HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RAPPORT

Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques

Place des vaccins à haute valence PREVENAR 20 chez les nourrissons, les enfants et les adultes, et CAPVAXIVE chez les adultes

Adopté par le Collège le 23 juillet 2026

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle de transmission de la colonisation à *S. pneumoniae* au sein de la classe d'âge (I). Les individus peuvent être non colonisés (S), colonisés par la souche K (CK), ou dans un état d'immunité transitoire après leur décolonisation (RK). Les individus colonisés peuvent développer des infections invasives. 32

Figure 2. Regroupement des sérotypes dans les différents groupes selon leur inclusion dans les différents vaccins et leurs caractéristiques d'invasivité et de transmissibilité 33

Figure 3. Liste des différents scénarios de vaccination évalués avec le modèle. Le scénario 0 est le scénario de référence. 37

Figure 4. Patients atteints d'affections immunosuppressives (en orange) et des pathologies sous-jacentes ou des comorbidités (en bleu) et qui sont exposés au risque de maladie pneumococcique en France en 2020, sur une population totale de 7 336 769 patients. Les patients pouvaient être classés dans les deux catégories, de sorte que le nombre total de patients atteints d'une comorbidité et de ceux atteints d'une affection immunosuppressive dépassait le nombre total de patients (Source : Wyplosz *et al.*, 2025 (34)). 56

Figure 5. Évolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques par année selon l'âge, et évolution de la couverture vaccinale 3 doses (CV) à l'âge de 24 mois, France hexagonale, 2001 à 2023 (83). 69

Figure 6. Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques (pour 100 000 habitants) selon l'âge entre 2014 et 2024 (82). 70

Figure 7. Sérotypes de pneumocoques présents dans tous les vaccins antipneumococciques recommandés dans la stratégie française de vaccination antipneumococcique. 72

Figure 8. Principaux sérotypes isolés en France dans les infections invasives à pneumocoques de l'enfant et l'adulte par an, et les couvertures sérotypiques des vaccins recommandés. 73

Figure 9. Principaux sérotypes isolés en France dans les infections invasives à pneumocoques de l'adulte par an, et les couvertures sérotypiques des vaccins VPC20 et VPC21. 75

Figure 10. Proportion de sérotypes des vaccins VPC20 et VPC21 détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des adultes en France en 2024 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2026 (107). 76

Figure 11. Proportion de sérotypes des vaccins VPC13, VPC15, VPC20 et VPP23 détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des enfants en France en 2023 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2026 (107). 77

Figure 12. Principaux sérotypes isolés en France dans les infections invasives à pneumocoques de l'enfant (0 à 15 ans) par an, et les couvertures sérotypiques des vaccins PREVENAR 13 (VPC13), VAXNEUVANCE (VPC15), PREVENAR 20 (VPC20) et PNEUMOVAX (VPP23). 78

Figure 13. Nombre des cas d'IIP rapportés en France chez les nourrissons, les enfants et les adolescents et les adultes dus à des sérotypes inclus dans VPC13, VPC15, VPC20 et VPC21 en 2024 (107). 79

Figure 14. Taux de portage pneumococcique chez les nourrissons atteints d'otite moyenne aiguë en France de 2001 à 2022, tel que rapporté par le réseau ACTIV. 87

Figure 15. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC20 chez les nourrissons. 96

Figure 16. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC20 chez les enfants et les adolescents. 97

Figure 17. Résultat de l'évaluation ROB 2 pour le biais dans les études cliniques. 99

Figure 18. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC21 chez les adultes de 18 ans et plus 129

Figure 19. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC21 chez les adultes de 50 ans et plus 130

Figure 20. Validation du modèle en portage, par groupe de sérotypes. 146

Figure 21. Validation du modèle en portage, par sérotype. 148

Figure 22. Validation du modèle en infections, par groupe de sérotypes et par âge. 149

Figure 23. Projections de l'évolution du nombre de cas d'IIP pour 100 000 habitants selon différents scénarios vaccinaux et groupes d'âge. 151

Figure 24. Nombre de cas d'IIP annuels évités pour 100 000 habitants selon différents scénarios vaccinaux et groupes d'âge. 153

Figure 25. Nombre total cumulé de cas d'IIP évités selon différents scénarios vaccinaux et groupes d'âge. 155

Figure 26. Projection du nombre total cumulé de cas d'IIP à 5 ans dans la population française selon l'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte. 158

Figure 27. Projection du nombre total cumulé de cas d'IIP à 5 ans chez les nourrissons (< 2 ans) selon l'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte. 159

Figure 28. Projection du nombre cumulé total de méningites évitées chez les nourrissons (< 2 ans) sur une période de 5 ans après les modifications des recommandations. 160

Figure 29. Impact économique cumulé à 5 ans des différents scénarios vaccinaux par rapport au scénario de référence, sur l'ensemble de la population, tous âges confondus (analyse probabiliste sur 5 000 simulations). 174

Figure 30. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse principale et dispersion des 5 000 simulations. 177

Figure 31. Courbe d'acceptabilité coût-utilité présentant, pour chaque seuil de disposition à payer, la proportion des 5 000 simulations pour lesquelles chaque scénario est optimale (présente le bénéfice monétaire net le plus élevé). 180

Figure 32. Analyse de sensibilité de la courbe d'acceptabilité coût-utilité suivant le seuil de disposition à payer, pour différentes valeurs des paramètres les plus influents 181

Figure 33. Evolution du nombre de doses administrées pour toute la population, tous vaccins confondus. 391

Figure 34. Evolution de la couverture vaccinale dans la population française. 392

Figure 35. Analyse de sensibilité univariée des paramètres du modèle économique sur le coût total, pour chaque scénario de vaccination. 406

Figure 36. Analyse de sensibilité univariée des paramètres du modèle économique sur les QALY perdues, pour chaque scénario de vaccination. 407

Figure 37. Analyse de sensibilité univariée des paramètres du modèle économique sur le nombre de décès, pour chaque scénario de vaccination. 408

Figure 38. Analyse de sensibilité de la courbe d'acceptabilité coût utilité suivant le seuil de disposition à payer, pour différentes valeurs des paramètres les plus influents. 409

Figure 39. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse de sensibilité supposant une réduction du prix unitaire du VPC20 de 10 euros par dose. Les Δ QALY et les Δ coûts sont calculés par rapport au scénario de référence (S0a). 410

Figure 40. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse de sensibilité supposant une réduction du prix unitaire du VPC20 de 20 euros par dose. Les Δ QALY et les Δ coûts sont calculés par rapport au scénario de référence (S0a). 411

Figure 41. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse secondaire. 420

Figure 42. Courbe d'acceptabilité coût-efficacité présentant, pour chaque seuil de disposition à payer, la proportion des 5 000 simulations pour lesquelles chaque scénario est optimale (présente le bénéfice monétaire le plus élevé). Seuls les scénarios optimaux dans au moins une simulation sont représentés. 421

Table des tableaux

Tableau 1. Résumé des recommandations de la HAS concernant la vaccination contre les infections à pneumocoques. 23

Tableau 2. Liste des paramètres du modèle. 35

Tableau 3. Paramètres d'entrée du modèle, valeurs retenues et sources. 39

Tableau 4. Liste des hypothèses ou sources de données testées en analyse de sensibilité ..42

Tableau 5. Posologie du vaccin VPC20 (population générale) (2). 46

Tableau 6. Posologie du vaccin VPC20 (cas particuliers) (2). 46

Tableau 7. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage, VPC20 (2). 47

Tableau 8. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage, VPC21 (6). 49

Tableau 9. Comparaison de la composition des vaccins conjugués VPC13, VPC15, VPC20 et VPC21. 51

Tableau 10. Revue non exhaustive des recommandations de vaccination contre les infections à pneumocoques chez les nourrissons à l'étranger (analyse réalisée en juin 2026). 58

Tableau 11. Revue non exhaustive des recommandations de vaccination contre les infections à pneumocoques avec le VPC20 ou le VPC21 chez les adultes à l'étranger (analyse réalisée en mai 2026). 62

Tableau 12. Liste des pathologies ou comorbidités permettant de déterminer l'éligibilité d'un enfant à la vaccination antipneumococcique dans 63 pays, selon Daigle *et al.*, 2025 (77) 64

Tableau 13. Liste des pathologies ou comorbidités identifiées à partir de 45 études observationnelles menées dans 14 pays et le risque des IIP par rapport à la population générale, selon Ditzel *et al.*, 2025 (78).....65

Tableau 14. L'effet de cohorte d'âge.....85

Tableau 15. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC20. ...94

Tableau 16. Résumé des preuves pour les critères d'intérêt.....100

Tableau 17. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques chez les nourrissons. 110

Tableau 18. Événements indésirables graves (EIG) - B7471014. 116

Tableau 19. Schémas vaccinaux (Calendrier vaccinal 2025 en noir ; Proposition d'actualisation de la stratégie vaccinale : avis d'experts en bleu) 123

Tableau 20. Efficacité pondérée non ajustée du vaccin VPC20 contre les infections invasives à pneumocoques (IIP), la pneumonie pneumococcique (PP), la pneumonie toutes causes confondues (PTCC) et les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) chez des adultes de 65 ans et plus.....124

Tableau 21. Résumé de la sécurité des vaccins antipneumococciques. 133

Tableau 22. Tableau des études comparatives VPC15 versus VPC20. 135

Tableau 23. Risque relatif (RR) de colonisation par les sérotypes pneumococciques du VPC7 et les 6 sérotypes supplémentaires du VPC13, en comparant le VPC20 au VPC13. 140

Tableau 24. Impact sanitaire cumulé à 5 ans des différents scénarios vaccinaux par rapport au scénario de référence (S0a), tous âges confondus. Ces chiffres correspondent à la moyenne de 50 simulations, et les intervalles d'incertitude à 50 % aux quantiles 25 %/75 %. 172

Tableau 25. Coût moyen et nombre moyen de QALY perdus, analyse de la dominance (analyse probabiliste sur 5 000 simulations) et Ratio différentiel Coût-résultat (rapport des moyennes). 175

Tableau 26. Niveaux d'accord aux recommandations des 35 organismes contributeurs, par population cible.....191

Tableau 27. Résumé des recommandations de la HAS concernant la vaccination contre les infections à pneumocoques. 218

Tableau 28. Liste des vaccins antipneumococciques recommandés en France pour n'importe quel groupe d'âge. 255

Tableau 29. Couverture sérotypique des vaccins VPC13, VPC15, VPC20, VPC21 et VPP23. 257

Tableau 30. AMM pour l'administration du vaccin VPC20. 259

Tableau 31. AMM pour l'administration du vaccin VPC21. 260

Tableau 32. Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude.....263

Tableau 33. Liste des vaccins administrés concomitamment avec le VPC20 chez les enfants. 269

Tableau 34. Motifs de désistement des études avec le vaccin VPC20. 270

Tableau 35. NSTI du vaccin VPC20 chez les nourrissons et les enfants.....272

Tableau 36. NSTI du vaccin VPC21 chez les adultes. 280
Tableau 37. Les participants à l'essai clinique B7471011. 287
Tableau 38. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471011. 287
Tableau 39. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques un mois après la 3ème dose, essai clinique B7471011. 288
Tableau 40. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques un mois après la 4ème dose, essai clinique B7471011. 288
Tableau 41. Les participants à l'essai clinique B7471003. 290
Tableau 42. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471003. 291
Tableau 43. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies de MGC IgG antipneumococciques un mois après la 3ème dose, essai clinique B7471003. 292
Tableau 44. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies MGC IgG antipneumococciques un mois après la 4ème dose, essai clinique B7471003. 292
Tableau 45. Pourcentages de sujets atteignant le niveau prédéfini pour la diphtérie et la coqueluche ; 1 mois après la dose 3 ; Population évaluée pour l'immunogénicité, essai clinique B7471003. 293
Tableau 46. Les participants à l'essai clinique B7471013. 294
Tableau 47. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471013. 295
Tableau 48. Les participants à l'essai clinique B7471012. 297
Tableau 49. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471012. 298
Tableau 50. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies de MGC IgG antipneumococciques un mois après dose 2, essai clinique B7471012. 300
Tableau 51. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies de MGC IgG antipneumococciques un mois après dose 3, essai clinique B7471012. 300
Tableau 52. Taux moyens géométriques d'IgG anti-pneumococciques un mois après la dernière dose de primovaccination 303
Tableau 53. Taux moyens géométriques d'IgG anti-pneumococciques un mois après la dose de rappel. 305
Tableau 54. Les participants à l'essai clinique B7471016. 308
Tableau 55. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471016. 308
Tableau 56. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques pour les sérotypes vaccinaux (VPC20 [SC] – VPC13 [SC]) – 1 mois après la dose 3, essai clinique B7471016. 309

Tableau 57. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques pour les sérotypes vaccinaux (VPC20 [IM] – VPC20 [SC]) – 1 mois après la dose 4, essai clinique B7471016. 310

Tableau 58. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471027. 312

Tableau 59. Les participants à l'essai clinique B7471027. 313

Tableau 60. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies MGC IgG antipneumococciques un mois après la dernière vaccination, essai clinique B7471027. 314

Tableau 61. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471014. 316

Tableau 62. Les participants à l'essai clinique B7471014. 317

Tableau 63. Moment de l'administration de la dernière dose de VPC13 ou VPC7 – Tous les participants vaccinés. 317

Tableau 64. Nombre (%) de participants âgés de 15 à <24 mois avec des niveaux prédéfinis de concentrations d'IgG pneumococciques pour les sérotypes du VPC13 – 1 mois après la vaccination, essai clinique B7471014. 318

Tableau 65. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies MGC IgG antipneumococciques avant et 1 mois après la vaccination, essai clinique B7471014. 318

Tableau 66. Effets indésirables observés lors des études cliniques portant sur VPC20. 321

Tableau 67. Résumé des évènements indésirables (EI), essai clinique B7471012. 325

Tableau 68. Comparaison statistique des résultats immunogéniques. 327

Tableau 69. La liste de contrôle CHEERS pour les évaluations économiques 328

Tableau 70. Caractéristiques des analyses des modélisations épidémiologiques. 332

Tableau 71. Caractéristiques des analyses des modélisations économiques. 364

Tableau 72. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Embase et Medline. 377

Tableau 73. Synthèse des données d'exclusion et de sélection de la recherche documentaire. 385

Tableau 74. Immunité croisée entre les sérotypes. 387

Tableau 75. Evolution de la couverture vaccinale du nourrisson par année, de 2001 à 2025. 388

Tableau 76. Evolution de la couverture vaccinale chez l'adulte de 60 ans et plus par année, de 2001 à 2025. 389

Tableau 77. Rapport coût-utilité à 5 ans des différents scénarios de vaccination à travers deux analyses de sensibilité sur les paramètres de coût d'hospitalisation et de coût des séquelles. 393

Tableau 78. Rapport coût-utilité à 5 ans des différents scénarios de vaccination à travers deux analyses de sensibilité sur les paramètres du taux d'actualisation et du prix unitaire par dose du vaccin VPC20. 396

Tableau 79. Rapport coût-utilité des différents scénarios vaccinaux à travers deux analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle épidémiologique. 401
Tableau 80. Coût moyen des cas de méningite. 412
Tableau 81. Coût moyen d'une bactériémie. 413
Tableau 82. Coûts des consultations médicales. 413
Tableau 83. La fréquence des séquelles chez les cas et chez les contrôles. 413
Tableau 84. Coût annuel des séquelles. 414
Tableau 85. Regroupement des séquelles en trois catégories, ainsi que des classes d'âge en deux catégories, à partir de l'étude de Weil-Olivier *et al.*, 2022 (223). 415
Tableau 86. Décrément d'utilité moyen par séquelle 415
Tableau 87. Le poids de certaines séquelles dans l'estimation du décrément de l'utilité liée aux séquelles chez les enfants. 415
Tableau 88. Le poids de certaines séquelles dans l'estimation du décrément de l'utilité liée aux séquelles chez les adultes. 416
Tableau 89. Moyenne QALY décrément 416
Tableau 90. Moyenne QALY décrément, distributions Beta 416
Tableau 91. Rapport coût-efficacité à 5 ans des différents scénarios vaccinaux dans deux analyses de sensibilité sur les paramètres de coût d'hospitalisation et de coût des séquelles. 422
Tableau 92. Rapport coût-efficacité à 5 ans des différents scénarios de vaccination dans deux analyses de sensibilité sur les paramètres du taux d'actualisation et du prix du vaccin VPC20. 423
Tableau 93. Rapport coût-efficacité des différents scénarios vaccinaux dans deux analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle épidémiologique. 426
Tableau 94. Sources de données pour l'analyse de sensibilité probabiliste. 430
Tableau 95. Coûts des hospitalisations (distribution Gamma). 432
Tableau 96. Tarifs des consultations (distribution Gamma). 433
Tableau 97. Coût des séquelles (distribution Gamma). 433
Tableau 98. Décrément d'utilité (distribution Beta). 434
Tableau 99. Probabilité de séquelle (distribution Beta). 434
Tableau 100. Proportion des IIP qui sont des cas de méningite et de bactériémie (distribution Beta). 435
Tableau 101. Pourcentage de létalité (distribution Beta). 435

Descriptif de la publication

Titre	**Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques** Place des vaccins à haute valence PREVENAR 20 chez les nourrissons, les enfants et les adultes, et CAPVAXIVE chez les adultes
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Évaluer la place du vaccin conjugué 20-valent contre le pneumocoque **PREVENAR 20 (VPC20)** dans la stratégie de vaccination contre le pneumocoque chez l'enfant, et réévaluer la stratégie de vaccination contre le pneumocoque chez l'adulte avec le vaccin **PREVENAR 20 (VPC20)** et le vaccin conjugué 21-valent contre le pneumocoque **CAPVAXIVE (VPC21)**.
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Autosaisine
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Équipe projet	Maria PINI, Dominic THORRINGTON, Roland ANDRIANASOLO, Jean-Charles LAFARGE, Andrea LASSERRE (SESPEV, HAS) ; Ahcène ZEHNATI, Salah GHABRI, Fabienne MIDY (SEE, HAS) ; Sylvie LASCOLS, Marina RENNESSON (SDV, HAS) ; Catherine BISQUAY, Moussa LAANANI (SNDS, DIR_MD) ; Maryse KARRER, Mathilde BRUNEAU (DCIEU_SEU) ; Cécile DE PIZZOL (DCIEU_SCI, HAS) ; Aurélie MAURIN, Laura TEMIME, Lulla OPATOWSKI, David SMITH, Lina CRISTANCHO-FARJARDO, Paolo BOSETTI, Simon CAUCHEMEZ (Institut Pasteur)
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse la HAS a également pris en compte la base «Transparence-Santé» qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liants aux acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations figurant dans la base «Transparence-Santé» ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des experts au groupe de travail.
Validation	Version du 23 juillet 2026
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juillet 2026 – ISBN : 978-2-11-179637-9

