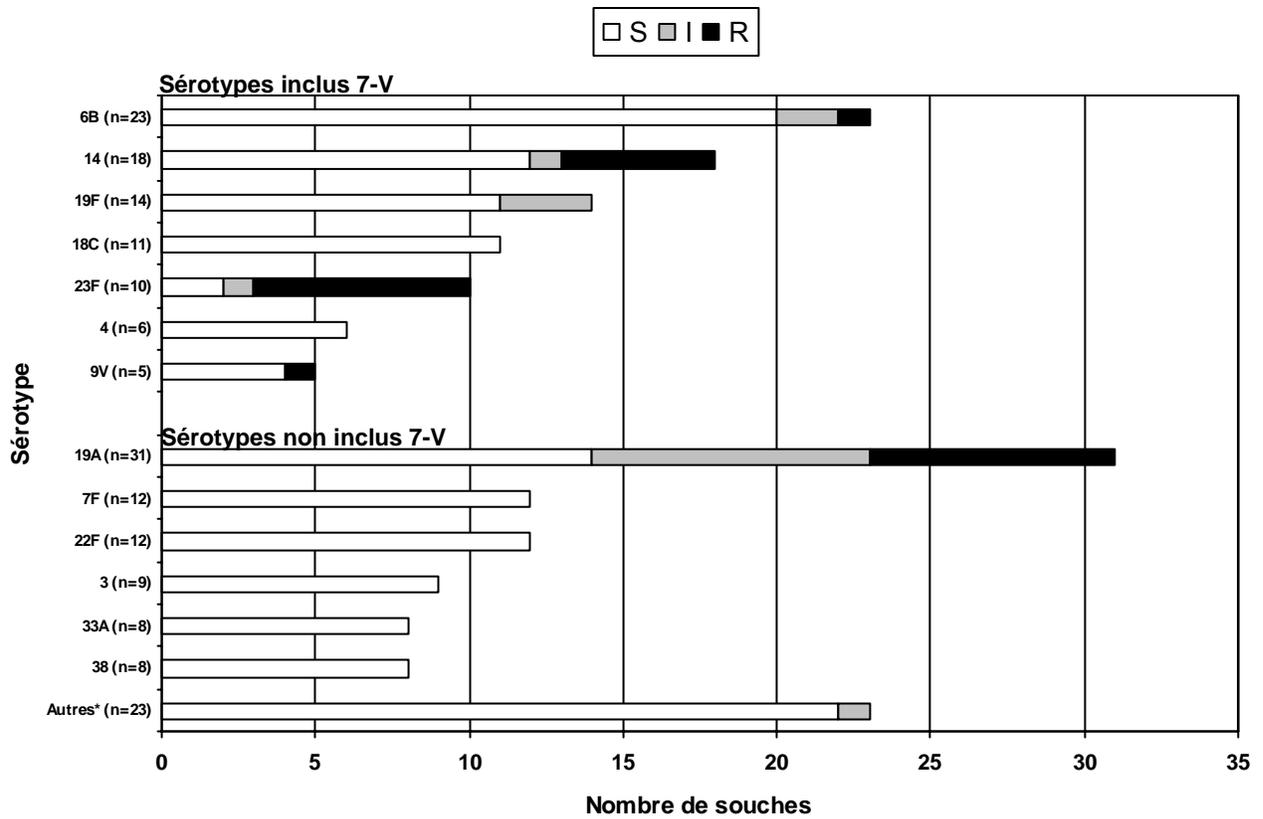
\* S : sensible; I : intermédiaire; R : résistant.

\*\* Prélèvement provenant d'un liquide céphalo-rachidien.

\*\*\* TMP-SMX : triméthoprimé-sulfaméthoxazole.

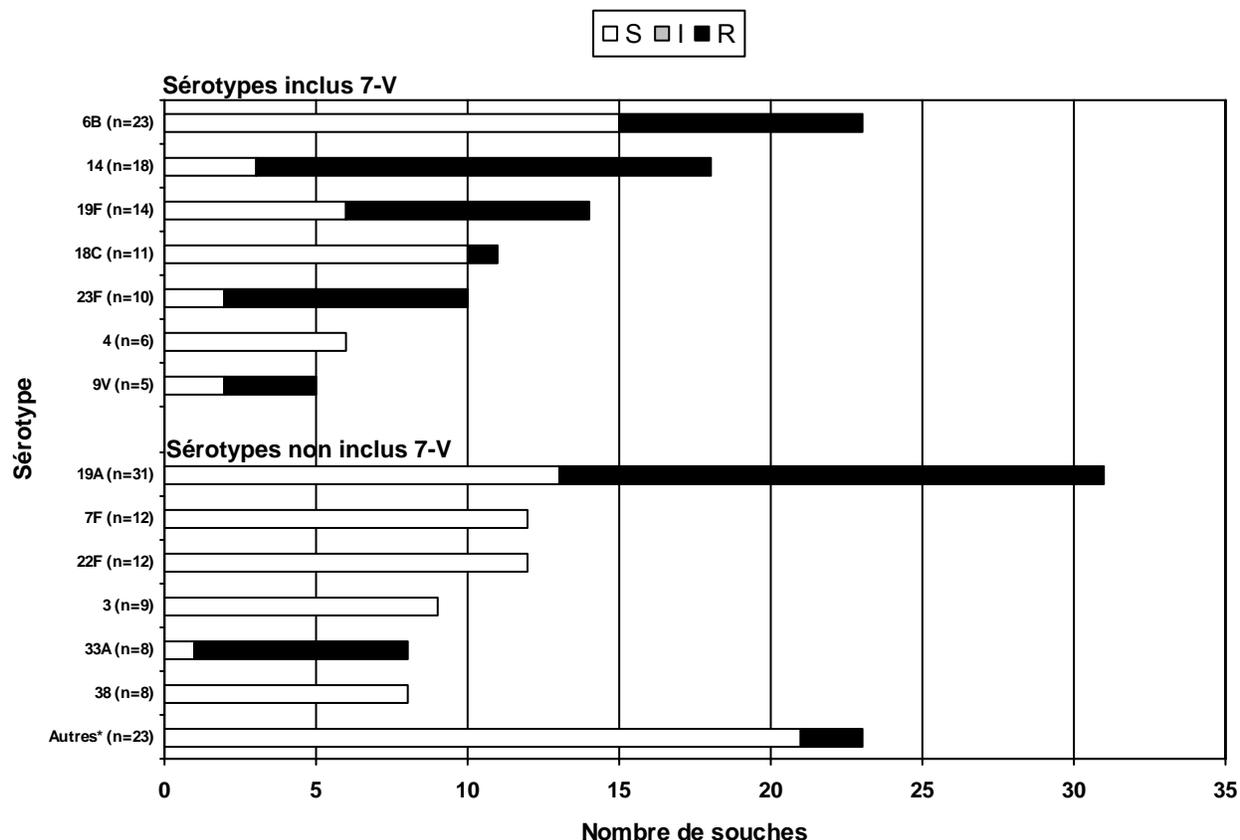
Les figures 7 et 8 illustrent la répartition des sérotypes en fonction de la sensibilité à la pénicilline G et à l'érythromycine. On a observé que 21/39 (53,8 %) des souches non sensibles à la pénicilline G et 43/70 (61,4 %) de celles résistantes à l'érythromycine appartenaient aux sérotypes vaccinaux. Parmi les sérotypes non inclus dans le vaccin heptavalent, le sérotype 19A était le plus fréquent avec 31 souches dont 17 non sensibles à la pénicilline G et 18 résistantes à l'érythromycine.