Sommaire

Synthèse 12

1. Introduction 25

2. Méthodes 27

2.1. Étapes d'élaboration des recommandations 27

2.2. Objectifs de l'évaluation 27

2.3. Questions d'évaluation 28

2.4. Revue de la littérature 30

2.5. Modélisation mathématique 31

2.6. Composition qualitative des groupes 44

3. Informations générales sur les deux vaccins et la stratégie de vaccination actuelle 45

3.1. Le vaccin VPC20 45

3.2. Le vaccin VPC21 48

3.3. Composition des vaccins conjugués 50

3.4. La stratégie de vaccination actuelle 52

4. Résultats 68

4.1. Problématique de santé 68

4.2. Les bénéfices et les risques de l'intervention 92

4.3. Autres études publiées dans la littérature, y compris la littérature grise 133

4.4. Données non disponibles 145

4.5. Résultats de la modélisation épidémiologique 146

5. Valeurs et préférence de la population cible 162

5.1. Vaccination pneumococcique en population pédiatrique 162

5.2. Acceptabilité d'une dose supplémentaire dans le schéma vaccinal pour les nourrissons contre les infections à pneumocoques 162

5.3. Vaccination pneumococcique en population adulte 165

6. Utilisation et coûts des soins de santé 167

6.1. La littérature sur l'impact économique des stratégies de vaccination chez les nourrissons 167

6.2. La littérature sur l'impact économique des stratégies de vaccination chez les adultes 168

6.3. Résultats de la modélisation économique 170

6.4. Contextualisation de la modélisation mathématique à la lumière des données disponibles dans la littérature 184

7. Éthique 187

8. Faisabilité 189

9. Acceptabilité du projet de recommandation par les parties prenantes 191

9.1. Consultation publique 191

9.2. Discussion 193

10. Résumé des données probantes 194

10.1. Critère 1 : La problématique de santé 194

10.2. Critère 2 : Les bénéfices et les risques de l'intervention 195

10.3. Critère 3 : Les valeurs et préférences de la population cible 200

10.4. Critère 4 : Utilisation et coûts des soins de santé 201

10.5. Critère 5 : Éthique 202

10.6. Critère 6 : Faisabilité 203

10.7. Critère 7 : Acceptabilité du projet de recommandation par les parties prenantes 205

11. Recommandations 207

Table des annexes 220

Références bibliographiques 442

Participants 453

Abréviations et acronymes 454

Synthèse

Introduction

Afin de renforcer la protection de la population contre les infections à pneumocoques, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est autosaisie pour réévaluer la stratégie vaccinale pneumococcique dans son ensemble. L'objectif est notamment de définir la place des nouveaux vaccins conjugués à plus haute valence dans cette stratégie : i) PREVENAR 20, vaccin pneumococcique conjugué 20-valent, VPC20, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents et ; ii) la place préférentielle entre PREVENAR 20, VPC20, et CAPVAXIVE, vaccin pneumococcique conjugué 21-valent, VPC21, chez les adultes.

À l'occasion de cette révision, la pertinence d'une recommandation de vaccination contre les infections à pneumocoques pour les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage a été évaluée conjointement à la demande du ministère de la santé.

Dans le cadre de cette évaluation, la HAS a fondé son analyse sur une approche systématique, structurée et transparente, appelée « processus de recommandation fondée sur des preuves » (*Evidence-to-Recommendation*), conforme aux directives de l'OMS de 2022[1], et s'est appuyée sur différents éléments selon les sept critères décisionnels :

La problématique de santé

Les données épidémiologiques des infections à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes en France :

- **L'augmentation du nombre de cas d'infections invasives à pneumocoques (IIP) en progression constante** depuis 2015, dépassant en 2024 les niveaux de la période pré-pandémique COVID-19 (2015 à 2019), avec une surreprésentation de ces cas chez les nourrissons de moins d'un an (26 %) et les adultes de plus de 65 ans (entre 18,7 % et 63,7 %), et une incidence non négligeable (entre 1,8 % et 13,9 %) dans la population en âge de travailler, augmentant avec l'âge ;
- ***Streptococcus pneumoniae* demeure la première cause de pneumonies aiguës communautaires** documentées en France, représentant au moins 60 000 cas annuels, bien que cet impact épidémiologique soit sous-estimé ;
- ***Streptococcus pneumoniae* constitue le deuxième agent pathogène le plus fréquemment identifié en réanimation pédiatrique, depuis 2024**, après *Bordetella pertussis ;*
- **Le pneumocoque représente l'un des principaux agents bactériens identifiés dans les infections pédiatriques non invasives,** otites moyennes aiguës et les pneumonies aiguës bactériennes, où l'on observe une part importante de sérotypes désormais couverts par les nouveaux vaccins à plus large spectre, tels que le VPC20 ;
- La note de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relative au **risque d'infections à pneumocoques chez les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage.**

Les données de couverture vaccinale et sérotypique :

[1] World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance on an adapted evidence to recommendation process for National Immunization Technical Advisory Groups. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/a93402a2-fb21-4dd4-be8d-fe1622480d49/content

– **La couverture vaccinale pédiatrique**, qui dépasse 90 % chez les nourrissons à 24 mois, portée par l'obligation vaccinale, tandis qu'elle reste très insuffisante chez les adultes, estimée à 10 % et 20 % chez les personnes à risque accru IIP et les patients immunodéprimés, respectivement. Aucune donnée de couverture vaccinale n'est actuellement disponible pour les personnes âgées ≥ 65 ans depuis la mise en place des recommandations de 2025 ;
– **La couverture sérotypique** serait élargie par les nouveaux vaccins :
  • Chez les adultes, le VPC21 couvrirait les sérotypes responsables de 83,5 % des IIP, contre 62,3 % pour le VPC20, selon les données du rapport du Centre National de référence des pneumocoques (CNR) 2026[2] ;
  • Chez les enfants, la couverture des IIP par le VPC13 et le VPC15 est désormais très faible (16,2 % et 22,6 %, en 2024), indiquant que les sérotypes vaccinaux sont désormais minoritaires. Plusieurs des sérotypes émergents inclus dans le VPC20 sont associés à des IIP sévères, notamment en réanimation pédiatrique. L'introduction du VPC20 couvrirait 21,5 % de cas non couverts par les vaccins actuels ;
  • Chez les sujets à risque d'infections à pneumocoques (IP) particulièrement vulnérables, notamment les enfants drépanocytaires, la charge des IIP repose majoritairement sur des sérotypes absents du VPC13 et VPC15 mais inclus dans les nouvelles formulations VPC20 (indiqué à partir de l'âge de 6 semaines, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM)) et VPC21 (indiqué à partir de l'âge de 2 ans, AMM) ;

Les caractéristiques cliniques et biologiques des infections à pneumocoques :

– ***Streptococcus pneumoniae* est une bactérie commensale du rhinopharynx**, **avec plus de 100 sérotypes**, identifiés à ce jour selon leur structure antigénique. Elle est responsable de **pathologies invasives**, telles que les méningites, les bactériémies et les pleuropneumonies (pneumonies avec atteinte pleurale) ;
– Le **portage nasopharyngé asymptomatique**, particulièrement prévalent chez le jeune enfant, représente le principal réservoir de transmission interhumaine ;
– **Les vaccins conjugués réduisent significativement le portage dans la population pédiatrique**. Cette diminution du portage contribue à une **immunité de groupe** qui protège indirectement les populations non vaccinées en limitant la circulation communautaire de la bactérie ;
– **Un remplacement sérotypique marqué est observé** dans le portage nasopharyngé documenté chez les enfants en France : les sérotypes initialement ciblés par le vaccin VPC7, puis par le vaccin VPC13, ont été supplantés par **des sérotypes émergents tels que 15B/C, 23B et 11A, majoritairement couverts par les vaccins à plus haute valence VPC20 et VPC21** ;
– **Les IIP entraînent un impact hospitalier important et des séquelles lourdes** (neurologiques chez l'enfant, perte d'autonomie chez les les personnes âgées) ;
– **Les séquelles des méningites pédiatriques** incluent notamment une surdité neurosensorielle irréversible chez 15 à 30 % des enfants survivants, ainsi que des troubles neurocognitifs ou du développement ;
– **La mortalité est significative malgré la vaccination et la prise en charge hospitalière :**
  • **Chez l'enfant, environ 10 % des patients atteints de méningites pneumococciques en meurent**, avec de nombreuses séquelles neurologiques chez ceux qui survivent. La mortalité peut atteindre près de **30 % dans des populations particulières** (par exemple drépanocytose) ;

[2] Centre national de référence pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2026. Année d'exercice 2025. Créteil: CNR pneumocoques; 2026. https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/92-2025-epidemiologie-2024-1/file

- **Chez l'adulte, la mortalité à un an après une hospitalisation pour infection à pneumocoques atteint environ 27 %**, un niveau particulièrement élevé et fréquemment associé à un déclin fonctionnel marqué ainsi qu'à des séquelles neurologiques persistantes ;

– **Un tiers des sérotypes invasifs présentent une sensibilité diminuée au traitement par bêta-lactamines**, tels que l'amoxicilline, avec une résistance particulièrement marquée chez certains sérotypes émergents en France.

L'utilisation et coûts des soins de santé en lien avec les infections à pneumocoques :

– **Le coût annuel des infections à pneumocoques** représente une charge financière majeure pour le système de santé français, avec un coût annuel **dépassant le milliard d'euros**, dont plus de la moitié est imputable à la prise en charge des adultes de 65 ans et plus ;
– **Les coûts directs** sont principalement liés à la fréquence des **hospitalisations prolongées** et au **recours aux unités de soins intensifs**, qui concernent 22 % à 27 % des patients, selon leur niveau de risque élevé d'IIP, l'âge, la présence de certaines comorbidités et/ou une immunodépression sous-jacente ;
– **La phase post-hospitalière** mobilise également des ressources importantes toutes formes confondues (IIP, pneumonies pneumococciques), incluant des suivis médicaux pour 70 % des épisodes ainsi que des soins de rééducation pour plus de la moitié des cas ;
– Bien que la vaccination réduise morbidité et mortalité, **l'impact économique de la maladie reste sous-estimé** (soins à long terme, coûts indirects, notamment la perte d'autonomie chez les personnes âgées et les coûts liés aux affections pédiatriques supportés par les proches).

Les mesures alternatives de prévention et de contrôle :

– **La vaccination demeure la mesure préventive la plus efficace, complétée par des mesures préventives générales d'hygiène respiratoire et des mains**, ainsi que par l'éviction du tabagisme, un facteur de risque majeur de complications pulmonaires ;
– L'existence des **mesures de prévention de portée générale**, pas spécifiquement dédiées à la prévention des infections à pneumocoques, **chez les soudeurs régulièrement exposés aux fumées de soudage et les travailleurs de la métallurgie**.

Les bénéfices et les risques de l'intervention

Les données d'efficacité vaccinale :

– **Aucune donnée clinique d'efficacité vaccinale n'a été rapportée pour le VPC20 chez la population pédiatrique ni pour le VPC21 chez les adultes**, les essais reposant exclusivement sur **l'évaluation immunologique *via* des corrélats de protection sérologiques** pour apprécier la performance vaccinale, conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Données d'immunogénicité :

– **Chez les nourrissons (6 semaines à < 15 mois) :**
  - **Le schéma 3+1, produisant une réponse proche de celle du VPC13, a été retenu par l'Agence européenne des médicaments pour l'immunisation dans cette tranche d'âge.** Cinq essais cliniques ont évalué l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons : quatre selon un

schéma 3+1 (trois doses de primovaccination + une dose de rappel) et un selon un schéma 2+1 (deux doses primovaccination + une dose de rappel). **Dans les essais en schéma 3+1, quatre doses de VPC20 co-administrées avec les vaccins pédiatriques de routine ont induit des réponses immunitaires robustes.** Après la dose de rappel, la non-infériorité du VPC20 a été démontrée pour les 13 sérotypes partagés avec le VPC13. Pour les 7 sérotypes supplémentaires, les réponses immunitaires du VPC20 ont été comparées au plus faible des niveaux de réponse observés avec le VPC13 pour les 13 sérotypes communs et ont également satisfait aux critères de non-infériorité ;

- Les réponses immunogéniques du **schéma 2+1** (étude B7471012) sont globalement comparables à celles du schéma 3+1 à 30 jours après la vaccination complète, mais apparaissent moins favorables à 30 jours après la primovaccination (protection directe). Bien qu'une analyse post-hoc suggère une amélioration de l'immunogénicité avec le schéma 2+1 administré à 3 et 5 mois (M3 M5) par rapport à 2 et 4 mois (M2 M4), les réponses restent inférieures à celles du schéma 3+1 pour 8 sérotypes sur 20 (schéma M3 et M5) et jusqu'à 16 sur 20 (schéma M2 et M4), signifiant une **protection moindre contre ces infections à pneumocoques avant la dose de rappel à 11 mois** (protection indirecte, effet populationnel), par rapport aux trois doses de primovaccination selon le schéma 3+1 autorisé ;
- Au total, 2 833 nourrissons de moins de 15 mois ont reçu au moins une dose de VPC20.

– **Chez les enfants en bas âge (12 à 23 mois) :**
- **L'administration du VPC20 chez les nourrissons de 12 à 23 mois induit une réponse immunitaire robuste**, qu'ils aient été préalablement vaccinés avec le VPC13 ou non, selon les données de l'essai clinique (B7471027, étude de dose de rappel) avec une dose de VPC20 comparée à VPC13.

– **Chez les enfants et adolescents (15 mois à <18 ans) :**
- **Une dose de rattrapage de VPC20 chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans induit une réponse immunitaire robuste**, selon les données de l'essai clinique (B7471014, étude de rattrapage), avec une ou deux doses de VPC20 sans comparateur ;
- Au total, 622 enfants entre 2 et 17 ans ont reçu au moins une dose de VPC20.

– **Chez les adultes à risque d'IP et les adultes de 65 ans et plus :**
- **Une efficacité vaccinale en vie réelle du VPC20** de 25,6 % contre les IIP et de 15,2 % contre les pneumonies toutes causes confondues chez les adultes de 65 ans et plus a été rapportée par une étude de cohorte rétrospective non publiée exploitant les données Medicare aux États-Unis (2022 à 2024) ;

– **Chez les sujets de 65 ans et plus sans comorbidités** (sous-groupe à faible risque), l'efficacité en vie réelle contre les IIP s'élève à 33,8 % ;

– **Aucune donnée de comparaison directe entre le VPC15 et le VPC20 n'a été identifiée** ;

– **À ce jour, il n'existe pas de données concernant la durée de la protection du VPC20 et le VPC21**.

Les données de pharmacovigilance, de sécurité et de tolérance :

– **Chez les nourrissons (6 semaines à < 15 mois) :**
- **Le profil de tolérance et de sécurité du VPC20 est comparable à celui du VPC13** dans les cinq essais cliniques, selon différents schémas d'administration et voies d'injection. Les études ont été menées dans des conditions représentatives de la pratique courante, incluant la co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine. Cependant, elles se sont limitées aux nourrissons en bonne santé. Taux comparables d'effets indésirables (EI) locaux et systémiques,

d'intensité légère à modérée et de résolution rapide. Les EI graves étaient rares et comparables entre les groupes VPC20 et VPC13 et non attribués au vaccin. Aucune maladie chronique nouvellement diagnostiquée (NDCMC) considérée comme liée à la vaccination, ni aucun décès, n'ont été signalés au cours des études.

– **Chez les enfants en bas âge (12 à 23 mois) :**
  - Le profil de sécurité et de tolérance du VPC20, administré en rappel ou en rattrapage, comparable à celui du VPC13 dans les deux essais cliniques.
– **Chez les enfants et adolescents (15 mois à < 18 ans) :**
  - Le profil de sécurité et de tolérance d'une dose de rattrapage de VPC20 est comparable à celui du VPC13 chez les enfants et adolescents. Une dose de VPC20, administrée en rattrapage, présente des EI d'intensité légère à modérée et de résolution rapide, aucun EI grave ni nouveau diagnostic cliniquement significatif liés à la vaccination. Aucun décès rapporté au cours de l'étude.
– **À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant les enfants et adolescents à risque d'IP**, présentant un ou plusieurs critères d'éligibilité à la vaccination pneumococcique en France ;
– **Le suivi de pharmacovigilance des vaccins VPC20 et VPC21 confirme un profil de tolérance conforme aux essais cliniques**, sans identification de signal de sécurité majeur.

Les données sur la co-administration :

– **Chez la population pédiatrique** :
  - La co-administration de plusieurs vaccins est possible, à condition d'utiliser des sites d'injection distincts (cf. Calendrier vaccinal). **VPC20 peut être administré concomitamment (lors de la même séance) avec les vaccins pédiatriques de routine. Cela inclut les vaccins contre :**
    - la diphtérie, le tétanos et la coqueluche,
    - l'hépatite B, et l'hépatite A
    - *Haemophilus influenzae* type b,
    - la poliomyélite (inactivée),
    - la rougeole, les oreillons et la rubéole,
    - la varicelle,
    - le rotavirus,
    - les infections invasives à méningocoques
    - la grippe saisonnière.
– **Chez la population adulte :**
  - **VPC20 peut être co-administré avec** :
    - le vaccin antigrippal inactivé saisonnier,
    - les vaccins à acide ribonucléique messager (ARNm) et non-ARNm contre la COVID-19 disponibles,
    - en utilisant des sites d'injection différents.
  - **VPC21 peut être co-administré avec** :
    - le vaccin antigrippal quadrivalent.

Les données d'interchangeabilité avec d'autres vaccins antipneumococciques :

– **Aucune donnée n'a été identifiée concernant l'interchangeabilité des vaccins pneumococciques ;**

– Un seul essai chez les enfants de 15 mois à moins de 5 ans, ainsi que les enfants de 5 ans à moins de 18 ans (n = 831), qui ont commencé un programme de vaccination avec VPC13 peuvent le poursuivre avec VPC20, conformément au calendrier vaccinal en vigueur.

Populations particulières :

– **Aucune donnée n'a été identifiée pour VPC20 chez les enfants à risque ;**
– Le VPC20 présente un profil de sécurité et tolérance comparable à celui de VPC13 chez les nourrissons prématurés tardifs (n = 77 exposés à VPC20 en schéma 3+1, étude B7471013) ;
– Aucune donnée spécifique concernant les travailleurs de la métallurgie et expositions professionnelles (fumées de soudage) n'a été identifiée.

Les résultats de la modélisation épidémiologique dynamique développée par l'Institut Pasteur, fondée sur des données historiques nationales (portage, IIP) couvrant plus de 20 ans, évaluant douze scénarios de vaccination à des horizons temporels entre 3 et 10 ans, et s'appuyant sur un regroupement des sérotypes propre au contexte français ainsi que sur des hypothèses de travail validées avec les experts français reconnus à l'échelle internationale :

– **Pour la population générale, pour une durée de la simulation des IIP de cinq ans, le scénario le plus favorable est celui combinant VPC20 préférentiel chez l'enfant et VPC21 préférentiel chez l'adulte**, permettant la plus forte réduction cumulée des cas d'IIP dans le temps ;
– **Chez les nourrissons, le passage au VPC20** est systématiquement le scénario le plus efficace, indépendamment de l'évolution de la couverture vaccinale adulte ;
– **Chez les adultes de 65 ans et plus, le passage au VPC21** présente les meilleurs résultats chez l'adulte, quel que soit le scénario vaccinal pédiatrique ;
– Parmi les facteurs influençant l'interprétation des résultats :
  • **Remplacement sérotypique difficile à anticiper**, après l'introduction du VPC20 chez l'enfant, en raison d'une forte variabilité des projections à long terme (de 7 à 10 ans) ;
  • **Scénario théorique « 50 % VPC15 / 50 % VPC20 chez l'enfant »** est peu réaliste en vue des comportements prescripteurs observés lors de l'introduction des précédents vaccins (VPC7, VPC13 et VPC15), qui ont montré une adoption majoritairement préférentielle d'un vaccin à plus haute valence si disponible ;
  • **L'augmentation de la couverture vaccinale adulte (jusqu'à 75 % ou 90 %)** accroît les gains sanitaires attendus, sans modifier la hiérarchie des stratégies.

Les recommandations vaccinales à l'étranger :

– **L'implémentation du vaccin VPC20 chez le nourrisson à l'échelle internationale est variable**. La majorité des pays européens qui recommandent le VPC20 adopte le schéma vaccinal à quatre doses (trois doses en primovaccination et une dose de rappel, 3+1) conformément à l'autorisation de mise sur le marché ;
– **L'usage préférentiel du VPC20 en population pédiatrique générale n'a pas été retenu par certaines instances nationales**, notamment le STIKO en Allemagne ou le Conseil de la santé des Pays-Bas, invoquant des enjeux de faisabilité liés à l'administration d'une dose additionnelle chez les nourrissons (schéma 3+1 selon l'AMM, à la place du schéma 2+1) ou un rapport coût-efficacité défavorable par rapport au VPC15 ;
– **Chez l'adulte**, les stratégies européennes et nord-américaines intègrent désormais les vaccins **VPC20 et VPC21 selon des modalités hétérogènes d'un pays à l'autre :** schémas préférentiels,

séquentiels avec le VPP23 (vaccin polysaccharidique antipneumococcique 23-valent), ou recommandations ciblées par âge et niveaux de risque ;
- **Un consensus international existe sur les comorbidités susceptibles d'augmenter la vulnérabilité aux infections à pneumocoques**. Des divergences subsistent pour certains facteurs (tabagisme, alcoolisme, obésité, trisomie 21), non retenus à ce stade en France après discussion avec les experts ;
- **L'intégration de recommandations vaccinales ciblant spécifiquement les professionnels de la métallurgie et les soudeurs** exposés aux fumées de soudage par plusieurs pays (Royaume-Uni, Allemagne, Irlande, Norvège, Belgique, l'Autriche et le Canada).

Les valeurs et préférences de la population cible

- **Chez les nourrissons, adhésion parentale élevée** à l'obligation vaccinale en faveur de la prévention des formes invasives sévères et de leurs séquelles ;
- Les enquêtes sur l'acceptabilité d'un schéma vaccinal modifié font apparaître des points de vue contrastés selon les populations interrogées :
  - Une forte adhésion de principe à l'élargissement de la protection : Une enquête menée auprès d'environ 2 500 adultes montre que les parents et les professionnels de santé acceptent l'idée d'un schéma renforcé ou de doses supplémentaires si le bénéfice clinique en termes de sérotypes est démontré.
  - De possibles réserves logistiques chez les prescripteurs : Une enquête menée auprès de 250 médecins généralistes souligne que ces derniers craignent qu'une dose supplémentaire (schéma 3+1) ne fragilise l'adhésion des familles sur le long terme et ne nuise à l'achèvement de la vaccination.
  - Les résultats de ces deux études doivent être interprétés avec prudence, au regard de plusieurs limites méthodologiques communes aux deux enquêtes, susceptibles d'en affecter la robustesse et la portée.
- **Chez l'adulte, adhésion insuffisante**, principalement en raison d'un déficit d'information, seuls 29 % des personnes de 65 ans et plus déclarent connaître l'existence de ces vaccins ;
- **L'acceptabilité au sein de la population adulte dépend fortement de la recommandation du médecin traitant**.

Utilisation et coûts des soins de santé

- En termes d'impact sanitaire de la maladie, selon les projections du modèle épidémiologique et les évaluations économiques **sur une durée de la simulation des IIP de cinq ans pour la stratégie vaccinale actuelle** (VPC13 et VPC15 chez l'enfant ; VPC20 et VPC21 chez l'adulte) :
  - Les IIP survenus sur une période de 5 ans entraînent une charge hospitalière élevée, avec **17 426 hospitalisations**, des séjours longs et de nombreuses admissions à des unités spécialisées ou de soins intensifs, particulièrement chez les adultes de 65 ans et plus ;
  - **3 198 patients** concernés par des séquelles post-aiguës, soit près d'un quart des cas hospitalisés ;
- En termes d'impact économique, le coût total sur 5 ans de la prise en charge des IIP et de leurs conséquences, et du schéma actuel de vaccination est estimé à 1,509 milliard d'euros ;
- **Les analyses économiques mettent en évidence que la stratégie actuelle de vaccination en France n'est pas efficiente** :

- Les deux stratégies efficientes au prix actuel des vaccins sont un passage complet au VPC21 chez l'adulte, associé à un passage complet à VPC15 (100 %) chez l'enfant, ou un passage à VPC15 et VPC20 à parts égales (50/50 %). Cette dernière constituant une hypothèse théorique peu plausible en pratique ;
- Par rapport à une stratégie VPC15 à 100 %, l'introduction partielle de VPC20 chez les enfants réduit le nombre des années de vie ajustées sur la qualité (QALY) perdues du fait de la maladie et entraîne un surcoût, ce qui se traduit par un ratio différentiel coût résultat (RDCR) de 145 979 euros par QALY ;
- Dans le cas où le VPC20 remplace le VPC15, le RDCR serait de 305 000 euros/QALY ;

– Ces résultats sont très sensibles au prix du VPC20, dont une baisse améliorerait significativement son positionnement économique :
– Au prix actuel du VPC20, le schéma 3+1 du VPC20 chez le nourrisson entraine un surcoût majeur en raison de la quatrième dose ajoutée. Le surcoût sur 5 ans des stratégies incluant un passage au VPC20 chez les enfants en maintenant la stratégie actuelle chez les adultes est estimé à 120,5 millions en cas de remplacement partiel où le VPC20 coexiste pour moitié avec le VPC15, et 233,8 millions d'euros, en cas de remplacement complet.

Éthique

– La stratégie vaccinale repose sur un rapport bénéfice-risque favorable, le respect de l'autonomie, et une recherche d'équité ;
– Chez les populations à risque, l'accès précoce aux vaccins à valence élargie est justifié pour prévenir toute perte de chance.

Faisabilité

– **Les caractéristiques des deux vaccins, VPC20 et VPC21,** permettent leur distribution immédiate via le circuit classique (pharmacies d'officine et centres de santé) ;
– **L'approvisionnement à long terme** peut être assuré :
- **En population pédiatrique, l'intégration de VPC20 en schéma 3+1 chez le nourrisson n'a pas d'impact sur le calendrier vaccinal**. Une dose supplémentaire est parfaitement compatible avec les consultations obligatoires existantes à deux, trois, quatre, cinq et six mois, permettant une co-administration harmonisée avec les autres vaccins pédiatriques de routine ;
- **Chez les adultes,** l'harmonisation de la stratégie entre les populations à risque et les adultes de 65 ans et plus a simplifié le parcours vaccinal et facilite l'adhésion des professionnels de santé et des patients ;
- La recommandation de VPC20 chez les nourrissons à la place des vaccins actuellement recommandés, ainsi que la recommandation préférentielle de VPC20 ou VPC21 chez les adultes, nécessitent d'anticiper l'augmentation structurelle de la demande.

Acceptabilité du projet de recommandation par les parties prenantes

– Les résultats de la consultation publique, organisée du 7 mai 2026 au 25 mai 2026 et destinée aux principaux acteurs de la vaccination, ont été recueillis via un questionnaire en ligne mis à disposition sur le site de la HAS. Toutes les contributions reçues ont été analysées afin d'élaborer la version finale du document. Ces contributions sont consultables sur le site de la HAS :

- La majorité des répondants, entre 68 % et 74 %, se sont déclarés favorables aux recommandations pour les trois populations. L'élargissement de la couverture sérotypique constitue un argument central partagé, décliné selon les enjeux propres à chaque groupe : impact populationnel chez les nourrissons et protection renforcée chez les enfants à risque (VPC20), et optimisation de la couverture sérotypique chez les adultes (VPC21) ;
- Malgré des attentes exprimées en matière de données d'efficacité clinique et de clarté des modalités organisationnelles, la forte adhésion des répondants, ainsi que la convergence des arguments avancés, soutiennent la pertinence des recommandations proposées pour l'ensemble des populations ciblées.

Considérants et recommandations

Au terme de son évaluation, compte tenu :

– **Critère 1 : La problématique de santé**
  - De la situation épidémiologique et de l'impact sanitaire et sociétal des infections à pneumocoques en France qui continuent de constituer un problème de santé publique majeur en raison de leur incidence, de leur gravité, de la mortalité associée ;
  - D'un surrisque d'IP chez les travailleurs de métallurgie ou exposés aux fumées de soudage et du fait qu'en France 528 000 salariés sont potentiellement exposés aux fumées de soudage ;
– **Critère 2 : Les bénéfices et les risques de l'intervention**
  - De données d'immunogénicité du VPC20 indiquant une protection accrue chez les nourrissons en schéma à quatre doses (3 doses de primovaccination et une dose de rappel) et du profil de sécurité et tolérance favorable en co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine : aucun signe d'effet indésirable n'a été identifié ;
  - De données d'efficacité en vie réelle du VPC20 chez les adultes de 65 ans et plus montrant une protection estimée à 25,6 % contre les infections invasives à pneumocoques et à 15,2 % contre les pneumonies toutes causes ;
  - De données cliniques du VPC21 chez l'adulte indiquent que ce vaccin présente une immunogénicité non inférieure à celle du VPC20 pour les sérotypes partagés, et permet d'élargir la couverture vaccinale à des sérotypes additionnels, dont plusieurs sont fréquemment impliqués dans les IIP chez l'adulte en France ;
  - Du profil de sécurité post-commercialisation des vaccins VPC20 et VPC21 en France et à l'international favorable ;
  - Des projections d'une modélisation mathématique basée sur des données historiques françaises qui identifie comme la plus efficace une stratégie vaccinale combinant le VPC20 chez les nourrissons et le VPC21 chez les adultes pour réduire l'incidence des IIP ;
  - De l'expérience des vaccins pneumococciques précédents, qui, malgré la survenue d'un remplacement sérotypique dans le temps, ont permis une réduction durable des infections à pneumocoques, sans retour aux niveaux pré-vaccinaux ;
  - De la position des membres du groupe de travail « Enfants à risque », qui se sont prononcés à l'unanimité en faveur d'un recours au VPC20, en substitution du schéma séquentiel VPC13 ou VPC15 suivi de VPP23 chez la population pédiatrique à risque ;
– **Critère 3 : Les valeurs et préférences de la population cible**
  - De la bonne acceptabilité d'un schéma vaccinal renforcé à quatre doses de VPC20 chez le nourrisson par les parents et les professionnels de santé ;

- Du rôle central de la recommandation par le médecin traitant comme un déterminant majeur de l'acceptabilité et de l'adhésion des adultes à la vaccination ;

– **Critère 4 : L'utilisation et coûts des soins de santé**
- De la charge hospitalière élevée des IIP, avec un coût estimé de 233,7 M€ sur 5 ans ;
- De séquelles post-aiguës fréquentes, environ 25 % des cas hospitalisés, avec un coût estimé de 70 M€ sur 5 ans ;
- De la mortalité et perte de santé importantes, avec 2 799 décès sur 5 ans, correspondant à 42 415 années de vie et 54 411 QALY perdues ;
- L'évaluation économique montre que le VPC21 chez l'adulte est efficient, quelle que soit la stratégie pédiatrique retenue, tandis que l'efficience du VPC20 chez l'enfant par rapport au VPC15 dépend du prix du vaccin ;

– **Critère 5 : L'éthique**
- Du fait que la stratégie vaccinale pneumococcique ne pose pas de problème éthique, reposant sur un bénéfice net démontré, une sécurité d'emploi établie et une priorisation fondée sur le risque d'infection à pneumocoques afin d'éviter toute perte de chance ;

– **Critère 6 : La faisabilité**
- Des caractéristiques des vaccins VPC20 et VPC21, reposant sur une technologie éprouvée, compatibles avec la chaîne du froid standard, et de leur disponibilité ;
- D'une organisation faisable du calendrier vaccinal, avec une adaptation possible chez l'enfant et un schéma inchangé chez l'adulte ;
- De systèmes de surveillance et d'approvisionnement adaptés, sous réserve de déployer des actions ciblées de communication afin de réduire les inégalités d'accès, notamment chez certains adultes et en cas d'évolution du schéma pédiatrique ;

– **Critère 7 : L'acceptabilité du projet de recommandations par les parties prenantes**
- Des résultats de la consultation publique en faveur des recommandations proposées pour l'ensemble des trois populations ciblées ;

Et malgré :

– **Critère 2 : Les bénéfices et les risques de l'intervention**
- Les données limitées d'efficacité clinique directe et sur la persistance de la protection des vaccins VPC20 et VPC21 ;
- L'absence de données d'efficacité clinique, d'immunogénicité, de sécurité et tolérance chez les populations particulières, notamment chez les enfants à risque ;
- Les incertitudes persistantes concernant le remplacement de sérotypes limitant la capacité à projeter de manière fiable les effets de ces stratégies sur une durée de la simulation des IIP supérieure à cinq ans ;

– **Critère 4 : L'utilisation et coûts des soins de santé**
- Un surcoût majeur de la stratégie vaccinale avec le VPC20, en raison de la quatrième dose ajoutée chez les nourrissons ;

la HAS recommande :
L'utilisation du vaccin VPC20 chez les nourrissons à la place de la stratégie vaccinale actuelle.

– **Chez les nourrissons à partir de l'âge de 8 semaines** :
- La HAS recommande de remplacer le schéma vaccinal actuel, qui prévoit deux doses de primo-vaccination et une dose de rappel avec le VPC13 ou le VPC15, par le schéma d'administration du

VPC20 en trois doses de primovaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la dose de rappel étant administrée à l'âge de 11 mois, avec le schéma 3+1, selon l'AMM.

- **Chez les nourrissons prématurés (moins de 37 semaines de gestation)** :
  - La HAS recommande que les nourrissons prématurés soient vaccinés avec le VPC20, en trois doses de primovaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la dose de rappel étant administrée à l'âge de 11 mois, avec le schéma 3+1, selon l'AMM.
- **Chez les nourrissons non vaccinés âgés de 7 mois à moins de 12 mois** :
  - La HAS recommande deux doses du VPC20 avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses, selon l'AMM ;
  - Une troisième dose du VPC20 est recommandée au cours de la deuxième année de vie, selon l'AMM.
- **Chez les nourrissons non vaccinés âgés de 12 mois à moins de 24 mois** :
  - La HAS recommande deux doses du VPC20 avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les doses, selon l'AMM.
- **La HAS préconise le recours au VPC20 chez les nourrissons ;**
- **La HAS recommande d'arrêter l'utilisation du VPC13 et du VPC15 chez les nourrissons et les prématurés ;**
- **Le VPC20 peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins recommandés à ces âges.**

L'utilisation du vaccin VPC20 chez les nourrissons et les enfants à risque d'IP à la place de la stratégie vaccinale actuelle.

- **Chez les nourrissons et enfants à risque d'IP âgés de 15 mois à moins de 5 ans** :
  - La HAS recommande de remplacer le schéma vaccinal actuel, qui prévoit l'administration de VPC13 ou VPC15 suivi par VPP23, à partir de l'âge de 2 ans et 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique conjugué ou un an après la dose de VPP23, par le schéma d'administration du VPC20 ;
  - La HAS recommande une dose unique du VPC20 aux individus qui ont déjà complété leur schéma vaccinal avec un VPC, respectant un délai de 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique conjugué, selon l'AMM ;
  - La HAS recommande d'abaisser l'âge de vaccination par le VPC20 à 15 mois, au lieu de 24 mois, compte tenu de l'AMM.
- **Chez les enfants à risque âgés de 5 ans à moins de 18 ans** :
  - La HAS recommande de remplacer le schéma vaccinal actuel par le schéma d'administration du VPC20 ;
  - La HAS recommande une dose unique du VPC20, indépendamment d'une vaccination antérieure avec un vaccin pneumococcique, respectant un délai minimal de 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique, selon l'AMM.
- **La HAS préconise le recours au VPC20 chez les nourrissons et les enfants à risque d'IP ;**
- **La HAS recommande d'arrêter l'utilisation du VPC13, du VPC15 et du VPP23 chez les enfants à risque ;**
- **Le VPC20 peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins recommandés à ces âges.**

L'utilisation préférentielle du vaccin VPC21 chez les adultes à risque et à partir de 65 ans.

– **Chez les adultes âgés de 18 à 64 ans exposés au risque d'infection à pneumocoques** :
– La HAS recommande que les adultes âgés de 18 à 64 ans exposés au risque d'infection à pneumocoques, y compris les soudeurs régulièrement exposés aux fumées de soudage et les travailleurs de la métallurgie, soient vaccinés par une dose unique du VPC21, selon l'AMM ;
– **Chez les adultes âgés à partir de 65 ans** :
– La HAS recommande que les adultes âgés de 65 ans et plus soient vaccinés par une dose unique du VPC21, selon l'AMM.
– **La HAS préconise le recours préférentiel au VPC21 chez les adultes ;**
– **À ce jour, aucun schéma séquentiel associant VPC20 et VPC21 n'a été étudié.**
– **La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la dose unique, conformément à son AMM ;**
– **Le VPC21 peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins recommandés à ces âges.**

Le Tableau 1 présente un résumé des recommandations de la HAS concernant la vaccination contre les infections à pneumocoques.