**Figure 7** Distribution des souches (n = 190) selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline G - Enfants < 5 ans.



\* Autres : Sérotypes 10A (4 souches), 15C (4), 11A (3), 15A (3), 15B (3), 33F (2), 1 (1), 12F(1), 16F(1), 35F(1).

**Figure 8** Distribution des souches (n = 190) selon le sérotype et la sensibilité à l'érythromycine - Enfants < 5 ans.



\* Autres : Sérotypes 10A (4 souches), 15C (4), 11A (3), 15A (3), 15B (3), 33F (2), 1 (1), 12F (1), 16F(1), 35F(1).

L'évolution des profils observée au cours des six dernières années (Figure 9) suggère que, dans l'ensemble, les tendances à la hausse dans les taux de résistance ont atteint un plateau en 2005-2006. Cependant, la modification importante dans la répartition de certains sérotypes fortement associés à la résistance aux antibiotiques rend difficiles les comparaisons globales pour le total des souches. Pour obvier à cette lacune, les résultats de la sensibilité à la pénicilline G en fonction de divers sérotypes obtenus en période pré-programme vaccinal sont présentés au tableau 9. Entre la période pré-vaccinale (2003-2004) et la période post-vaccinale (2005-2006), on remarque que la proportion de souches non sensibles à la pénicilline G parmi les sérotypes vaccinaux a diminué de 89,2 % (66/74) à 47,3 % (9/19), en raison notamment de la diminution des sérotypes 6B, 14, 19F et 23F, sérotypes généralement plus résistants. Depuis 2005, on observe aussi l'apparition de souches résistantes à la pénicilline G chez le sérotype 19A.

**Tableau 9 Répartition des sérotypes - Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles**

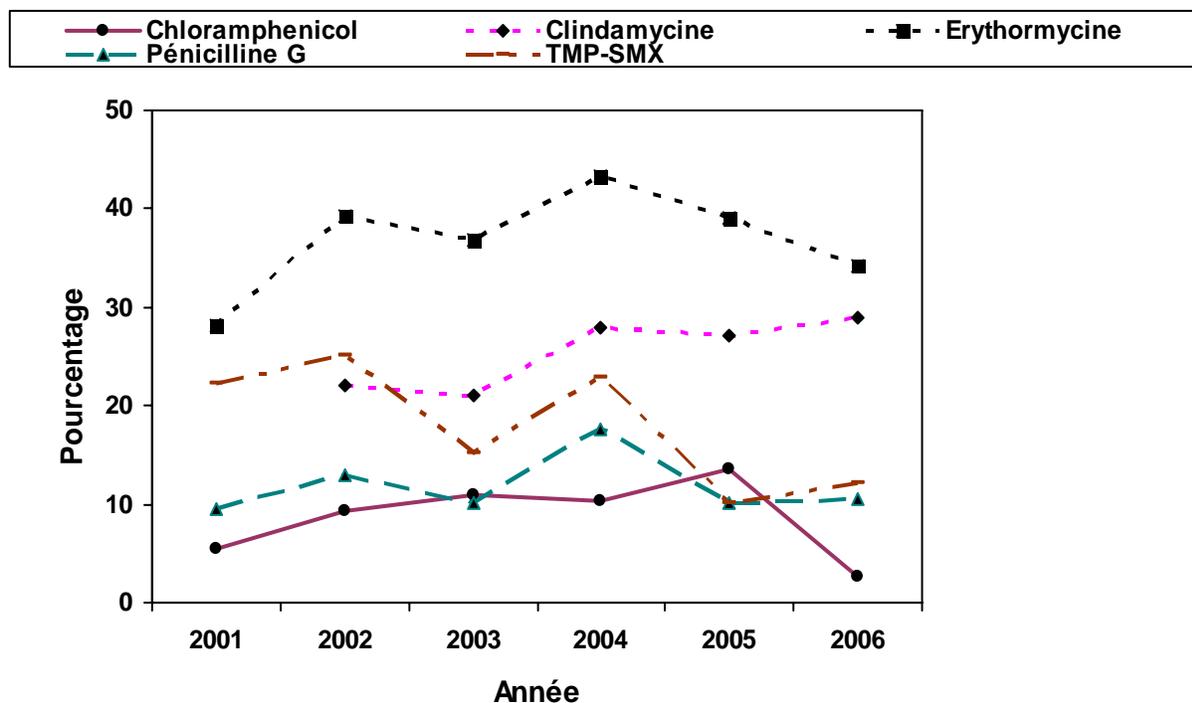
	2003-2004			2005-2006		
	Nombre de souches			Nombre de souches		
	S	I	R	S	I	R
<b>Sérotypes inclus dans le vaccin</b>						
4	11	0	0	1	0	0
6B	36	11	2	11	1	1
9V	5	1	1	2	0	1
14	41	5	25	7	1	1
18C	23	0	0	4	0	0
19F	24	6	1	1	1	0
23F	10	5	9	1	0	3
<b>Sous-total</b>	<b>150</b>	<b>28</b>	<b>38</b>	<b>27</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>Sérotypes non inclus dans le vaccin</b>						
3	4	0	0	5	0	0
6A	9	3	0	0	0	0
7F	6	0	0	7	0	0
19A	8	5	0	8	5	4
22F	3	0	0	7	0	0
38	3	0	0	7	0	0
Autres	17	0	0	17	1	0
<b>Sous-total</b>	<b>50</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>51</b>	<b>6</b>	<b>4</b>
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>78</b>	<b>9</b>	<b>10</b>

S : sensible à la pénicilline G.

I : intermédiaire à la pénicilline G.

R : résistant à la pénicilline G.

Figure 9 Taux de résistance aux antibiotiques – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles



#### 4.4 DISCUSSION

Avant l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent au calendrier d'immunisation de routine des enfants de moins de cinq ans, en décembre 2004, les données de surveillance en laboratoire obtenues à partir des laboratoires sentinelles du programme de surveillance provincial indiquaient que jusqu'à 28 % des infections invasives à pneumocoques survenaient chez les enfants de ce groupe d'âge<sup>[2, 14]</sup>. Cette proportion a diminué de moitié en 2006 (13,5 %)<sup>[13]</sup>.

Depuis l'introduction du vaccin heptavalent, plusieurs études ont rapporté une diminution significative du nombre d'infections invasives chez les jeunes enfants et une modification importante dans la distribution des sérotypes impliqués<sup>[22-26]</sup>. Les données québécoises de surveillance renforcée en laboratoire en 2005 et 2006 chez les enfants de moins de cinq ans concordent avec les observations de la littérature. En effet, de 2005 à 2006, le nombre d'infections invasives a diminué de 33,4 % dans ce groupe d'âge et la proportion causée par des souches de sérotypes vaccinaux a diminué de 32,5 %.

Par rapport aux données historiques du réseau de laboratoires sentinelles, le nombre d'infections invasives a diminué de 72,5 % entre 2003 et 2006, confirmant les prédictions de prévention de l'ordre de 77,8 % avec un programme de vaccination à trois doses émises par le Comité d'immunisation du Québec en 2005<sup>[27]</sup>.