Tableau 1. Résumé des recommandations de la HAS concernant la vaccination contre les infections à pneumocoques.

Groupe d'âge	Vaccin recommandé	Schéma vaccinal
Nourrissons		
Nourrissons (dès 8 semaines) et prématurés (< 37 sem.)	VPC20	Schéma 3+1 : 3 doses de primovaccination (2, 4 et 6 mois) + 1 dose de rappel à 11 mois
Enfants à risque		
Enfants à risque (15 mois à < 5 ans)	VPC20	Dose unique. Respecter un délai de 8 semaines après la dernière dose d'un VPC précédent
Enfants à risque (5 ans à < 18 ans)	VPC20	Dose unique. Respecter un délai de 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique
Nourrissons et enfants non vaccinés		
Nourrissons non vaccinés (7 à < 12 mois)	VPC20	2 doses (intervalle ≥ 4 semaines) + 1 dose de rappel au cours de la 2e année
Nourrissons non vaccinés (12 à < 24 mois)	VPC20	2 doses (intervalle ≥ 8 semaines)
Enfants à risque non vaccinés (2 ans à < 5 ans)	VPC20	Dose unique
Adultes		
Adultes à risque (18 à 64 ans)	VPC21	Dose unique
Adultes (65 ans et plus)	VPC21	Dose unique

La HAS recommande que les nourrissons ayant commencé un schéma avec le VPC13 ou le VPC15 poursuivent avec le VPC20 selon le schéma du VPC20 (2, 4, 6 et 11 mois).

La HAS ne propose pas de schéma de rattrapage destiné aux adultes antérieurement vaccinés par VPC20. Pour les personnes immunodéprimées, une recommandation spécifique est en cours d'élaboration par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

La HAS précise que la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques sera actualisée en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique, de l'évolution des connaissances scientifiques et des autorisations de mise sur le marché ou d'extension d'indication des vaccins pneumococciques.

La HAS encourage l'évaluation de l'impact global de la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques, en menant des enquêtes pour évaluer la couverture vaccinale obtenue chez les nourrissons, les enfants à risque, les adultes à risque et les adultes à partir de 65 ans. La HAS encourage également les réseaux de surveillance et les chercheurs à mener des évaluations de l'impact de la stratégie de vaccination visant à réduire l'impact de la maladie en milieu hospitalier et au sein de la communauté.

La HAS invite également à évaluer la durée de la protection offerte par tous les vaccins contre les infections à pneumocoques recommandés pour l'ensemble des tranches d'âge, afin de déterminer la pertinence de futures doses de rappel, ainsi que la co-administration avec les autres vaccinations recommandées conformément au calendrier vaccinal.

1. Introduction

La HAS s'est autosaisie pour réévaluer la stratégie vaccinale globale afin d'optimiser l'utilisation de tous les vaccins antipneumococciques disponibles en France, renforcer la protection contre les infections à pneumocoques en réduisant leur impact sanitaire. Cette démarche fait suite à la demande de Pfizer concernant l'intégration du vaccin PREVENAR 20 (VPC20) dans la vaccination des nourrissons, des enfants, et des adolescents, ainsi qu'aux nouvelles recommandations prévoyant une dose de VPC20 ou de CAPVAXIVE (VPC21), au même titre, chez les adultes.

Dans ce cadre, le 15 avril 2025, la HAS a publié une note de cadrage sur la révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les nourrissons, les enfants et les adultes (1). Cette révision prévue de la stratégie de vaccination contre les IIP fait suite à la mise à disposition récente de nouveaux vaccins conjugués contre le pneumocoque et les demandes des laboratoires visant à les intégrer dans la stratégie française de vaccination. Les développements successifs, tant sur le plan réglementaire que des recommandations, qui ont eu lieu depuis 2022, sont résumés ci-dessous :

- Le 14 février 2022, le vaccin pneumococcique conjugué 20-valent VPC20 a reçu l'autorisation de mise sur le marché européen avec l'indication pour l'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par Streptococcus pneumoniae chez les personnes âgées de 18 ans et plus (2) ;
- Le 18 février 2022, le laboratoire Pfizer a demandé que le VPC20 soit intégré dans la stratégie vaccinale contre les IIP chez l'adulte et que la vaccination des adultes à partir de 65 ans contre les IIP soit recommandée ;
- Le 4 août 2023, la HAS a publié son avis selon lequel le vaccin VPC20 peut être intégré dans la stratégie vaccinale française pour la prévention des IIP chez les personnes à risque âgées de 18 ans et plus (3). La HAS a aussi recommandé de remplacer le schéma vaccinal précédent d'une dose de VPC13 et de VPP23 par une dose unique de VPC20 ;
- Le 11 mars 2024, le vaccin VPC20 a reçu une autorisation de mise sur le marché européen avec l'indication pour l'immunisation active dans la prévention des maladies invasives, de la pneumonie et de l'otite moyenne aiguë causées par Streptococcus pneumoniae chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans (4) ;
- Le 5 avril 2024, le laboratoire MSD France a demandé à la HAS d'intégrer le vaccin pneumococcique conjugué 21-valent VPC21 dans la stratégie de vaccination contre les IIP chez l'adulte ;
- Le 7 mai 2024, le laboratoire Pfizer a demandé à la HAS d'inclure le vaccin VPC20 dans la stratégie de vaccination contre les IIP chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans, en lui donnant la préférence par rapport aux vaccins actuellement recommandés, PREVENAR 13 (VPC13, Pfizer) et VAXNEUVANCE (VPC15, MSD France) ;
- Le 28 janvier 2025, la HAS a publié sa recommandation pour la vaccination des adultes de 65 ans et plus avec une dose unique de VPC20 contre les IIP (5) ;
- Le 24 mars 2025, le vaccin VPC21 a reçu une autorisation de mise sur le marché européen avec l'indication pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par Streptococcus pneumoniae chez les personnes âgées de 18 ans et plus (6) ;
- Le 15 avril 2025, la HAS a publié une note de cadrage pour une réévaluation de la stratégie vaccinale pneumococcique dans l'ensemble de la population, en raison de l'arrivée de nouveaux vaccins le VPC20 et le VPC21 (1) ;

– Le 7 juillet 2025, la HAS a publié son avis selon lequel le vaccin VPC21 pouvait être intégré dans la stratégie de vaccination existante contre les IIP chez l'adulte au même titre que le vaccin VPC20 (7).

Par ailleurs, le 5 novembre 2025, la DGS a saisi la HAS afin d'évaluer l'opportunité d'une actualisation de la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques et en particulier de l'introduction d'une recommandation pour les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage (Annexe 22). Cette saisine fait suite à la transmission par l'ANSES d'une note qui synthétise l'état des connaissances relatives aux infections à pneumocoques chez les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage.

2. Méthodes

2.1. Étapes d'élaboration des recommandations

La méthode de travail a été déterminée par le service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et examinée par la commission technique des vaccinations (CTV) et le Collège de la HAS.

Le SESPEV a élaboré cette recommandation vaccinale en s'appuyant sur :

- Une revue exhaustive de la littérature scientifique réalisée avec l'appui du Service documentation et veille (SDV) (cf. section 2.4)
- Un modélisation mathématique réalisée par l'Institut Pasteur dans le cadre d'une convention avec le but de développer un modèle adapté à la situation française pouvant répondre aux questions d'impacts directs et indirects attendus (nombre de cas évités des infections invasives à pneumocoques, IIP ; nombre de décès évités attribuables aux IIP) lors de la mise en place des différentes stratégies de vaccination, établies lors du cadrage, et une analyse économique (cf. section 2.5)
- Deux groupes de travail constitués d'experts mobilisés pour éclairer les différentes questions identifiées lors du cadrage (cf. section 2.6).

Les données de sécurité transmises par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Cette proposition de recommandation vaccinale, qui s'adresse aux décideurs publics, a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 7 juillet 2026 puis validée par le Collège de la HAS le 23 juillet 2026.

2.2. Objectifs de l'évaluation

Les travaux d'évaluation de révision de la stratégie de vaccination conduits par la HAS ont pour objectifs d'orienter :

La stratégie vaccinale globale contre les infections à pneumocoques, **intégrant VPC20 chez la population pédiatrique,** en remplacement des vaccins actuellement utilisés, VPC13 et VPC15, **et précisant la place de VPC20 et VPC21 chez la population adulte**, notamment au regard de leur niveau de préférence ;

- **La balance bénéfice/risque par groupe d'âge** (nourrissons, enfants, adolescents, adultes), en intégrant les effets indirects de la vaccination pédiatrique ;
- **Définir des recommandations spécifiques pour les populations particulières** (immunodéprimés, comorbidités, prématurés, etc.) ;
- **Évaluer l'impact économique** des différentes stratégies, considérant leur acceptabilité par la population et les professionnels de santé ;
- **Préciser les modalités pratiques** : schémas vaccinaux, doses de rappel, co-administration, interchangeabilité.

2.3. Questions d'évaluation

Les différents PICO utilisés pour collecter les preuves de cette recommandation sont présentés dans la section 1.6 de la note de cadrage[3]. Les questions d'évaluation sont rapportées par vaccin et par groupe d'âge.

Pour le VPC20

Chez les nourrissons : Q1 : Faut-il recommander l'administration du vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les nourrissons n'ayant jamais reçu de vaccin conjugué antipneumococcique ? **Q2** : Faut-il recommander l'administration préférentielle du vaccin antipneumococcique VPC20 par rapport aux vaccins actuellement recommandés, pour tous les nourrissons n'ayant jamais reçu de vaccin conjugué antipneumococcique ?

Chez les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP :

Q3 : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP ? **Q4** : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP ?

Chez les enfants 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP :

Q5 : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP ? **Q6** : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants e plus de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP ?

Pour le vaccin VPC21

Chez les adultes :

Q7 : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC21 au même niveau que le vaccin actuellement recommandés VPC20, pour les adultes ? **Q8** : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC21 de préférence au vaccin actuellement recommandés VPC20, pour les adultes ?

Questions à traiter pour les deux vaccins dans la population cible.

Fardeau

Q9 : Quel est le fardeau de la maladie causé par les infections à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, et chez les adultes en France, en fonction de l'âge et de l'état de risque ? Quelle proportion de ce fardeau est évitable par la vaccination ? **Q9.A** : Quelle est la proportion du fardeau de la maladie évitable grâce à la vaccination par le vaccin VPC20 ? **Q9.B** : Quelle est la proportion du fardeau de la maladie évitable grâce à la vaccination par le vaccin VPC21 ?

Acceptabilité

Q10 : L'intervention est-elle acceptable (patients, usagers du système de soin et professionnels) ?

Seuil d'âge pour les adultes séniors

[3] Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage

Q11 : Quel est le seuil d'âge pour la recommandation de la vaccination antipneumococcique chez les adultes séniors dans d'autres pays ? Faut-il modifier le seuil clé de 65 ans en France ? Faut-il un seuil supérieur après lequel la vaccination ne serait plus recommandées ?

Doses supplémentaires

Q12.A : Faut-il considérer la modification du délai entre la dose de rappel dans le schéma de vaccination des nourrissons (11 mois) et les doses supplémentaires de VPC20 chez les enfants à risque des IIP, actuellement recommandées à 2 ans ? **Q12.B** : Faut-il considérer une dose de rattrapage de VPC20 pour les enfants qui ont reçu leur schéma complet avec VPC13 ou VPC15 ? Si oui, à partir de quel âge ? **Q12.C** : Faut-il envisager une dose de rappel pour les adultes âgés de 18 à 64 ans, après leur dose recommandée à cet âge ? **Q12.D** : Faut-il considérer une dose de rappel pour les adultes séniors après l'âge de 65 ans, après leur dose recommandée à cet âge ?

Coût de la prise en charge et fardeau économique

Q13 : Quel est le coût de la prise en charge des infections invasives à pneumocoques, ainsi que le fardeau économique associé en France ?

Modélisation : Volet économique

Q14 : Quels sont les coûts et les bénéfices des vaccins VPC20 et VPC21 et quelle est leur efficience, selon la population cible, par rapport aux recommandations actuelles du programme de vaccination contre les infections à pneumocoques et aux vaccins pneumococciques alternatifs ?

Cadre des preuves aux recommandations pour VPC20 chez les nourrissons, enfants, et adolescents

Enfants à risque qui ont eu un schéma complet VPC20

Q15 : Si les enfants de l'âge de 2 ans à moins de 5 ans ont déjà reçu leur schéma complet de vaccination infantile avec le VPC20, devons-nous administrer une dose de rappel du VPC20 et/ou du VPP23 ? (Consultation du groupe de travail spécifique)

Q16 : Si les enfants et adolescents de l'âge de 5 à 17 ans ont déjà reçu leur schéma complet de vaccination infantile avec le VPC20, devons-nous administrer une dose de rappel du VPC20 et/ou du VPP23 ? (Consultation du groupe de travail spécifique)

Interchangeabilité

Q17 : Les vaccins VPC13, VPC15, VPC20 sont-ils interchangeables chez les nourrissons lors d'une série de quatre doses de VPC ? Q18 : Les vaccins VPC13, VPC15, VPC20 sont-ils interchangeables chez les enfants entre 2 et 17 ans ?

Co-administration

- Chez les nourrissons : DTCaP, Hib, hépatite B, Rotavirus, Men ACWY, grippe, Covid-19 ;
- Chez les enfants et adolescents : MenB, ROR, DTCaP, hépatite A, HPV, varicelle, grippe, Covid-19, selon l'état de risque et la prescription du médecin ;
- Note : Certains de ces vaccins ne seront administrés qu'aux enfants et adolescents à risque élevé d'IIP.

Cadre des preuves aux recommandations pour le VPC21 chez les adultes à risque élevé d'IIP et les adultes de 65 ans et plus

Vaccination en séquence : VPC20 + VPC21 ?

Q19 : Pour élargir la protection contre les sérotypes en circulation en France les vaccins VPC20 et VPC21 peuvent-ils être administrés séquentiellement ?

Co-administration

Q20 : Le vaccin VPC21 peut-il être coadministré avec les autres vaccins (Covid-19, DTP, grippe saisonnière, VRS, zona) recommandés pour la même population cible ?

2.4. Revue de la littérature

Les services de la HAS ont effectué la revue de la littérature et l'analyse critique des données scientifiques disponibles à partir des questions d'évaluation identifiées.

En tenant compte des recherches préalablement réalisées pour les recommandations HAS en 2023 pour le vaccin VPC20 et en 2025 pour le vaccin VPC21 chez l'adulte, les bases de données bibliographiques automatisées ont été interrogées pour la période allant de janvier 2001 (afin d'inclure les analyses d'impact de la vaccination réalisées par les premières versions des vaccins conjugués) à décembre 2025, et ce dans toutes les langues. L'objectif était d'établir un état des lieux des études de modélisations mathématiques, ainsi que des travaux portant sur l'efficacité vaccinale (efficacité clinique, efficacité en vie réelle, immunogénicité) et l'acceptabilité de la vaccination pneumococcique. Les stratégies de recherche documentaire sont détaillées en Annexe 16 (Tableau 72). Les sources suivantes ont été interrogées :

– les bases de données Embase et Medline ;
– la *Cochrane Library* ;
– la base d'essais cliniques ClinicalTrials.gov ;
– les sites internet publiant des recommandations ;
– les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés. La veille bibliographique a été menée jusqu'à la fin du projet (31/01/2026). La veille des recommandations internationales a été réalisée en consultant les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié : CDC, ECDC, instituts de santé publique européens et internationaux.

Les dossiers type CTV déposés auprès de la HAS par les entreprises pharmaceutiques commercialisant des vaccins anti-pneumocoques ont été également consultés.

La sélection des publications et l'analyse de la qualité méthodologique des publications retenues ont été conduites et coordonnées au sein du SESPEV par 2 chefs de projet. La recherche documentaire a été effectuée par une documentaliste et une assistante associée à ce travail.

2.4.1. Qualité méthodologique de la littérature

La sélection et la qualité méthodologique des publications et des études retenues ont été évaluées avec les grilles d'analyse suivantes :

– Grilles de *reporting* : CHEERS[4] pour les études économiques en santé ;
– Grilles de qualité méthodologique : ROB 2[5] pour les essais randomisés.

[4] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, *et al*. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. BMC Med 2022;20:23. http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-02204-0

[5] Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al*. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898

2.5. Modélisation mathématique

Un modèle populationnel – de type transmission dynamique – a été développé par l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur et des experts d'un groupe de travail (cf. section participants).

L'approche de modélisation mathématique pour projeter l'incidence future des **infections invasives à pneumocoques (méningites et bactériémies, désignées ci-après comme « IIP »)** a notamment été choisie afin de pouvoir estimer les impacts indirects du programme de vaccination pédiatrique sur le fardeau de la maladie chez les adultes et les autres personnes non vaccinées ou avec vaccination incomplète (environ 5 % des enfants à 24 mois, environ 17 % des enfants à 6 ans, environ 80 à 90 % des adultes entre 18 et 64 ans à risque d'IIP et des adultes âgés de 65 ans et plus (8)), ainsi que les phénomènes de remplacement sérotypique. **Le modèle a été utilisé pour évaluer différentes stratégies de vaccination potentielles, compte tenu des vaccins pneumococciques conjugués autorisés disponibles pour les nourrissons, les enfants et les adultes.** Les détails des vaccins pneumococciques recommandés en France sont rapportés en Annexe 3, la couverture sérotypique des vaccins VPC13, VPC15, VPC20 et VPC21 en Annexe 4, et les scénarios de stratégie vaccinale explorés sont présentés en Figure 3.

L'impact de chaque scénario de vaccination a été estimé en termes d'évolution temporelle du nombre de cas d'IIP et de l'incidence des IIP pour 100 000 habitants, par âge et groupe de sérotypes (ST), et de réduction relative de ces nombres de cas d'IIP. De plus, une analyse économique a quantifié les années de vie et les QALY pour chaque scénario de vaccination, ainsi que les coûts associés, permettant de comparer les scénarios en termes du Ratio Différentiel Coût/Résultat (RDCR) par rapport à la stratégie de vaccination actuelle.

Le modèle a été paramétré à partir de données publiques longitudinales couvrant plus de 20 ans, en privilégiant les sources de données françaises :

- Santé publique France et le réseau national de surveillance de laboratoires de microbiologie pour la surveillance des infections invasives bactériennes (EPIBAC, Épidémiologie des infections bactériennes invasives) ;
- Le Centre national de référence des pneumocoques (CNRP) ;
- Le Système national des données de santé (SNDS) ;
- L'Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV).

2.5.1. Modélisation épidémiologique

Un modèle compartimental de la transmission de la colonisation par *S. pneumoniae* et de la survenue d'IIP associées a été développé dans le contexte français. Il prend en compte la stratification de la population selon l'âge, le statut vaccinal et le sérotype, intègre les évolutions démographiques et utilise une matrice de contacts spécifique à la France (9). **Les projections sont effectuées** à 2, 5, 7 et 10 ans, et déclinées selon différents scénarios de stratégie vaccinale. La structure et les principales hypothèses du modèle sont présentées en Figure 1 et dans la suite.

Modèle de transmission

Le modèle est compartimental de type SIRS (Susceptible-Infectieux-Rétabli-Susceptible), avec trois états pour le portage nasopharyngé : **S** (susceptible/non-porteur), **CK** (colonisé par le groupe de sérotypes K), **RK** (immunité transitoire post-décolonisation). Les IIP sont comptabilisées chez les colonisés (compteur d'événements), sans transfert vers un compartiment maladie dédié afin de limiter la dimension du système. **Dans ce modèle, uniquement le portage simple a été considéré**, faisant l'hypothèse qu'il n'y pas de co-portage simultané de plusieurs souches. Cette dernière hypothèse est

justifiée par l'avis d'experts et les données françaises indiquant une fréquence faible. Néanmoins, une compétition entre les souches pour la colonisation existe, prise en compte dans le modèle par une immunité croisée transitoire post-colonisation (Annexe 17).

La Figure 1 présente un schéma du modèle.

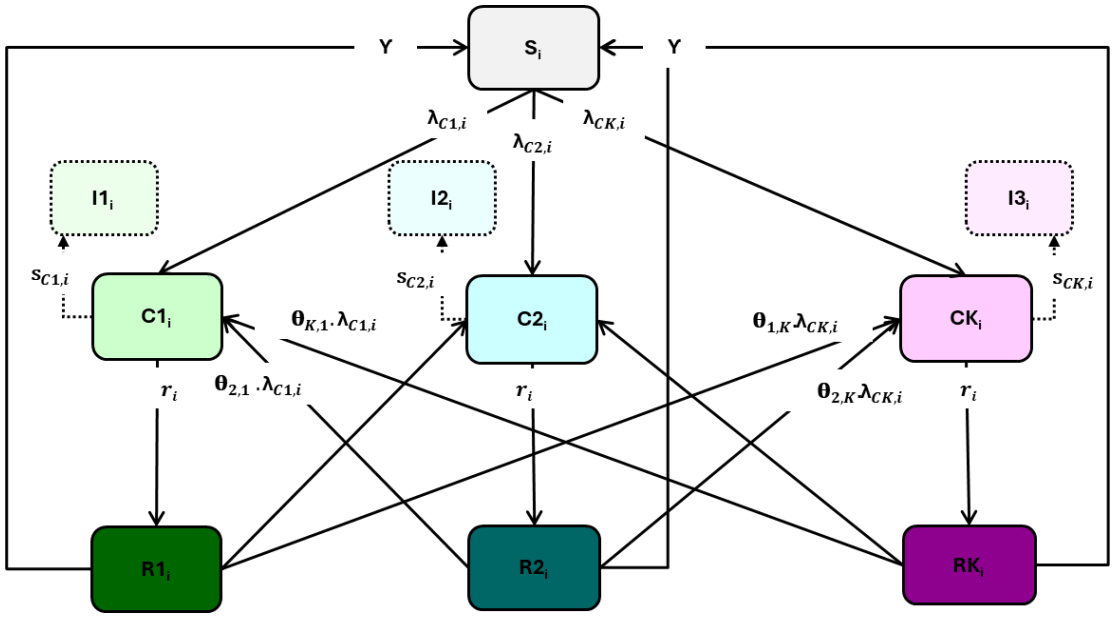


Figure 1. Structure du modèle de transmission de la colonisation à *S. pneumoniae* au sein de la classe d'âge (I). Les individus peuvent être non colonisés (S), colonisés par la souche K (CK), ou dans un état d'immunité transitoire après leur décolonisation (RK). Les individus colonisés peuvent développer des infections invasives.

Modèle de regroupement des sérotypes

Les différents sérotypes de pneumocoques sont agrégés en 27 groupes.

Les sérotypes ont été regroupés suivant :

– l'effet des différents vaccins sur leur portage ou infection associée ;
– leur transmissibilité ;
– leur invasivité.

La définition des groupes est basée sur la littérature, l'analyse des données françaises et l'avis des experts.

Le regroupement des sérotypes en **27 groupes** est détaillé en Figure 2 : G1 (14), G2 (9V), G3 (6B), G4 (6A), G5 (23F), G6 (19F), G7 (4, 18C), G8 (19A), G9 (3), G10 (7F), G11 (1, 5), G12 (6C), G13 (22F, 33F), G14 (10A), G15 (11A), G16 (8, 12F), G17 (15B), G18 (15C), G19 (9N, 17F,20), G20 (24F), G21 (15A), G22 (23A), G23 (23B), G24 (35B), G25 (16F, 20A, 31), G26 (21,35F,29), G27 (38,25A,11B).

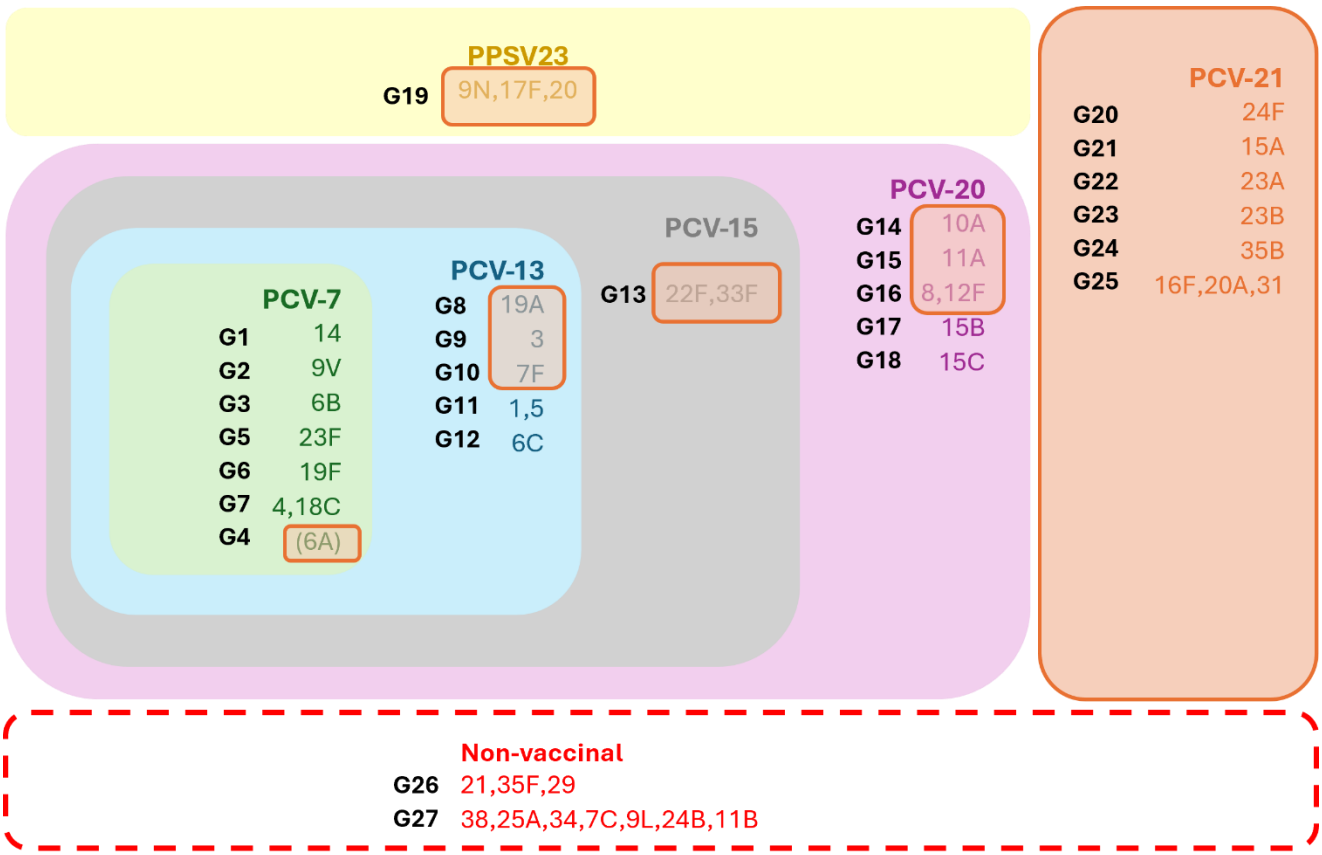


Figure 2. Regroupement des sérotypes dans les différents groupes selon leur inclusion dans les différents vaccins et leurs caractéristiques d'invasivité et de transmissibilité

Modèle démographique

La population française est regroupée suivant **13 groupes d'âges** :

– **Nourrissons** : 0 à 3 mois, 4 à 5 mois, 6 à 10 mois, 11 à 23 mois ;
– **Enfants** : 2 à 4 ans, 5 à 11 ans, 12 à 17 ans ;
– **Adultes** : 18 à 29 ans, 30 à 59 ans, 60 à 64 ans ;
– **Adultes séniors** : 65 à 69 ans, 70 à 79 ans, 80 ans et plus[6].

Ces groupes ont été définis afin de prendre en compte les âges pertinents vis-à-vis de la vaccination et des schémas vaccinaux, des contacts sociaux et des hypothèses biologiques de portage et d'infection à pneumocoques.

Les évolutions démographiques passées et projetées sont informées par les données de l'INSEE (naissances, mortalité, migrations) et les contacts inter-âges sont informés par l'enquête française de 2012 (9). **Les individus naissent susceptibles/non-porteurs et non vaccinés.** Le modèle suit l'hypothèse que les populations migrantes ont la même histoire de portage et de vaccination que les personnes ayant toujours résidé en France.

Modèle de vaccination

Six vaccins sont pris en compte : les vaccins pneumococciques conjugués VPC7, VPC13, VPC15, VPC20, VPC21 et le vaccin VPP23.

[6] Pour l'analyse des bases des données l'âge révolu a été prise en compte.

Le modèle prend en compte l'impact de la vaccination sur la colonisation du naso-pharynx (pour les vaccins conjugués) et le risque d'infection à IIP en spécifiant les effets suivant le vaccin administré et le niveau d'avancement du schéma vaccinal chez les individus : partiellement ou totalement protégé. Le module vaccination distingue :

– **chez l'enfant, les états partiellement** (les doses de primovaccination) **et totalement vaccinés** (après la dose de rappel, en schémas 2+1 ou 3+1 selon le vaccin)[7] ;
– **chez l'adulte, un état binaire vacciné/non vacciné**.

L'effet du vaccin sur la réduction de l'acquisition du portage pour un schéma vaccinal complet est calibré aux données de distribution des sérotypes chez l'enfant du réseau ACTIV lors des périodes d'introduction des vaccins VPC7 et VPC13. **L'efficacité vaccinale est supposée identique pour tous les sérotypes vaccinaux, sauf pour les ST19F (efficacité réduite du VPC13), ST19A et ST6C (perte progressive d'efficacité) et le ST3 (pas d'efficacité vaccinale). Elle est réduite de moitié chez les individus partiellement vaccinés.**

L'efficacité vaccinale sur le risque de développer une IIP **chez l'enfant** est supposée, à partir des données de la littérature, de 86 % pour les individus partiellement vaccinés et de 97 % pour les individus totalement vaccinés (10) pour tous les vaccins conjugués, et sur tous les sérotypes couverts par le vaccin concerné sauf pour les cas particuliers des ST19F et ST3. Pour le VPP23, la réduction du risque d'IIP n'est que de 50 %.

Chez l'adulte, nous supposons qu'une seule dose de vaccin confère une efficacité vaccinale équivalente à celle chez l'enfant pour un schéma complet.

Données et périodes d'observation

Le modèle a été calibré sur les données historiques françaises disponibles de vaccination, de portage et d'incidence des IIP. L'équipe projet du SESPEV a contribué activement à la collecte et à la consolidation de ces données, en collaboration étroite avec la Mission Data et les autres partenaires impliqués.

Le jeu de données intègre :

– les couvertures vaccinales historiques par âge et par vaccin (source pour les enfants : certificats de santé et estimations SpF ; pour les adultes : données de ventes/dispensations) ;
– le portage par âge et par sérotype chez l'enfant (réseau ACTIV, 2001 à 2024, données annuelles des groupes « sains » et « otites » pour informer l'évolution de la distribution des sérotypes en portage au cours des années chez les enfants) ;
– les cas d'IIP (réseau EPIBAC et CNRP) avec incidences par âge et distributions par sérotypes (2000 à 2023) ;
– les données démographiques INSEE.

Paramètres et hypothèses clés

Les paramètres épidémiologiques (durée de portage dépendante de l'âge, durée d'immunité spécifique, entre autres), **démographiques** (évolution par âge par année), **de contacts** (matrice de contacts inter-individuels) **et de vaccination** (effets sur l'acquisition du portage et le risque d'IIP) proviennent de la littérature ou des bases nationales. La transmissibilité relative des groupes de sérotypes et leur invasivité sont issues d'une calibration sur les données historiques. L'ensemble des

[7] Le passage au statut partiellement vacciné a lieu à l'entrée dans le groupe d'âge M4 à M5 pour le schéma 2+1, et à l'entrée dans le groupe d'âge M6 à M10 pour le schéma 3+1. Le passage au groupe totalement vacciné a lieu lors du passage au groupe d'âge M11 à M23, quel que soit le schéma vaccinal.

paramètres du modèle avec la source pour les documenter (littérature, base de données ou calibration) est présenté (Tableau 2).

Tableau 2. Liste des paramètres du modèle.

Paramètre	Valeur	Unité	Niveau de détail	Source
Proportion initiale de porteurs	0,12 (0 à 3 m) ; 0,25 (4 à 6 m) ; 0,34 (7 à 10 m) ; 0,33 (11 à 23 m) ; 0,36 (2 à 4 ans) ; 0,14 (5 à 11 ans) ; 0,14 (12 à 17 ans) ; 0,12 (18 à 29 ans) ; 0,12 (30 à 59 ans) ; 0,07 (≥ 60ans)		Groupe d'âge i	Fixé – (11) Données ACTIV (12) (13)
Durées de colonisation	70 (0 à 10 m) ; 47 (11 à 23 m) ; 34 (2 à 4 ans) ; 25 (5 à 11 ans) ; 20 (≥ 12 ans)	$jour$	Groupe d'âge i	Fixé - (14) (15) (16)
Durée de l'immunité spécifique	200	$jour$	souche C k et groupe d'âge i	Fixé – (17) (18)
Probabilité d'acquisition lors d'un contact	-		Groupe d'âge i	Calibré
Transmissibilité relative de la souche	-		souche C k et groupe d'âge i	Calibré
Coefficient d'immunité croisée entre les sérotypes			souche C k et groupe d'âge i	Calibré
Taux d'invasivité	-	$jour^{-1}$	souche C k et groupe d'âge i	Calibré
Proportion des IIP qui sont des cas de méningites	40,52 % (0 à 1 an) ; 19,45 % (2 à 4 ans) ; 35,80 % (5 à 17 ans) ; 41,76 % (18 à 64 ans) ; 23,5 % (≥ 65ans)		groupe d'âge i	Données (CNRP)
Taux d'évolution de la population	-	$jour^{-1}$	Groupe d'âge i , année t	Données de l'INSEE
Nombre de contacts journaliers entre un individu de groupe d'âge i et un individu de groupe d'âge j	-	$jour^{-1}$	Groupe d'âge i et Groupe d'âge j	Fixé - (9) ; contact de plus de 15 min, de tout type d'intensité
Couverture vaccinale partielle chez les nourrissons (< 2 ans)	Tableau 75		Vaccin v, groupe d'âge i , année t	Données (SpF et échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB))
Couverture vaccinale complète chez les nourrissons (< 2 ans)	Tableau 75		Vaccin v, groupe d'âge i , année t	Données (SpF et EGB)
Couverture vaccinale de l'adulte (≥ 60 ans)	Tableau 76		Vaccin v, groupe d'âge i , année t	Données (SNDS)
Efficacité contre le portage de la vaccination partielle	50 % sur tous les sérotypes sauf ST19F (16 %) et ST3 (0 %)		Vaccin v , souche Ck et groupe d'âge i	Calibré

Efficacité contre l'infection invasive de la vaccination partielle	86 %		Vaccin v , souche Ck et groupe d'âge i	Fixé - (10)
Efficacité contre le portage du schéma complet	100 % sur tous les sérotypes sauf ST19F (32 %) et ST3 (0 %) ; efficacité supposée à vie sauf pour ST19A et ST6C (perte progressive d'efficacité)		Vaccin v , souche Ck et groupe d'âge i	Calibré
Efficacité contre l'infection invasive du schéma complet	97 %		Vaccin v , souche Ck et groupe d'âge i	Fixé - (10)

Calibration du modèle

La calibration suit deux étapes séquentielles afin de dissocier la dynamique de portage (structure écologique) de la survenue des IIP (processus d'invasion) :

– **Etape 1** : estimation des paramètres de transmissibilité pour calibrer la dynamique de portage

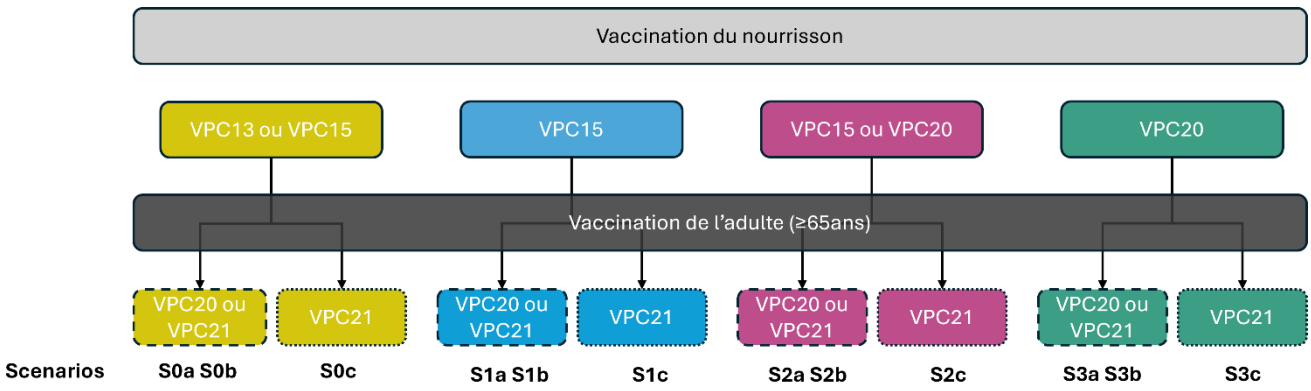
Les paramètres de transmissibilité du modèle ont été estimés par une méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC) à partir des données épidémiologiques de l'ère pré-vaccinale (avant 2003). Dans un premier temps, la transmissibilité relative de chaque groupe de sérotypes, par comparaison au ST19A pris comme référence, a été calibrée pour reproduire les distributions observées de sérotypes en portage. Puis dans un deuxième temps, le risque d'acquisition par âge lors d'un contact avec un individu colonisé a été calibré pour reproduire les prévalences de portages observées.