Au Québec, en période pré-vaccinale, le sérotype 14 figurait au premier rang depuis le début de la surveillance en 1996<sup>[2, 13, 14]</sup>, une observation conforme aux données observées dans d'autres régions<sup>[28, 29]</sup>. Depuis l'introduction du vaccin, la répartition des sérotypes s'est considérablement modifiée et ce sérotype occupe, en 2006, le huitième rang de l'ensemble des souches isolées chez les enfants de moins de cinq ans.

En 2006, le sérotype 19A est devenu le plus fréquent (19 souches sur 76). Cette prépondérance du sérotype 19A, non inclus dans le vaccin, a aussi été rapportée aux États-Unis<sup>[30, 31]</sup>. L'émergence possible de ce sérotype est préoccupante puisqu'il a été associé à un taux élevé d'infections invasives et qu'il serait potentiellement plus virulent<sup>[32]</sup>.

L'émergence d'infections invasives causées par des souches non vaccinales sera à surveiller car ce phénomène pourrait diminuer les gains de prévention associés à l'utilisation du vaccin heptavalent. L'introduction d'autres sérogroupes non vaccinaux tels le 15 et le 33, a été notée aux États-Unis<sup>[33]</sup>, d'où l'importance d'une surveillance étroite des souches en circulation. Plusieurs études ont démontré que certains sérotypes (6B, 14, 9V et 23F) inclus dans le vaccin heptavalent sont plus fréquemment résistants aux bêta-lactamines, macrolides, lincosamides et triméthoprim-sulfaméthoxazole<sup>[2, 28, 34, 35]</sup>. Nos résultats sont conformes aux données de la littérature à cet effet.

La tendance à la baisse des taux de résistance aux antibiotiques observée depuis 2005 s'explique en grande partie par les changements notés dans la répartition des sérotypes. Des observations similaires ont été rapportées par d'autres auteurs à la suite de l'introduction d'un programme de vaccination<sup>[26, 36]</sup>.

En contrepartie, l'émergence de sérotypes non inclus dans le vaccin heptavalent et associés à de la non-sensibilité aux bêta-lactamines<sup>[30]</sup>, tel le sérotype 19A, devra être surveillée étroitement. Certains auteurs ont déjà rapporté une augmentation de la non-sensibilité à la pénicilline parmi les sérotypes non inclus dans le vaccin<sup>[30, 31]</sup>.



## 5 HOSPITALISATIONS POUR IP (BASE MED-ÉCHO)

### 5.1 OBJECTIFS

Dans le cadre de l'évaluation du programme de vaccination, la surveillance dans le temps des cas hospitalisés d'infections à pneumocoque vient appuyer la surveillance de base en confirmant les tendances observées. Elle aide à quantifier l'impact de l'introduction de la vaccination sur l'hospitalisation en mesurant l'écart des valeurs observées entre les périodes pré et post-implantation du programme. Cette analyse des 2 premières années du programme ne permet pas un recul assez important pour réaliser des analyses plus sophistiquées afin de tenter de distinguer l'impact du programme lui-même de celui d'autres facteurs pouvant contribuer aux tendances observées.

### 5.2 MÉTHODOLOGIE

La base MED-ÉCHO contient un résumé de chaque hospitalisation, par année administrative (1<sup>er</sup> avril au 31 mars) de la date de sortie. Chaque hospitalisation a un diagnostic principal ainsi que jusqu'à 15 diagnostics secondaires, codifiés selon la 9<sup>e</sup> version de la classification internationale des maladies (CIM-9). L'âge du patient est disponible et on peut également savoir si le patient est décédé. Un bureau central coordonne le tout, mais les données sont extraites des dossiers médicaux par les archivistes de chaque hôpital. Cette base a été créée dans un but administratif.

Afin d'avoir une mesure populationnelle des taux d'hospitalisation pour IP par 100 000 personnes-années chez les moins de 5 ans, nous avons utilisé les données de population (dénominateurs), provenant du MSSS (ajustées sur les données de Statistique Canada de 2004) de 1990 à 2000. De 2001 à 2005, les données disponibles étaient des projections faites par l'ISQ en janvier 2005. La population était présumée stable au fil des mois d'une même année. Comme nous n'avons pas de données pour 1989, les données utilisées sont celles de 1990.

Dans le fichier MED-ÉCHO même, les diagnostics recherchés étaient les méningites pneumococciques (320.1), les bactériémies pneumococciques (38.2), les pneumonies pneumococciques (481.0) comparées aux autres pneumonies (480-486 à l'exception de 481.0) et, finalement, les autres infections à pneumocoque (41.2). Il est important de noter que le code de pneumonie à pneumocoque (481.0) peut également être utilisé pour coder une pneumonie lobaire, organisme non spécifié, la logique étant que la majorité des pneumonies associées à la condensation d'un lobe sont probablement causées par une infection à *S. pneumoniae*. Les données ont été agrégées par mois d'admission puis converties en taux avant d'être présentées en séries chronologiques. Des différences de taux ont complété ces graphiques en quantifiant les variations temporelles possibles suivant l'introduction du VPC-7. Compte tenu de la saisonnalité des infections pneumococciques, nous avons opté pour un traitement des données d'août à juillet de chaque année. Ainsi, cinq périodes distinctes ont été comparées entre elles : celle commençant en août 1999 et se terminant en juillet 2002 (3 saisons), la saison 2002-2003, la saison 2003-2004, la saison 2004-2005 et la saison 2005-2006 (taux annualisé). Le nombre de tests effectués étant relativement élevé, le seuil de signification correspondait à 0,05 divisé par le nombre de tests

(20 : quatre comparaisons de périodes pour chaque diagnostic et quatre autres pour les quatre diagnostics regroupés), soit 0,0025.

Un modèle SARIMA a été construit sur les nombres mensuels d'admissions pour les quatre diagnostics combinés (diagnostics principaux seulement) entre avril 1989 et septembre 2002, soit avant l'introduction des programmes de vaccination avec le VPC-7. Le nombre attendu d'admissions a ensuite été projeté pour les 3 années suivantes (intervalle de confiance à 95%) et comparé aux données observées<sup>[37, 38]</sup>.

### 5.3 RÉSULTATS

La figure 10 présente les taux d'hospitalisation pour infections invasives à pneumocoque par groupe d'âge pour les 4 diagnostics retenus, chez les moins de 5 ans. On remarque une baisse des taux dans tous les groupes d'âge.

La figure 11 présente les taux d'hospitalisation, chez les moins de cinq ans, selon le type d'IP en diagnostic principal, puisque celui-ci est plus sûr et que la même tendance s'observe quand tous les rangs diagnostiques sont pris en compte. On y constate une diminution des IP, surtout pour les pneumonies à pneumocoque et, dans une moindre mesure, pour les bactériémies; cette tendance n'apparaît pas pour les méningites qui sont plus rares. La diminution est évidente à l'été 2004. La saison 2003-2004 semble plus courte que les saisons précédentes et l'allure de la courbe laisse présager une légère diminution. La comparaison des pneumonies à pneumocoque avec l'ensemble des autres pneumonies permet de constater l'ampleur de la baisse des premières. Au niveau des autres pneumonies, bien que le dernier pic soit plus bas que certains pics précédents, la tendance générale est légèrement à la hausse.

Le tableau 10 présente les variations de taux d'hospitalisation d'une saison à l'autre selon les différents diagnostics retenus. La saison 2004-05 présente une importante baisse de toutes les IP, mais essentiellement à cause des pneumonies; cette baisse est déjà détectable en 2003-04. Pour les bactériémies, la baisse n'est significative qu'en 2005-06. Aucune variation significative ne semble avoir eu lieu pour les méningites et les autres infections à pneumocoque, deux catégories diagnostiques moins fréquentes.

**Tableau 10** Variation (%) des taux d'hospitalisation pour IP, chez les moins de 5 ans, entre les quatre saisons post-implantation du programme de vaccination et la période 1999-2002, selon le diagnostic (/100 000 p-a)

	1999-2002	2002-2003		2003-2004		2004-2005		2005-2006	
	Taux	Taux	Variation (%)**						
4 diagnostics	309,5	345,4	<b>11,6*</b>	274,7	<b>-11,2</b>	108,5	<b>-64,9</b>	101,6	<b>-67,2</b>
Pneumonies	287,6	315,9	9,8	248,1	<b>-13,7</b>	93,4	<b>-67,5</b>	91,9	<b>-68,1</b>
Bactériémies	16,7	21,9	30,7	22,2	32,9	11,6	-30,4	5,7	<b>-66,1</b>
Méningites	5,1	7,0	38,7	4,1	-19,6	3,5	-30,5	4,0	-20,0
Autres infections	0,1	0,5	529,4	0,3	216,1	0,0	-100,0	0,0	-100,0

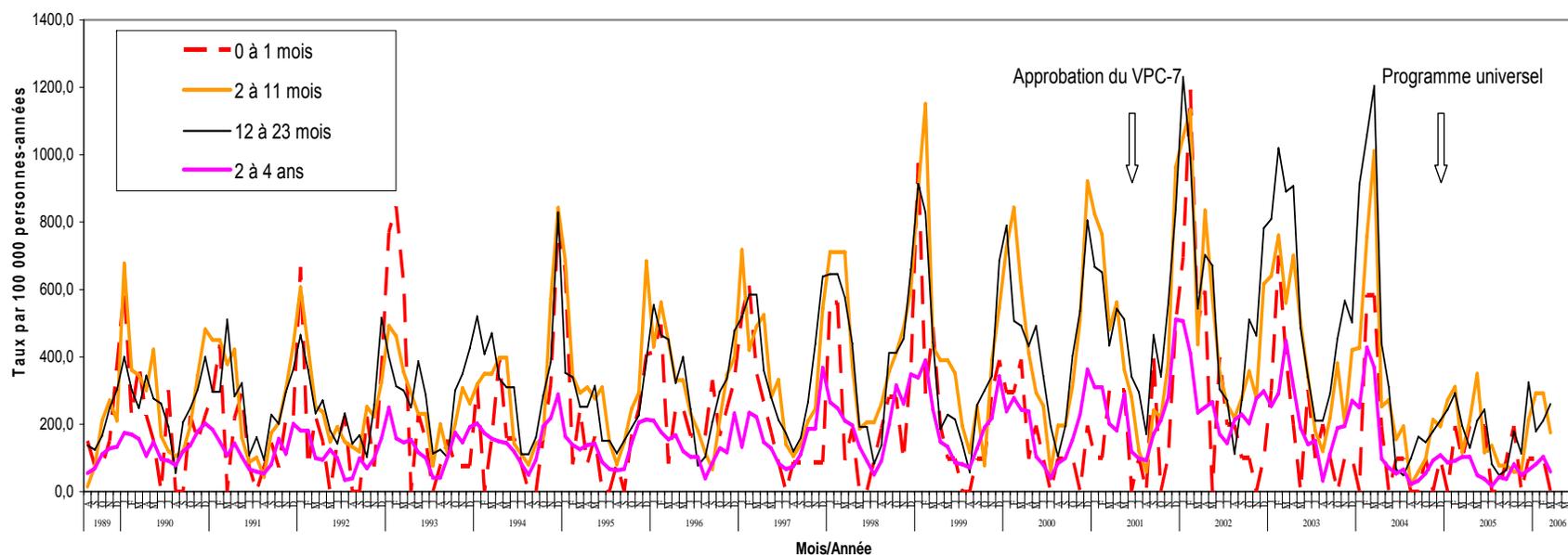
\* en gras : significatif.

\*\* Variation (%)= ((Taux moyen après-Taux moyen 1999-2002) / Taux moyen 1999-2002 \* 100.

Le modèle SARIMA présenté à la figure 12 met en évidence la baisse des hospitalisations pour IP, en comparant les valeurs attendues (si la tendance à la hausse observée jusqu'en 2002 s'était maintenue par la suite) aux valeurs observées. Les valeurs observées s'éloignent peu à peu des valeurs prédites, dès la fin de 2003 et de plus en plus clairement par la suite.

Comme le nombre de décès ne variait que de 0 à 3 par saison, entre 1999 et 2006, il n'est pas possible de tirer de conclusion sur d'éventuels changements dans la létalité chez les moins de 5 ans ayant fait une IP en diagnostic principal.

**Figure 10** Taux d'hospitalisation pour les infections invasives à pneumocoque (IP en diagnostic principal) selon le groupe d'âge chez les moins de 5 ans, le mois et l'année pour les quatre diagnostics retenus, Québec, 1989-2006



**Figure 11** Taux d'hospitalisation pour les infections invasives à pneumocoque (IP en diagnostic principal) chez les moins de 5 ans selon le mois, l'année et le diagnostic retenu, Québec, 1989-2006