– **Etape 2** : estimation du paramètre d'invasivité

L'invasivité de chaque groupe de sérotypes, définie comme la probabilité de survenue d'une IIP chez un individu colonisé, a été estimée pour quatre grandes classes d'âge (< 2y, 2 à 17y, 18 à 64y et ≥ 65y), par ajustement d'un Modèle Linéaire Généralisé (GLM) de type quasi-Poisson reliant le nombre de cas d'IIP observés au nombre de porteurs issus du modèle de transmission.

Scénarios évalués et horizons

Les scénarios de vaccination évalués sont définis en combinant des stratégies d'introduction du VPC20 chez les nourrissons et des stratégies d'introduction du VPC21 chez les adultes (à risque ou de plus de 65 ans) (Figure 3).



Vaccination du nourrisson	Vaccination de l'adulte (≥ 65ans)	Label du scénario
VPC13 25 % / VPC15 75 %	VPC20 50 % / VPC21 50 %	**S0a**
	VPC20 25 % / VPC21 75 %	**S0b**
	VPC21 100 %	**S0c**
VPC15 100 %	VPC20 50 % / VPC21 50 %	**S1a**
	VPC20 25 % / VPC21 75 %	**S1b**
	VPC21 100 %	**S1c**
VPC15 50 % / VPC20 50 %	VPC20 50 % / VPC21 50 %	**S2a**
	VPC20 25 % / VPC21 75 %	**S2b**
	VPC21 100 %	**S2c**
VPC20 100 %	VPC20 50 % / VPC21 50 %	**S3a**
	VPC20 25 % / VPC21 75 %	**S3b**
	VPC21 100 %	**S3c**

Figure 3. Liste des différents scénarios de vaccination évalués avec le modèle. Le scénario 0 est le scénario de référence.

Au sein de chaque scénario incluant plusieurs vaccins alternatifs (ex. VPC20 ou VPC21 chez l'adulte), plusieurs sous-scénarios de répartition entre vaccins sont explorés. Les horizons de projection sont de 2, 5, 7 et 10 ans.

Projections de couvertures vaccinales

La couverture vaccinale chez les enfants est supérieure à 90 % en France (pour le schéma vaccination complète avec la dose de rappel à 11 mois (19)), et considéré à 98 % dans le modèle, et la répartition entre les vaccins à 75 % pour VPC15 et 25 % pour VPC13, selon les données de vente des vaccins (sources internes industrie). Pour les adultes de plus de 65 ans, la couverture vaccinale actuelle est estimée à 30 %, avec une répartition entre les vaccins à 15 % pour VPC20 et 15 % pour VPC21 (pour rappel, VPC20 et VPC21 sont recommandés au même titre chez l'adulte).

Pour les enfants, la couverture vaccinale totale est supposée constante au niveau de celle observée en 2025 pour toute la **durée des projections (durée de la simulation des IIP à 3, 5, 7 et 10 ans).**

Pour les adultes, le scénario de référence utilisé pour la comparaison des stratégies de vaccination est un scénario dans lequel les couvertures vaccinales restent constantes aux valeurs observées en 2025 pour toute la durée des simulations. **Trois scénarios d'évolution de la couverture vaccinale totale chez l'adulte sont par ailleurs simulés dans les projections** :

- un scénario de base partant de 30 % en 2025, pour ensuite augmenter de +15 % par an pendant trois ans pour atteindre un plateau à 75 % ;
- deux analyses de sensibilité partant également de 30 % en 2025 :
  - avec une augmentation de +10 % par an pendant trois ans pour atteindre un plateau à 60 % ; ou

- avec une augmentation de +20 % par an pendant trois ans pour atteindre un plateau à 90 %.

Résultats rapportés

Conformément aux standards d'évaluation, le modèle a permis de rapporter pour chaque scénario et horizon :

– l'incidence IIP par âge et global ;
– la réduction relative vs. Référence (Scénario S0, Figure 3) ;
– les cas d'IIP évités (absolus) et, le cas échéant ;
– les analyses de sensibilité (par rapport aux projections de couvertures vaccinales).

Les résultats chiffrés et graphiques sont présentés dans le section 4.5.

2.5.2. Modélisation économique

Cette partie présente la méthodologie de l'évaluation économique des scénarios de vaccination antipneumococcique considérés dans le cadre de cette recommandation, pour les populations pédiatrique et adulte. Les résultats sont présentés dans la section 6.3.

Méthodes

L'objectif de l'évaluation économique est d'apprécier les gains de santé et les coûts des scénarios vaccinaux considérés dans le modèle épidémiologique afin de pouvoir les comparer (Figure 3).

Deux analyses sont présentées, en fonction du critère retenu pour exprimer les gains de santé :

– **une analyse coût-utilité**, qui exprime les bénéfices en termes d'année de vie ajustée par la qualité de vie (QALY, *quality-adjusted life year*) ;
– **une analyse coût-efficacité**, qui exprime les bénéfices en termes d'année de vie gagnées.

L'estimation des coûts et des bénéfices des scénarios vaccinaux repose sur une approche de simulation, réalisée à partir du modèle épidémiologique dynamique précédemment décrit, qui intègre les effets directs et indirects de la vaccination au niveau populationnel.

Pour rappel, à partir du taux annuel de couverture vaccinal, le modèle épidémiologique simule, sur la population française et sur une période définie par l'évaluateur, le nombre d'événements de santé liés aux IIP, à savoir les méningites et les bactériémies, donnant lieu à une hospitalisation.

A partir du nombre d'événements de santé liés aux IIP généré par le modèle épidémiologique, le modèle économique permet d'estimer un nombre de séquelles et de décès en lien avec une IIP par groupe d'âge sur une période déterminée, en appliquant des probabilités de survenue issues de la littérature.

Le modèle projette, par groupe d'âge et selon des horizons temporels de 3, 5, 7 et 10 ans, les événements de santé liés aux IIP. La **probabilité de séquelles et de décès lors d'une infection par groupe d'âge** sont déterminés dans l'évaluation économique par l'application de paramètres spécifiques issus de la littérature aux événements projetés ; ils ne sont pas directement estimés par le modèle épidémiologique. Les effets indésirables secondaires à la vaccination, qui sont rares et comparables entre vaccins conjugués, ne sont pas inclus dans ces estimations. Une durée de la simulation des IIP à vie est pris en compte pour ces événements consécutifs à une IIP.

La période de simulation retenue en analyse principale est de 5 ans. Cette durée permet à la fois de tenir compte du risque de remplacement sérotypique et de capturer les bénéfices attendus de la vaccination sur l'évolution de l'incidence des IIP.

Les QALY est un critère composite associant une durée et un score de valorisation de la qualité de vie.

– Au moment de la survenue d'une IIP, un décrément est appliqué sur les scores de qualité de vie de la population générale par âge en fonction de la nature de l'IIP (méningite ou bactériémie) ;
– En cas de décès prématuré, le nombre d'années de vie perdues correspond à l'espérance de vie en population générale à l'âge médian de la classe d'âge dans laquelle le décès survient. La qualité de vie associée à ces années perdues est supposée identique à celle de la population générale par tranche d'âge ;
– En cas de séquelles, la durée de leur impact sur la qualité de vie est considérée sur les années de vie restantes au moment de la survenue de l'IIP. Un décrément est appliqué sur les scores de qualité de vie de la population générale.

Cette analyse est conduite selon la perspective système de santé, couvrant les dépenses pour l'Assurance maladie et pour les patients ou assurances complémentaires.

Les coûts sont exprimés en euros constants de 2025, année de référence de l'analyse. Les coûts historiques sont revalorisés à l'aide de l'indice des prix à la consommation des biens et services de santé publié par l'INSEE. Les coûts et bénéfices futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %, conformément aux recommandations méthodologiques de la Haute Autorité de Santé.

Les coûts et les résultats de santé sont estimés sur de 5 000 simulations (50 simulations épidémiologiques fois 100 simulations économiques) et présentés comme la moyenne et les quantiles [25 % ; 75 %]. Pour générer ses simulations, une distribution de probabilité est attribuée à chaque paramètre. Chaque simulation est réalisée en tirant aléatoirement des valeurs dans ces distributions.

Les coûts et les résultats de santé sont ensuite agrégés par scénario afin de calculer les ratios **différentiels coût-résultat (RDCR), exprimés en euros par QALY et en euros par AV**. Les RDCR sont estimés comme le rapport des coûts moyens et des QALY moyens.

Les résultats sont présentés pour chaque scénario comparativement à un scénario de référence (S0a[8]) correspond à la situation actuelle, ainsi que sur la frontière d'efficience. La frontière d'efficience permet de comparer l'ensemble des scénarios. Elle représente les scénarios qui ne génèrent pas de gaspillage de ressources : pour chaque scénario sur la frontière d'efficience, il n'est pas possible d'améliorer la santé produite sans augmenter les coûts.

Données

L'ensemble des paramètres d'entrée du modèle, les valeurs retenues pour l'analyse principale, ainsi que les sources correspondantes est présenté (Tableau 3). Ces paramètres couvrent à la fois les hypothèses épidémiologiques et les éléments nécessaires à la valorisation économique, et constituent la base des simulations réalisées pour comparer la stratégie actuelle de vaccination aux scénarios de vaccination alternatifs.

Tableau 3. Paramètres d'entrée du modèle, valeurs retenues et sources.

Paramètre et hypothèses	Échelle / détail	Valeur/hypothèse	Source
Population modélisée	Groupes d'âge	Stratification sur 13 classes d'âge [1]	Modèle épidémiologique
Type d'étude (analyse principale)	Analyse coût-utilité (ACU)	—	Guide méthodologique HAS

[8] Le scénario de référence correspond à la situation actuelle. Les vaccins chez l'enfant sont répartis entre le VPC13 (25 %) et le VPC15 (75 %) et les vaccins chez l'adulte sont répartis entre le VPC20(50 %) et le VPC21 (50 %).

Type d'étude (analyse secondaire)	Analyse coût-efficacité (ACE)	—	Guide méthodologique HAS
Durée de la simulation des IIP	Années	5 ans (2026 à 2031)	Hypothèse de modélisation
Perspective	Système de santé	—	Guide méthodologique HAS
Type de modèle épidémiologique	Modèle dynamique	—	Modèle développé par l'Institut Pasteur
Scénarios de vaccination comparés chez l'adulte	Sa : VPC20 (50 %) et VPC21 (50 %) Sb : VPC20 (25 %) et VPC21 (75 %) Sc : VPC21 (100 %)	Le nombre entre parenthèses représente la proportion d'utilisation dans la population vaccinée Chez l'adulte, tout vaccin comprend 1 dose	HAS-Groupe de travail de l'Institut Pasteur
Scénarios de vaccination comparés chez l'enfant	S0 : VPC13 (25 %) et VPC15 (75 %) S1 : VPC15 (100 %) S2 : VPC15 (50 %) et VPC20 (50 %) S3 : VPC20 (100 %)	Le nombre entre parenthèses représente la proportion d'utilisation dans la population vaccinée Chez l'enfant, les vaccins VPC13 et VPC15 comprennent 3 doses ; le vaccin VPC20 comprend 4 doses	HAS-Groupe de travail de l'Institut Pasteur
Événements de santé projetés	Par âge et par année	Hospitalisations pour IIP	Modèle épidémiologique
Proportion de méningites parmi les IIP	Par groupe d'âge	Dépendante de l'âge	CNRP
Proportion de bactériémies parmi les IIP	Par groupe d'âge	1 − proportion de méningites	Hypothèse du modèle
Létalité des méningites	Par groupe d'âge	Dépendante de l'âge	Sabra *et al.*, 2024 (20) ; PHEBUS
Létalité des bactériémies	Par groupe d'âge	Dépendante de l'âge	Sabra *et al.*, 2024 (20) ; PHEBUS
Probabilité de séquelles après IIP	Par groupe d'âge	Issue d'études sur les méningites, appliquée aux bactériémies	Weil-Olivier *et al.*, 2021 (21) et hypothèse du modèle
Durée des séquelles	Années	A vie	Weil-Olivier *et al.*, 2021 (21)
Espérance de vie résiduelle	Par groupe d'âge	Constante sur la période de simulation	INSEE (EVDA)
Qualité de vie de référence	Par groupe d'âge	EQ-5D population générale	Gautier *et al.*, 2023 (22)

Décrément QALY – méningite	Par groupe d'âge	Dépendant de l'âge	Beck *et al.*, 2021 (23) ; Garcia *et al.*, 2024 (24)
Décrément QALY – bactériémie	Par groupe d'âge	Dépendant de l'âge	Beck *et al.*, 2021 (23) ; Garcia *et al.*, 2024 (24)
Décrément QALY – séquelles	Annuel	0,139	Beck *et al.*, 2021 (23) ; Garcia *et al.*, 2024 (24)
Coût d'hospitalisation – méningite	Par groupe d'âge	Coûts directs médicaux (moyens)	PHEBUS (0 à 17 ans) Sabra *et al.*, 2024 (20) (18 ans et plus)
Coût d'hospitalisation – bactériémie	Par groupe d'âge	Coûts directs médicaux (moyens)	PHEBUS (0 à 17 ans) Sabra *et al.*, 2024 (20) (18 ans et plus)
Coût annuel des séquelles	Appliqué pendant les premières 5 années de séquelles	4 969 € Moyenne séquelles simples / multiples (50 % / 50 %)	Weil-Olivier et al., 2021 (21)
Coût d'une dose de vaccin	Par dose	VPC20 : 57,55 € VPC21 : 57,55 € VPC13 : 49,84 € VPC15 : 49,84 €	Base de données publique des médicaments et base de données de l'Assurance Maladie
Coût d'une consultation médicale	Par consultation	Consultation médecin généraliste (> 2 ans) Avant 2 ans, la consultation est déjà incluse dans le calendrier vaccinal de routine et ne génère pas de coût additionnel	NGAP
Année de référence des coûts	—	Euros constants de 2025	Choix méthodologique
Année de référence des années de vie	—	2025	Choix méthodologique
Revalorisation des coûts historiques	—	IPC biens et services de santé	INSEE
Taux d'actualisation	Annuel	2,5 %	
Résultats de santé estimés	—	QALY, Années de vie (AV)	—
Critère principal	Sortie de l'analyse coût-utilité	RDCR (€/QALY)	—
Critère secondaire	Sortie de l'analyse coût-efficacité	RDCR (€/AV)	—
Méthode de comparaison	—	Frontière d'efficience	—

[1] Comme dans le modèle épidémiologique, 13 classes d'âge sont prises en compte dans le modèle économique : 0 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 10 mois, 11 à 23 mois, 2 à 4 ans, 5 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 à 29 ans, 30 à 59 ans, 60 à 64 ans, 65 à 69 ans, 70 à 79 ans, 80 ans et plus.

Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité sont réalisées pour explorer l'incertitude autour des résultats présentés.

Analyses de sensibilité sur les paramètres

Des analyses de sensibilité déterministes univariées sur les paramètres ont été réalisées pour explorer l'incertitude sur l'estimation des coûts (hospitalisation, consultation médicale, séquelles), la proportion de méningites parmi les IIP et les probabilités de séquelles et de décès Ces analyses consistent à faire varier individuellement les principaux paramètres du modèle autour de leur valeur centrale afin d'identifier ceux exerçant l'influence la plus importante sur les résultats.

Lorsque les intervalles de confiance ou les données de dispersion n'étaient pas disponibles, des hypothèses de variation ont été retenues de manière pragmatique, notamment sous la forme de variations relatives autour des valeurs centrales (± 20 %) pour les paramètres considérés.

Liste des paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe (± 20 %)

Incertitude sur les coûts	Incertitude sur les QALY	Incertitude sur le nombre de décès
Coût de la visite médicale	Décrément d'utilité pour séquelle	% méningite
Coût d'hospitalisation pour bactériémie	Décrément d'utilité pour méningite	Létalité bactériémie
Coût d'hospitalisation pour méningite	Décrément d'utilité pour bactériémie	Létalité méningite
Probabilité de séquelles	Probabilité de séquelles	
Coût des séquelles	% méningite	
% méningite	Létalité bactériémie	
Létalité bactériémie	Létalité méningite	
Létalité méningite		

Analyses de sensibilité sur les hypothèses de modélisation

Des analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées pour tester l'impact des principales hypothèses de la modélisation sur le résultat économique (Tableau 4).

Tableau 4. Liste des hypothèses ou sources de données testées en analyse de sensibilité

Hypothèse ou source de données testée	Analyse principale	Hypothèse/source testée
Durée de la simulation des IIP	5 ans (2026 à 2031)	3 ans (2026 à 2029) ; 7 ans (2026 à 2033) et 10 ans (2026 à 2036)
Source pour estimer les coûts d'hospitalisation	PHEBUS (0 à 17 ans) Sabra et al., 2024 (20) (18 ans et plus)	HCSP, 2016 (25)
Couverture vaccinale	Augmentation de 15 % par an pour les 3 prochaines années	Aucune augmentation

		Augmentation de 10 % par an sur 3 ans Augmentation de 20 % par an sur 3 ans
Durée d'application du coût annuel des séquelles	5 ans	A vie
Taux d'actualisation	2,5 %	0 % et 4,5 %
Prix du VPC20	57,55 €	37,55 € et 47,55 €

Les scénarios de couverture vaccinale chez l'adulte évalués correspondent à aucune augmentation dans les années à venir (CV0), une augmentation de 10 % par an (CV01), 15 % par an (CV015 ; l'hypothèse de base) ou 20 % par an (CV02) pour les 3 prochaines années.

L'incertitude générée par la variabilité statistique des paramètres économiques et épidémiologiques est explorée au travers des 5 000 simulations générées (analyse de sensibilité probabiliste).

Les analyses de sensibilité probabilistes (ASP) reposent sur 5 000 simulations, selon une structure emboîtée combinant 50 simulations de la composante épidémiologique et, pour chacune d'entre elles, 100 simulations de la composante économique.