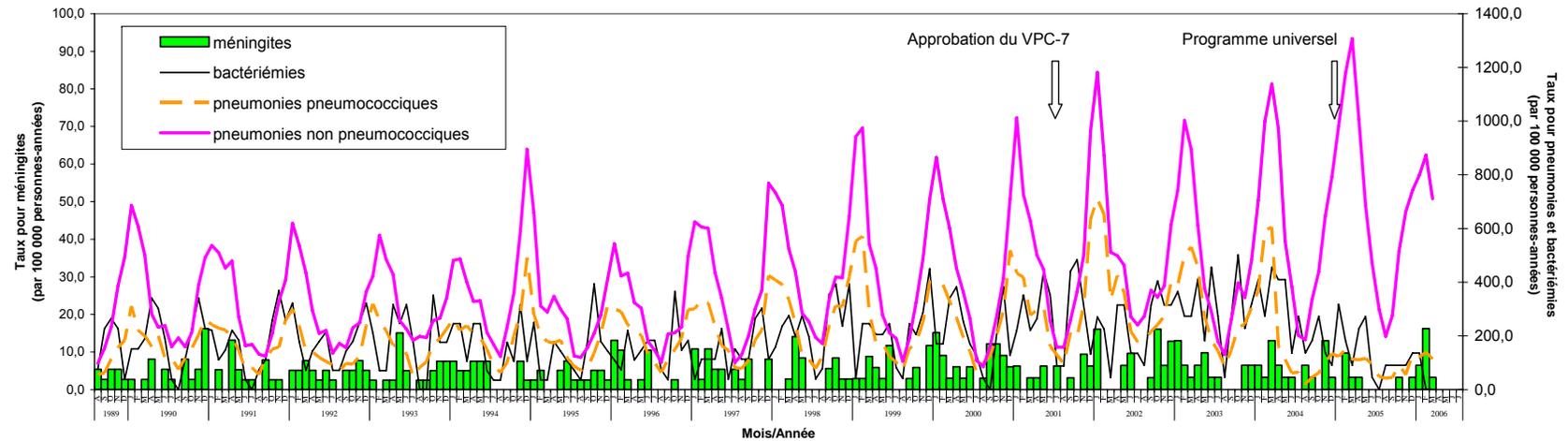
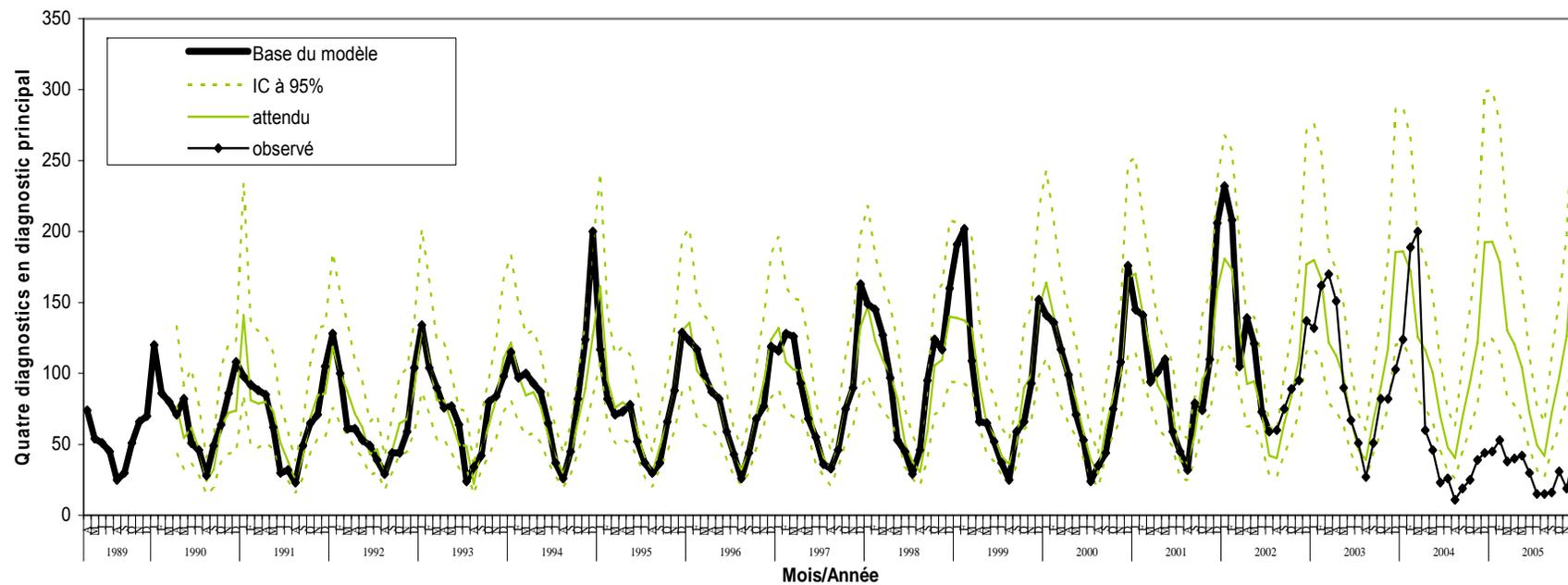


Figure 12 Modélisation SARIMA du nombre mensuel des quatre diagnostics en diagnostic principal, 1989-2005



## 5.4 DISCUSSION

Le principal intérêt de la base MED-ÉCHO est de pouvoir observer la situation quelques années avant l'arrivée du programme universel de vaccination VPC-7 et de pouvoir ainsi comparer les tendances dans le temps. De plus, compte tenu du nombre important d'hospitalisations pour IP (principalement des pneumonies), les tendances observées sont assez robustes, d'un point de vue statistique.

Les données utilisées sont celles correspondant aux hospitalisations survenues entre avril 1989 et mars 2006. On doit donc comprendre que, pour la dernière année, les taux ont été annualisés à partir de l'expérience des mois d'août à mars; de plus, les hospitalisations des derniers mois (février et mars) ne sont pas complètes, certains patients admis en février ou en mars pouvant ne pas encore être sortis de l'hôpital à la date du 31 mars 2006. Ainsi, il y a sur- ou sous-estimation du taux d'hospitalisation 2005-2006. De plus, le dernier pic observé pour les hospitalisations pour pneumonies autres que pneumococciques peut avoir été sous-estimé.

Le passage de la CIM9 à la CIM10 en 2006-2007 constituera un obstacle de taille dans l'interprétation juste des données après mars 2006. Ce changement de codification pourrait rendre difficile l'interprétation des séries chronologiques après mars 2006, bien que les codes employés soient spécifiques pour le pneumocoque. Par ailleurs, une étude actuellement en cours, en Estrie, tente de codifier les mêmes hospitalisations à la fois en CIM-9 et en CIM-10. Il sera donc peut-être possible d'estimer, sous forme de proportion, la différence réelle attribuable au changement de classification.

Une autre limite de l'utilisation de la base MED-ÉCHO est l'absence de validation des diagnostics codifiés. Les archivistes des hôpitaux reçoivent des consignes pour l'interprétation des dossiers médicaux et l'utilisation des codes. Toutefois, les directives de codification peuvent varier dans le temps et il existe certaines habitudes propres aux établissements et aux individus. Une enquête sommaire a permis de mettre en évidence ce genre de variation. Tout d'abord, en 2000, dans une directive aux archivistes, il était indiqué de ne plus inclure les pneumonies lobulaires dans les pneumonies à pneumocoque; les pneumonies lobulaires étant très rares, ce changement ne devrait pas avoir d'impact sur nos données, peu importe le délai dans l'application de cette directive. On a par ailleurs remarqué qu'au début des années 2000, les archivistes ne recevaient pas toujours les mêmes instructions de codage d'un établissement à l'autre et que l'utilisation des codes pour les pneumonies d'origine indéterminée est variable (Six, M. et De Wals, P., 2007, données non publiées). Un tel constat complique l'interprétation des données puisqu'on ne connaît pas l'ampleur de l'impact de ce problème de codification. Toutefois, les seuls changements connus jusqu'à maintenant remontant au début des années 2000, il est probable que la baisse des IP observée en 2004 et par la suite soit réelle.

Que ce soit par l'observation de séries chronologiques ou par des comparaisons de taux saisonniers, une diminution claire des hospitalisations pour IIP est observable. Ce phénomène, prévu<sup>[39, 40]</sup>, a déjà été observé aux États-Unis<sup>[41, 42]</sup>. La baisse se détecte plus rapidement, compte tenu des nombres d'hospitalisations, pour les pneumonies que pour les bactériémies, mais en 2005-2006, la réduction par rapport à 1999-2002 est d'environ 65% pour les deux diagnostics. Par contre, les méningites n'ont pas diminué de façon

significative. L'introduction du VPC-7 explique certainement la nette tendance à la baisse survenue à partir de 2004-2005 mais l'observation d'une baisse antérieure (2003-2004) reste à être mieux comprise.

Le modèle SARIMA semble corroborer cette lecture des données, en situant lui aussi le début de la baisse avant l'implantation du programme universel. Les prochaines étapes pourraient contribuer à expliquer la baisse, en ajoutant des variables au modèle SARIMA de base : la couverture vaccinale et l'utilisation du VPC-7 avant le programme universel, par exemple, au privé ou pour des clientèles à risque, ou l'effet possible mais sans doute discret de l'utilisation du vaccin polysaccharidique.

## 6 ÉTUDE CAS-TÉMOINS DE L'EFFICACITÉ VACCINALE DU VPC-7 (MONITORAGE DES ÉCHECS VACCINAUX)

### 6.1 OBJECTIFS

À la suite de l'implantation du programme de vaccination des enfants contre les infections pneumococciques au Québec en décembre 2004, une étude cas-témoin a été entreprise afin d'évaluer l'efficacité du VPC-7 sur une période de 10 ans, en fonction du nombre de doses administrées et du délai depuis l'administration. Le recueil des informations concernant les témoins a pris du retard, conséquence de longues démarches pour obtenir toutes les autorisations nécessaires. Toutefois, les enquêtes concernant les cas ont bien progressé et il est maintenant possible de faire une première analyse décrivant les échecs vaccinaux et donnant des estimés d'efficacité vaccinale à partir des seuls cas d'IIP.

### 6.2 MÉTHODOLOGIE

L'étude porte sur les cas d'infection invasive à pneumocoque confirmée par culture et survenant chez les enfants âgés d'au moins 2 mois et de moins de 5 ans qui résident au Québec. Les services des directions régionales de santé publique sont invités à contacter un parent responsable pour tout cas signalé à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2005, afin de lui expliquer le but de l'étude et l'inviter à y participer. En cas d'acceptation, les coordonnées du parent et de l'enfant sont transmises à l'équipe de recherche. Une enquête téléphonique est alors réalisée afin de recueillir des informations détaillées sur les circonstances de la maladie et l'existence de facteurs de risque d'IIP. Le parent est invité à consulter le carnet de vaccination de l'enfant et transmettre des détails concernant son histoire de vaccination, incluant le nombre de doses de VPC-7, les dates et les lieux d'administration. Il est également invité à transmettre une autorisation écrite permettant de consulter le dossier médical de l'enfant et son dossier de vaccination. À cet effet, un formulaire de consentement est transmis par courrier postal avec une enveloppe préaffranchie pour le retour. Une fois l'autorisation obtenue, des démarches sont entreprises auprès du ou des vaccinateurs afin de recueillir des informations supplémentaires. Finalement, les informations collectées par cette enquête sont confrontées à celles recueillies par la Direction de santé publique et consignées dans le fichier MADO. Les données du LSPQ sont également consultées afin de valider les informations concernant le sérotype de la souche isolée. Un échec vaccinal est défini par la survenue d'une IIP par un sérotype figurant dans le VPC-7 chez une personne ayant reçu une première dose de vaccin depuis au moins 14 jours (temps nécessaire pour obtenir une primo-réponse immunitaire).

L'efficacité vaccinale a été estimée par la méthode dite de la cohorte indirecte<sup>[43]</sup>. Il s'agit d'une variante du devis cas-témoin, les témoins étant les malades atteints d'une infection invasive causée par un sérotype ne figurant pas dans le VPC-7. L'efficacité vaccinale est calculée par la formule suivante :  $1 - (S_+V_+ \times S.V_-) / (S_+V_- \times S.V_+)$ ;  $S_+V_+$  étant le nombre de cas d'IIP chez des vaccinés et causés par des sérotypes inclus dans le VPC-7,  $S.V_-$  étant le nombre de cas chez des non-vaccinés et causés par des sérotypes non inclus dans le VPC-7,  $S_+V_-$  étant le nombre de cas chez des non-vaccinés et causés par des sérotypes inclus dans le VPC-7,  $S.V_+$  étant le nombre de cas chez des vaccinés et causés par des

sérotypes non inclus dans le VPC-7. Une analyse supplémentaire a été réalisée en excluant du groupe témoin les cas d'IIP causés par des souches apparentées à celles couvertes par le VPC-7 et une autre, en ajustant le taux d'efficacité pour l'âge des cas et l'année de survenue de la maladie. Les intervalles de confiance ont été calculés par une méthode exacte en utilisant le logiciel StatXact (Cytel Software Corporation, Cambridge, MA). Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche clinique du Centre Hospitalier de l'Université Laval, ainsi que par le Comité central de la recherche du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

### 6.3 RÉSULTATS

En date du 15 mars 2007, 143 cas d'IIP notifiés aux autorités de santé publique avaient accepté de participer à l'étude et fait l'objet d'un interrogatoire. Les deux premiers cas inclus dans l'étude ont été diagnostiqués durant les derniers jours de l'année 2004, alors qu'un total de 234 cas chez des enfants de moins de 5 ans avait été recensé durant l'année. En 2005, nous avons obtenu la participation de 95 des 117 cas enregistrés et admissibles du fichier MADO (81%) et le taux de participation a été de 61% en 2006 (46/75). Le statut vaccinal de 99 cas a pu être validé auprès du vaccinateur ou d'un registre régional de vaccination. Pour 37 autres cas, le carnet de vaccination de l'enfant avait été vérifié lors de l'enquête téléphonique. Pour les 7 derniers cas, le statut vaccinal le plus probable a été déterminé en recoupant les dires des parents avec les informations colligées par la Direction de santé publique. Au total, 68 cas ont été considérés comme vaccinés et 75 comme non vaccinés.

La distribution des cas en fonction du statut vaccinal et de l'inclusion ou non du sérotype dans le vaccin figure dans le tableau 11. Le sérotype n'a pas été déterminé pour seulement 5 cas (3% du total). Parmi les 69 cas causés par un sérotype non inclus dans le VPC-7, on en retrouvait 24 de sérotype 19A qui est apparenté au sérotype 19F figurant dans le VPC-7 (14 cas chez des vaccinés et 10 cas chez des non-vaccinés. S.V+).

**Tableau 11 Répartition des cas d'infection invasive à pneumocoque en fonction du statut vaccinal et du sérotype**

Statut vaccinal	Sérotype			Total
	Inclus dans VPC-7	Non inclus dans VPC-7	Non déterminé	
Vacciné	16	51	1	68
Non-vacciné	53	18	4	75
Total	69	69	5	143

Parmi les 16 vaccinés ayant fait une IIP associée à un sérotype figurant dans le VPC-7, on dénombrait 12 cas ayant reçu une seule dose et quatre cas ayant reçu deux doses de vaccin. Le premier de ces quatre derniers cas est un enfant sans facteur de risque âgé de 19 mois et dont les parents ont rapporté l'administration de deux VPC-7 sans que des preuves écrites de vaccination puissent être obtenues et que les dates de vaccination puissent être précisées. Normalement, cet enfant aurait dû recevoir trois doses. Le deuxième cas est survenu chez un enfant de 21 mois qui avait une preuve d'un premier VPC-7

administré à 6 mois et une seconde dose à 9 mois mais le rappel à 12 mois n'avait pas été fait. Le troisième cas était un enfant de 7 mois qui présentait une maladie métabolique, qui avait reçu une première dose à 2 mois et une seconde à 5 mois. Vu l'existence d'un facteur de risque, cet enfant aurait normalement dû recevoir trois doses respectivement à 2, 4 et 6 mois. Le quatrième cas était un enfant sans facteur de risque et âgé de 1 an et un jour et qui avait reçu tel que recommandé au Québec une première dose de VPC-7 à 2 mois et une seconde dose à 4 mois. Il s'agissait d'une méningite causée par une souche de sérotype 19F qui a guéri sans séquelle apparente. Dans cette étude, aucun cas d'IIP causé par une souche vaccinale n'a été documenté chez des individus ayant reçu trois ou quatre doses de vaccin.