Les distributions de probabilité assignées aux principaux paramètres pour générer des valeurs aléatoires et explorer la variabilité conjointe des résultats ont été choisies en cohérence avec les recommandations relatives à l'évaluation économique de l'université de Oxford (Briggs *et al.,* 2006[9]).

Les paramètres inclus dans l'ASP couvrent :

– les données cliniques (probabilité de séquelles, proportions de méningites, létalité),
– les données de coûts (hospitalisations, consultations et séquelles),
– les données d'utilité (désutilités associées aux séquelles).

Plusieurs approches ont été utilisées pour paramétrer l'incertitude selon la disponibilité des données :

– Approche empirique : lorsque les effectifs étaient disponibles (probabilité de séquelles), les distributions ont été directement paramétrées (lois Beta).
– Reconstruction à partir de données agrégées : pour certaines proportions (méningites), des effectifs ont été reconstruits à partir des données agrégées afin de paramétrer les distributions.
– Approche indirecte par coefficient de variation : pour les coûts d'hospitalisation, les écarts-types ont été estimés à partir de coefficients de variation dérivés de données globales, appliqués aux coûts par classe d'âge, en supposant une variabilité relative constante.
– Hypothèses de variabilité relative : en l'absence de données de dispersion, des coefficients de variation plausibles ont été retenus (par exemple 50 % pour les coûts des séquelles) ou des variations relatives autour des valeurs centrales (± 20 % pour la létalité).
– Utilisation des intervalles de confiance publiés : pour les désutilités associées aux épisodes infectieux, les distributions ont été paramétrées à partir des intervalles de confiance issus de la littérature (Huang *et al.*, 2026[10]).

En pratique, le choix des distributions a reposé sur la nature des paramètres :

– loi Gamma pour les coûts (variables positives),

[9] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
[10] Huang M, Romdhani H, Song Y, Xie J, Sundaresan S, Liu D, *et al*. Health utilities associated with pneumococcal diseases in children and adults: a targeted literature review and meta-analysis. Pharmacoecon Open 2026;10(3):407-22. http://dx.doi.org/10.1007/s41669-026-00644-z

– loi Beta pour les probabilités et les utilités (bornées entre 0 et 1).

Cette combinaison d'approches permet d'intégrer de manière explicite l'incertitude paramétrique, en distinguant les situations où les données sont observées, reconstruites ou reposent sur des hypothèses, et d'en évaluer l'impact sur les résultats du modèle.

Les résultats sont présentés sous la forme de courbes d'acceptabilité coût-utilité, qui indiquent, pour chaque seuil de disposition à payer exprimé en € par QALY gagné, la probabilité qu'une stratégie soit la plus coût-efficace parmi celles comparées.

Les détails méthodologiques sont rapportés en Annexe 18.

2.6. Composition qualitative des groupes

Dans le cadre de cette évaluation, deux groupes de travail ont contribué.

Groupe de travail « Modélisation »

Un groupe d'appui restreint de quatre experts a été impliqué dans la définition du périmètre de la modélisation, en collaboration avec les équipes de la HAS et de l'Institut Pasteur. Ce groupe d'appui était composé d'un pédiatre-infectiologue, de deux épidémiologistes, et d'un membre du CNRP (cf. participants). Des réunions mensuelles ont été organisées en visioconférence.

Groupe de travail « Enfants à risque »

Concernant la recommandation pour les enfants à risque d'IIP, un groupe de travail supplémentaire doté d'une expertise spécifique a été consulté. Ce groupe de travail « enfants à risque » était composé d'une dizaine d'experts, tels que des pédiatres, des pédiatres cardiologues, des pédiatres infectiologues, spécialisés en maladies infectieuses et tropicales, un expert en bactériologie (cf. participants).

Parmi les candidats, une experte a été auditionnée séparément, conformément à l'avis du service de déontologie de la HAS. Les experts ont répondu aux questions d'évaluation rapportées dans la section 2.3 concernant les enfants à risque.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les experts des deux groupes de travail, les experts de l'Institut Pasteur, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2023, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site https://dpi.sante.gouv.fr/.

3. Informations générales sur les deux vaccins et la stratégie de vaccination actuelle

3.1. Le vaccin VPC20

PREVENAR 20 (VPC20/APEXXNAR) est un vaccin ipneumococcique conjugué à la protéine vectrice CRM 197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium utilisé comme adjuvant. Ce vaccin conjugué contient les 20 sérotypes suivants : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B/C, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F.

Les Codes Identifiant de Présentation (CIP) concernés par cette demande sont :

– Boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille séparée – CIP 34009 302 478 5 3
– Boîte de 10 seringues préremplies + 10 aiguilles séparées – CIP 34009 302 478 6 0

3.1.1. Autorisation de mise sur le marché

Indication

Le vaccin VPC20 (AMM en Annexe 5) est indiqué dans :

– L'immunisation active pour la prévention des maladies invasives, des pneumonies et des otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à moins de 18 ans ;
– L'immunisation active pour la prévention des maladies invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

La population cible de VPC20 est estimée à environ 645 000 nourrissons par an[11].

Posologie et mode d'administration

Il est précisé dans le RCP du VPC20 (2) que :

– Le vaccin se présente sous la forme suspension injectable, d'une suspension blanche homogène, en seringue préremplie (verre) de 0,5 mL ;
– L'administration se fait par voie intramusculaire uniquement ;
– Les sites privilégiés d'administration sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste latéral) chez les nourrissons ou le muscle deltoïde au niveau de la partie supérieure du bras chez les enfants et les adultes, en prenant soin d'éviter l'injection dans ou à proximité des nerfs et des vaisseaux sanguins.

Il est recommandé que les nourrissons qui reçoivent une première dose du VPC20 terminent le schéma de vaccination avec le VPC20. Les schémas vaccinaux recommandés sont présentés dans le Tableau 5 (population générale) et le Tableau 6 (cas particuliers). La composition d'une dose est reportée dans le Tableau 7.

[11] Bilan démographique 2025 https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/8719824/ip2087.pdf

Tableau 5. Posologie du vaccin VPC20 (population générale) (2).

Tranche d'âge	Posologie VPC20
Chez l'ensemble des nourrissons âgés de 6 semaines à 15 mois	La primovaccination pour les nourrissons comprend trois doses. La première dose étant habituellement administrée à l'âge de 2 mois, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre 11 et 15 mois
Chez les adultes âgés de 18 ans et plus	Une dose de VPC20. La nécessité d'une revaccination avec une dose ultérieure du VPC20 n'a pas été établie. Aucune donnée sur la vaccination séquentielle avec d'autres vaccines pneumococciques ou une dose de rappel n'est disponible pour le VPC20. D'après l'expérience clinique acquise avec le VPC13, si l'utilisation du vaccin VPP23 est jugée appropriée, VPC20 doit être administré en premier

Il n'existe aucune donnée avec le VPC20 dans les populations particulières.

L'Agence européenne des médicaments a toutefois statué que les posologies à suivre pour ces populations concernant le VPC20 soient les mêmes que celles recommandées pour le VPC13. Elle s'est en effet fondée sur les résultats des études cliniques réalisées pour le VPC13 et les a extrapolés au VPC20.

Pour rappel, les données disponibles pour VPC13 concernaient les enfants et les adultes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique. Il s'agissait notamment des enfants et des adultes immunodéprimés infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), ainsi que d'enfants atteints de drépanocytose.

Sur la base de ces données, la posologie suivante avait été recommandée pour le VPC13 :

- Il a été recommandé aux personnes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique (par exemple, les personnes atteintes de drépanocytose ou d'infection par le VIH), y compris celles qui ont déjà été vaccinées avec 1 ou plusieurs doses du VPP23, de recevoir au moins 1 dose du VPC13 ;
- Chez les personnes ayant subi une GCSH, le schéma vaccinal recommandé avec le VPC13 comprenait 4 doses. La primovaccination comprenait 3 doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. Une dose de rappel était recommandée 6 mois après l'administration de la troisième dose.

Tableau 6. Posologie du vaccin VPC20 (cas particuliers) (2).

Tranche d'âge	Posologie VPC20
Chez les nourrissons âgés de moins de 6 semaines	La sécurité et l'efficacité du VPC20 chez les nourrissons âgés de moins de 6 semaines n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible
Chez les prématurés (moins de 37 semaines de gestation)	La primovaccination pour les nourrissons comprend trois doses. La première dose étant habituellement administrée à l'âge de 2 mois, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre 11 et 15 mois.

	Comme pour les autres vaccins pneumococciques conjugués, le résumé des caractéristiques du produit mentionne, dans les mises en garde, un risque d'apnée chez les très grands prématurés (≤ 28 semaines de gestation), justifiant une surveillance respiratoire après la primovaccination, sans remettre en cause la vaccination dans cette population
Chez les nourrissons non vaccinés âgés de 7 mois à moins de 12 mois	Deux doses, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie
Chez les nourrissons non vaccinés âgés de 12 à moins de 24 mois	Deux doses, avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les doses
Chez les enfants non vaccinés âgés de 2 ans à moins de 5 ans	Une dose unique
Chez les enfants de 15 mois à moins de 5 ans déjà complètement vaccinés avec le VPC13	Une dose unique administrée sur une base individuelle conformément aux recommandations officielles pour déclencher des réponses immunitaires contre les sérotypes supplémentaires. Si VPC13 a été administré précédemment, au moins 8 semaines doivent s'écouler avant d'administrer VPC20
Chez les enfants et adolescents âgés de 5 ans à moins de 18 ans, indépendamment d'une vaccination antérieure avec VPC13	Une dose unique administrée sur une base individuelle conformément aux recommandations officielles. Si le VPC13 a été administré précédemment, au moins 8 semaines doivent s'écouler avant d'administrer le VPC20

Tableau 7. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage, VPC20 (2).

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Solution pour injection. Chaque dose de 0,5 mL contient au total : 46,2 µg d'antigènes polysaccharidiques pneumococciques (2,2 de chacun des polysaccharides des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A,19F, 22F, 23F et 33F, puis 4,4 de sérotype 6B) conjugués à environ 51 µg de protéine porteuse CRM197*, tous adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,125 mg d'aluminium par dose)	Chaque dose de 0,5 mL contient : 0,1 mg de polysorbate 80 par dose de 0,5 mL, équivalent à 0,2 mg/mL de polysorbate 80

Contre-indications

Comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit, les contre-indications sont l'hypersensibilité aux substances actives, dont l'anatoxine diphtérique, ou à l'un des excipients :

– Chlorure de sodium (NaCl) ;
– Acide succinique ;
– Polysorbate 80.

Co-administration

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

Ne pas mélanger le VPC20 avec d'autres vaccins/médicaments dans la même seringue.

Le VPC20 peut être administré en même temps (sur des sites de vaccination différents) avec les vaccins suivants :

– **Chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à moins de 5 ans :**
  • VPC20 peut être administré de manière concomitante avec chacun des antigènes vaccinaux suivants, sous forme de vaccins monovalents ou combinés : diphtérie, tétanos, coqueluche acellulaire, hépatite B, Haemophilus influenzae de type b, poliomyélite inactivée, rougeole, oreillons, rubéole et varicelle.
– **Chez l'adulte :**
  • VPC20 peut être administré de manière concomitante avec le vaccin contre la grippe saisonnière et le vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Il n'existe aucune donnée concernant l'administration concomitante du VPC20 avec d'autres vaccins.

Des vaccins injectables différents doivent toujours être administrés dans des sites de vaccination différents. VPC20 ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins/médicaments dans la même seringue.

Fertilité, grossesse et allaitement

– **Fertilité :**
  • Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du VPC20 sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères chez le rat.
– **Grossesse :**
  • Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du VPC20 chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction ;
  • L'administration du VPC20 pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.
– **Allaitement :**
  • À ce jour, il n'existe pas d'information indiquant que le VPC20 est excrété dans le lait maternel.

3.2. Le vaccin VPC21

CAPVAXIVE (VPC21/V116) est un vaccin ipneumococcique conjugué à la protéine vectrice CRM 197 contenant 21 sérotypes :

– Les 11 sérotypes 3, 6A, 7F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C[12], 19A, 22F, 33F en commun avec le vaccin VPC20 actuellement recommandé dans la population adulte ;
– Les sérotypes 9N, 15A, 16F, 17F, 20A, 23A, 23B, 24F, 31 et 35B, qui sont dix sérotypes non inclus dans le vaccin VPC20.

Le VPC21 a été développé spécifiquement sur l'épidémiologie de la **population adulte**. Les sérotypes ont été sélectionnés pour être inclus dans le VPC21 sur la base, en partie, des données épidémiologiques mondiales disponibles, en se concentrant principalement sur les données provenant d'adultes plus âgés (≥ 65 ans) aux États-Unis et en Europe, des régions où un programme de vaccination pédiatrique a été mis en place.

[12] Les autorités de santé considèrent 15B/15C comme un couple sérotypique, correspondant à des souches capables de se convertir réversiblement par modification O-acétylation de leur capsule, la protection vaccinale contre 15B étant généralement supposée couvrir 15C malgré des variations possibles d'immunogénicité. Pour cette raison, le sérotype 15C identifié comme unique au VPC21 dans l'étude clinique STRIDE-3 est ici listé dans les sérotypes communs au VPC20 (26).

Les CIP concernés par cette demande sont :

– Boîte de 1 seringue préremplie + 1 aiguille séparée – CIP : 34009 303 114 6 2 ;
– Boîte de 1 seringue préremplie + 2 aiguilles séparées – CIP : 34009 303 114 7 9 ;
– Boîte de 10 seringues préremplies + 10 aiguilles séparées – CIP : 34009 303 114 9 3.

3.2.1. Autorisation de mise sur le marché

Indication

Le vaccin VPC21 (AMM en Annexe 6) est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Il est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention des infections invasives et des pneumonies causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans ayant déjà complété leur schéma de primovaccination contre le pneumocoque.

La sécurité et l'efficacité de CAPVAXIVE chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

L'élargissement des recommandations à tous les ≥ 65 ans a été estimé jusqu'à ~16,7 millions d'individus éligibles. La population adulte ciblée par la vaccination pneumococcique, soit les adultes à risque âgés de 18 ans et plus, ainsi que les adultes âgés de 65 ans et plus, a été estimée à un total d'environ 18,5 millions de personnes (population prévalente)[13].

Posologie et mode d'administration

Il est précisé dans le RCP du VPC21 (6) que :

– Le vaccin se présente sous la forme suspension injectable, en seringue préremplie unidose. Une dose contient 0,5 mL du vaccin + une ou deux aiguilles séparées ;
– L'administration se fait par voie intramusculaire uniquement ;
– Le site privilégié d'administration est le muscle deltoïde au niveau de la partie supérieure du bras chez l'adulte ;
– Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue ;
– La composition d'une dose est reportée dans le Tableau 8.

Tableau 8. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage, VPC21 (6).

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Solution pour injection. Chaque dose de 0,5 mL contient au total : 84 µg d'antigènes polysaccharidiques pneumococciques (4 de chacun des polysaccharides des sérotypes 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F et 35B) conjugués à environ 65 µg de protéine porteuse CRM197*	Chaque dose de 0,5 mL contient : 1,55 mg de L-histidine, 0,50 mg de polysorbate 20, 4,49 mg de chlorure de sodium et de l'eau pour injection. CAPVAXIVE ne contient aucun agent de conservation

[13] Bilan démographique 2025 https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/8719824/ip2087.pdf

*La protéine CRM197, « carrier protein », est une toxine diphtérique mutante non toxique (issue de *Corynebacterium diphtheriae* C7) exprimée par recombinaison dans *Pseudomonas fluorescens*. Cette protéine est utilisée pour aider le système immunitaire à reconnaître les antigènes.

Contre-indications

Comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (6), les contre-indications sont l'hypersensibilité aux substances actives, dont l'anatoxine diphtérique, ou à l'un des excipients :

– Chlorure de sodium (NaCl) ;
– Histidine ;
– Polysorbate 20 (E432) ;
– Acide chlorhydrique (HCl ; pour l'ajustement du pH).

Co-administration

Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

Adultes âgés de 18 ans

VPC21 peut être administré de manière concomitante avec le vaccin quadrivalent contre la grippe (inactivé, à virion fragmenté). Aucune donnée n'est disponible concernant la co-administration du VPC21 avec des vaccins autres que ceux contre la grippe.

Des vaccins injectables différents doivent toujours être administrés dans des sites de vaccination différents. VPC21 ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins/médicaments dans la même seringue.

Fertilité, grossesse et allaitement

– **Fertilité** :
  • Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du VPC21 sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères chez le rat.
– **Grossesse** :
  • Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du VPC21 chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal.
  • L'administration du VPC21 pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.
– **Allaitement** :
  • À ce jour, il n'existe pas d'information indiquant que le VPC21 est excrété dans le lait maternel.

3.3. Composition des vaccins conjugués

Une comparaison de la composition des vaccins VPC13, VPC15, VPC20 et VPC21 est présentée dans le Tableau 9.

Le VPC21 ne contient pas d'adjuvant, contrairement au VPC20 (PREVENAR 20, le vaccin actuellement recommandé chez les adultes), qui contient 0,125 mg de phosphate d'aluminium.

Pour les sérotypes communs au VPC20 et au VPC21, le VPC21 contient des quantités plus importantes de ces sérotypes lorsqu'ils sont conjugués à la protéine porteuse CRM197 (4 µg contre 2,2 µg, Tableau 9).

Aucun des vaccins ne contient les sérotypes 6C (structurellement proche du 6A), ni 15C (structurellement proche du 15B). Toutefois, ces sérotypes sont parfois testés dans les études d'immunogénicité en raison de la possibilité d'une protection par réactions croisées. L'Agence

européenne des médicaments et MSD ont convenu qu'il n'est pas possible d'affirmer dans le résumé des caractéristiques du produit que le vaccin VPC21 confère un effet protecteur contre le sérotype 6C (6).

Tableau 9. Comparaison de la composition des vaccins conjugués VPC13, VPC15, VPC20 et VPC21.