Les estimés d'efficacité vaccinale en fonction du nombre de doses figurent au tableau 12. En ajustant les taux pour l'âge lors de la maladie et pour l'année de survenue de la maladie, la protection conférée par une dose ou plus s'établit à 85 % (IC95 % : 64 % à 94 %) contre 89 % sans ajustement. Si l'on exclut de l'analyse les cas d'IIP causés par des souches de sérotype 19A apparenté au 19F qui figure dans la composition du VPC-7, l'efficacité vaccinale d'une dose ou plus s'établit à 93 % (IC95 % : 82 % à 98 %).

**Tableau 12 Taux d'efficacité vaccinale en fonction du nombre de doses de vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7)**

Nombre de doses	Cas causés par les serotypes figurant dans le PCV-7	Cas causés par d'autres sérotypes	Efficacité vaccinale	Intervalle de confiance à 95 %
0	53	18	Référence	
1	12	9	55%	-44 % à 85 %
2	4	20	93%	75 % à 98 %
3	0	18	100%	91 % à 100 %
4	0	4	100%	42 % à 100 %
1 ou plus	16	51	89%	75 % à 95 %
2 ou plus	4	42	97%	89 % à 99 %
3 ou plus	0	22	100%	93 % à 100 %

## 6.4 DISCUSSION

Ces résultats préliminaires portant sur une série de 143 cas d'IIP chez des enfants de moins de 5 ans en 2005 et 2006 montrent que l'administration de 2 doses de VPC-7 et plus procure un niveau élevé de protection. Au cours des deux premières années qui ont suivi l'implantation d'un programme de vaccination de routine des enfants à faible risque avec 3 doses de vaccins, nous n'avons identifié qu'un seul cas survenu dans l'intervalle critique qui se situe entre l'administration de la seconde dose à 4 mois et la dose de rappel à 12 mois. Aucun cas n'est survenu chez des enfants ayant reçu trois ou quatre doses de VPC-7. Ces résultats sont congruents avec les observations faites aux États-Unis durant une

période de pénurie dans l'approvisionnement en VPC-7, alors que des recommandations étaient émises pour réduire le nombre de doses<sup>[44-46]</sup>. En utilisant un devis cas-témoin classique, une protection de 73 % (IC95 % : 43 % à 87 %) a été constatée à la suite de l'administration d'une seule dose avant l'âge de 7 mois, une protection de 96 % (IC95 % : 88 % à 99 %) à la suite de l'administration de deux doses avant l'âge de 7 mois et une protection de 98 % (IC95% : 75 % à 100 %) avec un calendrier comportant 2 doses avant 7 mois et une troisième dose entre 12 et 16 mois<sup>[8]</sup>. Dans une autre étude, basée sur la méthode de la cohorte indirecte, une protection de 39 % (IC95 % : -80 % à 79 %) a été observée avec une dose donnée avant 3 mois, alors que la protection était de 71% (IC95 % : 28 % à 88 %) à la suite de l'administration de deux doses avant l'âge de 7 mois sans rappel<sup>[7]</sup>. Pour mémoire, l'efficacité clinique de quatre doses de VPC-7 suivant le calendrier recommandé par le fabricant a été de 97 % (IC95 % : 83 % à 100 %) dans l'essai randomisé aux États-Unis avec un suivi d'environ 3 ans<sup>[4]</sup>.

Au Québec, la notification des cas d'IIP se fait par les cliniciens mais surtout par les laboratoires des hôpitaux qui ont mis en place des procédures administratives concernant l'ensemble des maladies à déclaration obligatoire. Pour les années 2005-2006, 192 cas d'IIP chez des enfants de moins de 5 ans résidant au Québec ont été consignés dans le registre des maladies à déclaration obligatoire. En croisant cette source avec la liste des souches identifiées par le LSPQ, il manquait 9 cas au maximum. Dans notre étude, nous avons obtenu la participation de 141 familles sur un potentiel de 201 durant ces deux années, soit 70 %. L'interprétation de nos résultats doit donc se faire avec prudence car l'histoire vaccinale des personnes non rejointes n'est pas connue. La méthode qui a été utilisée pour estimer l'efficacité du VPC-7 est basée sur l'hypothèse que le risque d'infection invasive par des souches de sérotype non inclus dans le VPC-7 est indépendant du statut vaccinal. Dans l'étude de Whitney et coll. (2006), une protection vaccinale de l'ordre de 76 % (IC95 % : 39 % à 90 %) avait été observée pour le sérotype 6A et de 26 % (IC95 % : -45 % à 62 %) pour le sérotype 19A qui sont apparentés aux sérotypes 6B et 19F qui figurent dans le VPC-7. Nous n'avons pas retrouvé de sérotype 6A dans notre étude mais bien du sérotype 19A. En excluant les cas de ce dernier sérotype, l'estimé d'efficacité (une dose ou plus) augmente de 89 % à 93 %, ce qui confirme l'existence d'une certaine protection croisée. Aux États-Unis, un phénomène de remplacement a été constaté avec une augmentation de l'incidence de certains sérotypes ne figurant pas dans le VPC-7<sup>[33]</sup>. Si le remplacement se produit préférentiellement chez les enfants vaccinés, l'estimé d'efficacité vaccinale est alors biaisé. Un tel biais ne peut se produire lorsque le groupe témoin est constitué de personnes qui ne sont pas atteintes d'une IIP. Dans nos analyses ultérieures, il est prévu de comparer les résultats générés par les deux modes de comparaison. Par contre, le choix de malades comme témoins a l'avantage de contrôler les facteurs de confusion potentiels qui sont associés, à la fois, à la probabilité d'être vacciné et au risque de maladie.

## 7 CONCLUSION

Dès sa première année d'implantation, le programme de vaccination contre le pneumocoque conjugué a rejoint une proportion très élevée de la population des jeunes enfants au Québec. Un rattrapage a également permis de vacciner des enfants plus âgés. Ces hauts niveaux de couverture vaccinale rassurent quant à l'acceptabilité par les parents de ce programme de vaccination et quant à la réduction attendue des infections pneumococques chez le jeune enfant. En 2005 et 2006, les taux de cas déclarés dans MADO ont beaucoup diminué, la baisse étant particulièrement visible chez les 6 à 23 mois. Les résultats de la surveillance renforcée prospective conduite en laboratoire ces deux dernières années démontrent une diminution du nombre d'infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants et une augmentation de la proportion des sérotypes non vaccinaux. Dans le rapport du Comité d'immunisation du Québec, on estimait qu'un programme de vaccination à trois doses aurait le même impact qu'un programme à 4 doses et les simulations montraient que 4 doses réduiraient de 78,1 % le nombre de tous les cas d'infections invasives à pneumocoques alors que 3 doses en préviendraient 77,8 %. Les résultats actuels confirment l'exactitude de ces prévisions. Les hospitalisations pour les diagnostics d'IIP les plus fréquents, soit les pneumonies et les bactériémies, ont baissé significativement. Alors que les hospitalisations augmentaient graduellement, la tendance a été freinée vers la fin de 2003, puis renversée pour permettre, en 2005, une diminution de 65 % des hospitalisations pour IIP. L'efficacité vaccinale de 2 doses est très élevée et aucun cas n'a été déclaré après l'administration de 3 ou 4 doses de VPC-7.

Les données de MADO, du LSPQ et de la base MED-ÉCHO montrent donc toutes une diminution des IIP. Cette diminution des IIP pourrait plausiblement être attribuable au VPC-7, la couverture vaccinale étant déjà élevée et le monitoring des échecs vaccinaux révélant une très bonne efficacité du VPC-7 contre les sérotypes vaccinaux, les sérotypes les plus fréquents avant l'arrivée du vaccin conjugué.

Toutefois, il sera important de poursuivre et pousser la surveillance de ces sources de données afin de bien quantifier l'impact du programme sur les IIP. La surveillance continue en laboratoire permet l'étude des sérotypes et leur analyse en fonction des programmes de vaccination ainsi que l'étude des profils de résistance nécessaires à l'élaboration de guides thérapeutiques. En effet, l'émergence de sérotypes non vaccinaux et leur résistance croissante aux antibiotiques ont été observées ailleurs et pourraient très bien survenir au Québec. L'impact du VPC-7 sur les IIP dans les autres segments de la population sera aussi très intéressant à étudier. Il faudra également expliquer le début dès 2003-2004 de la baisse des hospitalisations pour IIP, en étudiant les programmes et la couverture vaccinale avant le programme universel. L'analyse prospective des hospitalisations sera cependant compliquée par le changement de classification des maladies dans le système MED-ÉCHO. Il sera également nécessaire d'analyser la protection vaccinale en fonction du délai depuis l'administration du vaccin, ce qui n'est pas encore possible à l'heure actuelle, faute de recul. La protection croisée contre les sérotypes apparentés à ceux inclus dans le VPC-7 sera également étudiée. Finalement, il est prévu d'évaluer la protection additionnelle possiblement conférée par une vaccination contre l'influenza.



## RÉFÉRENCES

- 1 Morrow A DWP, Petit G, Guay M, Erickson LJ. . The burden of pneumococcal disease in the Canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* à paraître.
- 2 Jette LP, Delage G, Ringuette L, Allard R, De Wals P, Lamothe F, et al. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotype distribution, Antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics. *J Clin Microbiol.* 2001 Feb;39(2):733-7.
- 3 CCNI. Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque. *RMTC.* 2002;28(DCC-2):1-32.
- 4 Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(3):187-95.
- 5 Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 September;21(9):810-5.
- 6 Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med.* 2001;344(6):403-9.
- 7 Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO, Jr., Pelton SI. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine.* 2006 Mar 24;24(14):2514-20.
- 8 Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet.* 2006 Oct 28;368(9546):1495-502.
- 9 MSSS. Protocole d'immunisation du Québec. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. 2004  
<http://206.167.52.1/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c52568fd0061480d/a61341010d1b912885256e82006cc1bc?OpenDocument>.
- 10 Guay M, de Wals, P., Jetté, L., Lemire, Y., Proulx, J.-F. et B. Tapiero. Utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2003 avril.

- 11 Comité sur l'immunisation du Québec. Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2005 janvier.
- 12 CCNI. Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2004-2005. RMTC. 2004;30(DCC-3):1-32.
- 13 Jetté L. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2006. Québec: Institut national de santé publique du Québec.
- 14 Jetté L. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2005. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2006 juin.
- 15 Austrian R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. Mt Sinai J Med. 1976 Nov-Dec;43(6):699-709.
- 16 Facklam RR WJ. *Streptococcus* related catalase-negative gram-positive cocci. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM 1991:238-57.
- 17 Clinical and Laboratory Standards Institute, ed. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard; Seventh Edition 2006.
- 18 Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement 2007.
- 19 Farrell DJ, Jenkins SG, Brown SD, Patel M, Lavin BS, Klugman KP. Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with *erm*(B) and *mef*(A) resistance. Emerg Infect Dis. 2005 Jun;11(6):851-8.
- 20 Klugman KP, Lonks JR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. Emerg Infect Dis. 2005 Jun;11(6):802-7.
- 21 Hoban DJ, Wierzbowski AK, Nichol K, Zhanel GG. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 1998-1999: prevalence of *mef*(A) and *erm*(B) and susceptibilities to ketolides. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Jul;45(7):2147-50.
- 22 Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Jr., Wedel S, Boxrud DJ, Gonzalez AL, et al. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. J Clin Microbiol. 2006 Mar;44(3):999-1017.
- 23 CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States 1998-2003. MMWR. 2005 Sept. 6;54(36):893-7.

- 24 Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenamin J, Mitchell TJ, Edwards GF. Potential impact of conjugate vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease among children in Scotland. *J Clin Microbiol.* 2006 Apr;44(4):1224-8.
- 25 Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *Jama.* 2007 Apr 25;297(16):1784-92.
- 26 Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med.* 2003 May 1;348(18):1737-46.
- 27 MSSS. Protocole d'immunisation du Québec. Ministère de la Santé et des Services Sociaux. 2005  
<http://206.167.52.1/fr/document/publication.nsf/4b1768b3f849519c52568fd0061480d/a61341010d1b912885256e82006cc1bc?OpenDocument>.
- 28 Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenamin J, Mitchell TJ, Edwards GF. Pneumococci causing invasive disease in children prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Scotland. *J Med Microbiol.* 2006 Aug;55(Pt 8):1079-84.
- 29 Garcia S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. *Rev Panam Salud Publica.* 2006 May;19(5):340-8.
- 30 Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis.* 2005 Dec 1;192(11):1988-95.
- 31 Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, Patil SM, McGowan KL. Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2006 Apr 1;42(7):907-14.
- 32 Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, Diggle L, Gupta S, Maiden MC, et al. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J Infect Dis.* 2006 Sep 1;194(5):682-8.
- 33 Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO, Jr. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Apr;25(4):301-5.
- 34 Chen YY, Yao SM, Chou CY, Chang YC, Shen PW, Huang CT, et al. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan, 2002-2003. *J Med Microbiol.* 2006 Aug;55(Pt 8):1109-14.

- 35 Scheifele D, Halperin S, Pelletier L, Talbot J, Members of the Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program AI. Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies. *Clin Infect Dis*. 2000 July;31(1):58-64.
- 36 Clarke SC. Control of pneumococcal disease in the United Kingdom--the start of a new era. *J Med Microbiol*. 2006 Aug;55(Pt 8):975-80.
- 37 Lapointe C. *Séries chronologiques en santé publique – Initiation à la modélisation ARIMA*. Québec 1998.
- 38 SAS Institute Inc. *9.1 User's Guide – SAS/ETS*. Cary 2004.
- 39 McClure C, Ford, MW, Wilson, JB, Aramini, JJ. Pneumococcal conjugate vaccination in Canadian infants and children younger than five years of age: Recommendations and expected benefits. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2006;17(1):19-26.
- 40 McIntosh EDG. How many episodes of hospital care might be prevented by widespread uptake of pneumococcal conjugate vaccine? *Arch Dis Child*. 2003;88:859-61.
- 41 Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.
- 42 Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-9.
- 43 Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med*. 1980 Sep 4;303(10):549-52.
- 44 CDC. Notice to Readers: Updated Recommendations on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine in a Setting of Vaccine Shortage — Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2001 Dec. 21;50(50):1140-2.
- 45 CDC. Notice to Readers: Decreased Availability of Pneumococcal Conjugate Vaccine. *MMWR*. 2001 Sept. 14;50(36):783-4.
- 46 CDC. Notice to Readers: Updated Recommendations on the Use of Pneumococcal Conjugate Vaccine: Suspension of Recommendation for Third and Fourth Dose. *MMWR*. 2004 March 5;53(8):783-4.