Élément	VPC13 (Pfizer) (27)	VPC15 (MSD) (28)	VPC20 (Pfizer) (2)	VPC21 (MSD) (6)
Adjuvant	0,125 mg phosphate d'aluminium	0,125 mg phosphate d'aluminium	0,125 mg phosphate d'aluminium	Aucun
Protéine porteuse	32 µg de CRM197 environ	30 µg de CRM197 environ	51 µg de CRM197 environ	65 µg de CRM197 environ
Sérotypes				
4	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
6B	4,4 µg	2 µg	4,4 µg	-
9V	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
14	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
18C	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
19F	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
23F	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
1	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
5	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	-
7F	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	4 µg
3	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	4 µg
6A	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	4 µg
6C	-	-	-	-
19A	2,2 µg	2 µg	2,2 µg	4 µg
22F	-	2 µg	2,2 µg	4 µg
33F	-	2 µg	2,2 µg	4 µg
8	-	-	2,2 µg	4 µg
10A	-	-	2,2 µg	4 µg
11A	-	-	2,2 µg	4 µg
12F	-	-	2,2 µg	4 µg
15B	-	-	2,2 µg	4 µg
15C	-	-	-	-
9N	-	-	-	4 µg
15A	-	-	-	4 µg
16F	-	-	-	4 µg
17F	-	-	-	4 µg
20A	-	-	-	4 µg

23A	-	-	-	4 µg
23B	-	-	-	4 µg
24F	-	-	-	4 µg
31	-	-	-	4 µg
35B	-	-	-	4 µg

3.4. La stratégie de vaccination actuelle

3.4.1. La population à risque

Conformément aux recommandations de la HAS, la vaccination est recommandée pour les patients à risque âgés à partir de 2 ans et s'adresse aux personnes suivantes :

Patients immunodéprimés (patients concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés) :

- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les syndromes drépanocytaires majeurs) ;
- Atteints de déficits immunitaires héréditaires ;
- Infectés par le VIH ;
- Patients présentant une tumeur solide ou une hémopathie maligne ;
- Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide ;
- Greffés de cellules souches hématopoïétiques ;
- Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique ;
- Atteints de syndrome néphrotique.

Patients non immunodéprimés porteurs au moins d'une comorbidité prédisposant à la survenue d'IIP :

- Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème ;
- Asthme sévère sous traitement continu ;
- Insuffisance rénale ;
- Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non ;
- Diabète non équilibré par le simple régime ;
- Patients présentant une brèche ostéo-méningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire.

Le ou les vaccins recommandés et la dose dépendent de l'âge de l'individu.

3.4.2. Nourrissons

La vaccination contre le pneumocoque (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire pour tous les enfants nés à compter du 1er janvier 2018 (Annexe 3). La vaccination par le VPC15 ou par le VPC13 est effectuée selon **un schéma vaccinal de primovaccination à deux injections, à deux mois d'intervalle, à l'âge de 2 mois (8 semaines) et à 4 mois suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois (schéma 2+1).** Un schéma vaccinal renforcé comprenant une primovaccination à trois doses suivies d'une dose de rappel est recommandé pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoques.

La HAS souligne l'importance de la dose de rappel. Elle vise à renforcer la réponse immunitaire induite par la primovaccination, en consolidant la mémoire immunitaire et en augmentant la qualité, ainsi que la persistance de la réponse en anticorps. Les données d'immunogénicité, notamment celles rapportées dans la mise au point du CNRP publiée en 2025, montrent que ce rappel est particulièrement déterminant pour les sérotypes associés à un fort potentiel invasif (29).

Conformément au calendrier vaccinal de 2025, la HAS recommande plusieurs schémas de vaccination en fonction de l'âge et du statut vaccinal antérieur (30).

Recommandations générales

– Pour les nourrissons de 2 à 6 mois : deux doses de VPC13 ou de VPC15, respectivement à l'âge de 2 mois et 4 mois, suivies d'une dose de rappel à 11 mois.

Recommandations particulières

– Pour les nourrissons de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de VPC13 ou de VPC15 doivent être administrées à un intervalle de deux mois, suivies d'une dose de rappel un an après la dernière dose ;
– Pour les nourrissons de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de VPC13 ou de VPC15 sont recommandées, espacées d'au moins deux mois ;
– Pour les prématurés et nourrissons à risque élevé d'IIP : un schéma de trois doses de VPC13 ou de VPC15 est indiqué, avec des injections à 2 mois, 3 mois et 4 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.

3.4.3. Enfants

La vaccination pour les enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans est recommandée pour les personnes à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoques. Elle est effectuée avec le vaccin VPC15 ou le VPC13, ainsi qu'avec le vaccin VPP23 (30, 31).

Chez les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP, la HAS recommande :

– Enfants antérieurement vaccinés avec VPC13 ou VPC15 avant l'âge de 24 mois : une dose unique de VPP23 doit être administrée au moins deux mois après la dernière dose de vaccin conjugué ;
– Enfants non vaccinés antérieurement par un vaccin conjugué : deux doses de VPC13 ou VPC15 sont recommandées, espacées d'au moins deux mois, suivies d'une dose unique de VPP23 au moins deux mois après la dernière dose de vaccin conjugué.

Chez les enfants et adolescents âgés de plus de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP, la HAS recommande plusieurs schémas de vaccination en fonction de leur statut vaccinal :

– **Vaccinés antérieurement** :
  • Si la séquence VPC13-VPP23 ou VPC15-VPP23 a été réalisée : une nouvelle dose de VPP23 est possible, à condition de respecter un intervalle de cinq ans après la dernière injection ;
  • Si seul le VPP23 a été administré : une dose de VPC13 ou VPC15 peut être ajoutée si la précédente vaccination remonte à plus d'un an. Une nouvelle dose de VPP23 peut ensuite être administrée, avec un délai minimal de cinq ans entre les doses.
– **Non vaccinés antérieurement** :
  • Une dose unique de VPC13 ou VPC15, suivie d'une dose de VPP23 administrée au moins deux mois après.

3.4.4. Adultes

Depuis juillet 2025, la HAS recommande que les adultes à partir de 65 ans, soient vaccinés avec une dose unique du vaccin VPC20 ou du vaccin VPC21, en raison de leur âge et de la présence accrue de comorbidités qui augmentent le risque de maladie pneumococcique dans ce groupe (7). De plus, la HAS recommande la vaccination pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque accru d'infection invasive à pneumocoques.

Les personnes n'ayant jamais reçu de vaccin pneumococcique peuvent bénéficier d'une primovaccination par une dose unique de VPC20 ou de VPC21, au même titre.

La HAS ne recommande pas de campagne de rattrapage de vaccination chez les adultes. Les adultes éligibles à la vaccination pneumococcique ayant déjà reçu un ou des vaccins avant la mise en place de ce schéma vaccinal poursuivront leur schéma de vaccination selon les schémas recommandés ci-dessous :

- Les personnes ayant reçu une seule dose de VPC13 ou une seule dose de VPP23 reçoivent une dose de VPC20 ou de VPC21 (au même titre), si la vaccination antérieure remonte à plus d'un an ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 ou VPC15, suivie par VPP23, pourront recevoir une injection de VPC20 ou de VPC21 (au même titre), en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection.

À noter que les individus (enfants et adultes) sont classés en **trois niveaux de risque**, définis selon les recommandations de vaccination contre le pneumocoque pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque figurant dans l'avis du Haut conseil de la santé publique (HCSP) de 2013 (32) et de 2017 (33).

3.4.5. Les facteurs de risque d'infection à pneumocoques

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli, comme les jeunes enfants, les adultes âgés, et les personnes souffrant de maladies chroniques ou suivant des traitements médicaux altérants le fonctionnement du système immunitaire, présentent un risque plus élevé de contracter ces infections (34). En outre, ces populations sont à haut risque de complications, étant donné que chaque infection supplémentaire tend à aggraver les affections préexistantes (telles que la BPCO, les maladies cardiaques et les troubles neurologiques) et expose à une aggravation des séquelles à long terme, en particulier après des formes invasives comme la méningite (35, 36).

Le Haut conseil de la santé publique (HCSP) a défini trois niveaux de risque des IIP mis à part le risque propre aux nourrissons (33).

- **Le risque faible** : concerne les personnes immunocompétentes non affectées par une des pathologies les exposant particulièrement. Dans ce groupe, l'incidence des IP augmente seulement avec l'âge ;
- **Le risque intermédiaire** : personnes immunocompétentes atteintes des pathologies sous-jacentes (liste dans la section 3.4.1) ;
- **Le risque élevé** : personnes immunodéprimées.

Des données sur le diagnostic, la présentation clinique, l'épidémiologie, la morbi-mortalité, et les coûts associés à ces pathologies chez les adultes, sont détaillées dans deux rapports d'évaluation de la HAS récents :

- « Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques » publié en août 2023 (3) ;
- « Élargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes » publié en janvier 2025 (5).

3.4.6. Couverture vaccinale

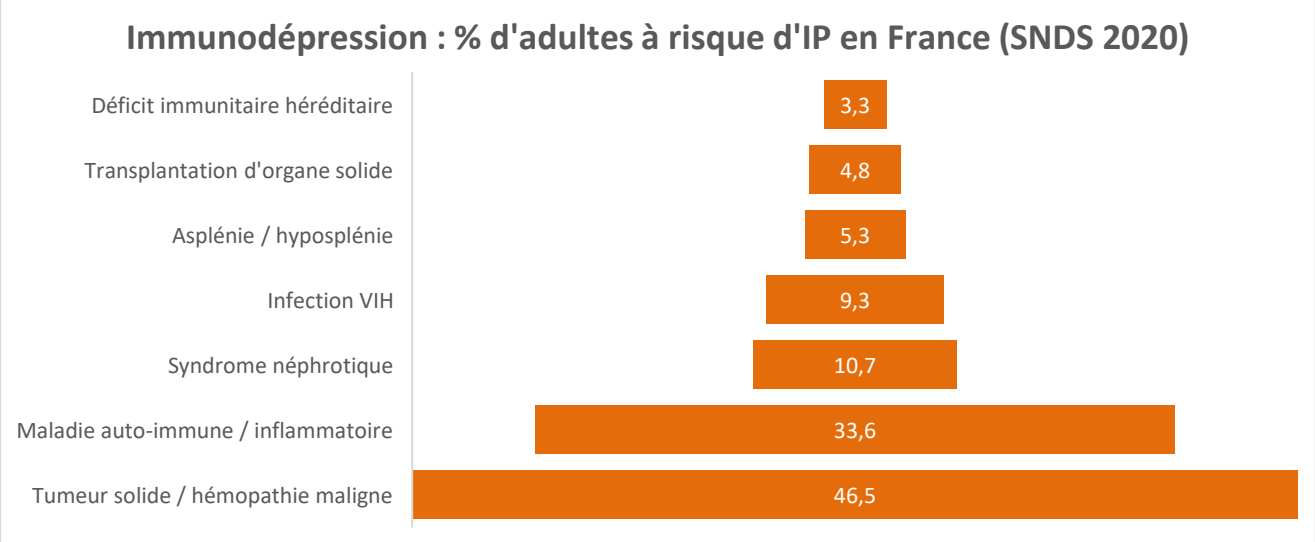
La primovaccination contre le pneumocoque (deux injections suivies d'un rappel) est obligatoire pour tous les enfants nés à partir du 1er janvier 2018. La couverture vaccinale (CV) pneumocoque a progressé de 88,6 % en 2010 à 95,7 % en 2022 (8) (au moins 3 doses à l'âge de 24 mois, certificat de santé à 24 mois), avec une estimation à 92 % en 2023[14] (pour les trois doses chez les enfants âgés de 21 mois, SNDS-DCIR, qui peuvent sous-estimer légèrement la couverture réelle (notamment pour les vaccinations réalisées en PMI hors remboursement).

Tandis que pour les adultes, moins de 20 % des personnes âgées de 65 ans et plus à risque élevé d'infections à pneumocoques sont correctement vaccinées contre les infections à pneumocoques en 2023 : seules 18,9 % ont reçu au moins une dose de vaccin (VPC13) et 16,7 % ont reçu au moins deux doses de vaccin (une dose de VPC13 précédée ou suivie d'une dose de VPP23) (19). Pour les adultes à risque élevé d'IIP, la CV reste très insuffisante, appréciée entre 5 % et 16,9 % selon certaines estimations (37). Une étude rétrospective publiée en 2025 par Wyplosz *et al.* confirme que, chez l'adulte, la CV contre les pneumocoques restait faible par rapport à celle observée pour la grippe saisonnière en 2020 (34). Chez les patients présentant des comorbidités, le taux de CV contre le pneumocoque était entre 7,2 % et 9,4 % chez les personnes âgées de 18 à 65 ans et celles âgées de plus de 65 ans, tandis que chez les patients présentant des déficiences immunitaires, il était de 20 % chez les personnes âgées de 18 à 65 ans et de 17,9 % chez les personnes âgées de plus de 65 ans. En s'appuyant sur des algorithmes spécifiques permettant d'identifier les pathologies chroniques listées par le HCSP (38), cette étude a également mis en évidence l'ampleur du risque d'IP chez l'adulte en France.

Parmi plus de 7,3 millions d'adultes atteints d'une pathologie chronique associée à un risque accru d'IP en France (données SNDS, 1 janvier à 31 décembre 2020), d'un âge moyen de 67 ans :

– 84,2 % présentaient au moins une comorbidité ;
– 24,5 % présentaient une immunodépression.

La distribution, exprimée en pourcentage, des adultes à risque d'infections à pneumocoques en France, est rapportée pour l'année 2020 (34) (Figure 4).



[14] Géodes - Santé publique France – Indicateurs : cartes, données et graphiques

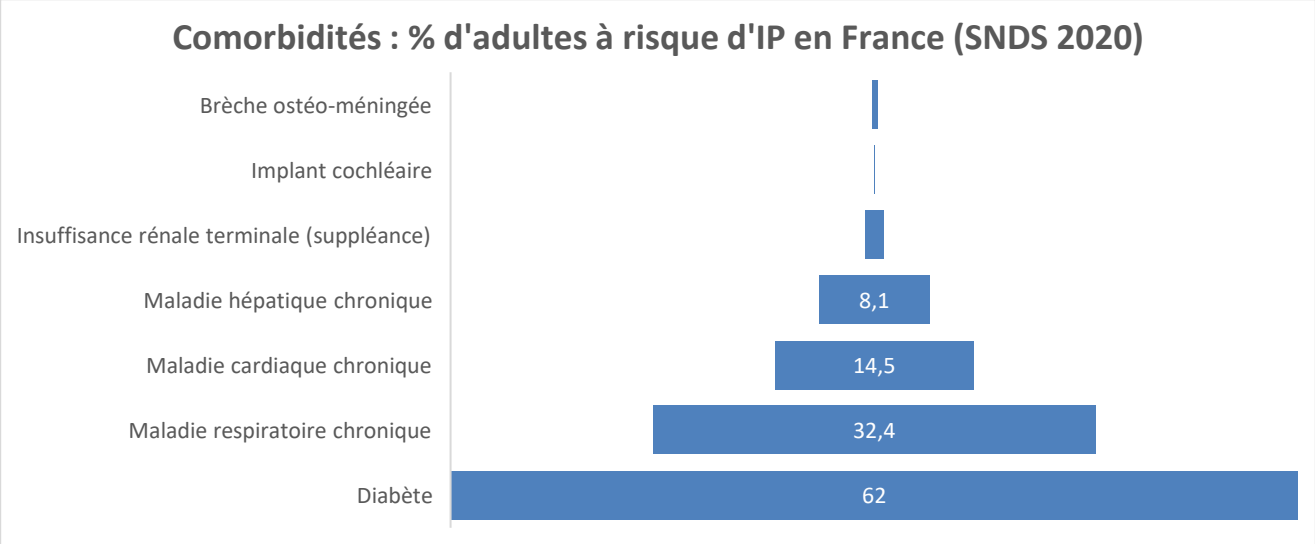


Figure 4. Patients atteints d'affections immunosuppressives (en orange) et des pathologies sous-jacentes ou des comorbidités (en bleu) et qui sont exposés au risque de maladie pneumococcique en France en 2020, sur une population totale de 7 336 769 patients. Les patients pouvaient être classés dans les deux catégories, de sorte que le nombre total de patients atteints d'une comorbidité et de ceux atteints d'une affection immunosuppressive dépassait le nombre total de patients (Source : Wyplosz *et al.*, 2025 (34)[15]).

Selon cette étude, la CV pour la séquence VPC13 + VPP23 (recommandée chez l'adulte à l'époque de l'analyse) est estimée globalement à 9,9 % pour les adultes à risque élevé d'IP : 7,2 % chez les adultes de 18 à 65 ans, 9,4 % chez les adultes de 65 ans et plus, 20 % chez les patients immunodéprimés.

Le bilan de SpF pour la couverture vaccinale en 2024, en France, montre une amélioration de la couverture pneumococcique. Il rapporte que moins de **20 % des personnes âgées de 65 ans et plus à risque élevé d'IIP** sont correctement vaccinées : 18,9 % ont reçu au moins une dose de vaccin (VPC13) et 16,7 % ont reçu au moins deux doses de vaccin (une dose de VPC13 précédée ou suivie d'une dose de VPP23) (19).

Une augmentation de la CV est attendue en France dans les années à venir, grâce à la simplification des recommandations en 2025, avec une dose unique du vaccin VPC20[16] ou VPC21 (7), et à l'extension de l'éligibilité vaccinale aux personnes de 65 ans et plus. Des estimations récentes montrent une hausse de la vaccination en 2025 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, liée à une prise de conscience accrue, au sein du corps médical, de la nécessité de protéger les tranches d'âge les plus vulnérables, notamment les les personnes âgées (39). Par ailleurs, la co-administration des vaccins antipneumococciques avec la vaccination antigrippale pourrait contribuer à atteindre des niveaux de couverture similaires à ceux observés pour la grippe, qui a été rapportée à 25,4 % chez les moins de 65 ans à risque et à 54,0 % chez les 65 ans et plus pendant la saison grippale 2023 à 2024, selon Santé publique France (40).

Système de surveillance nationale

La surveillance nationale des IP repose sur **le CNRP**, en lien avec le réseau des **Observatoires Régionaux du Pneumocoque** (ORP) qui couvre environ 70 % des admissions en médecine dans les

[15] Pour les comorbidités, les pourcentages non visibles dans la figure sont reportés : insuffisance rénale terminale : 1,4 % ; implant cochléaire : 0,1 % ; brèche ostéo-méningée : 0,4 %)

[16] Les vaccinations contre le pneumocoque et le zona sont recommandés à l'ensemble des personnes âgées de 65 ans et plus. Ces vaccinations s'ajoutent aux rappels de vaccination contre le DTP, de la vaccination annuelle contre la grippe et de la vaccination contre la Covid-19.

13 régions de la France métropolitaine. Ce réseau assure une surveillance active des IIP et fournit des données essentielles sur **la résistance aux antibiotiques** et **la distribution des sérotypes circulants**. La surveillance est également assurée par le réseau **EPIBAC** (Épidémiologie et pathologie bactérienne), un système de surveillance épidémiologique en France métropolitaine, actif depuis 1987, et dans les DROM depuis 2010. Il est constitué d'établissements susceptibles de prendre en charge les patients atteints d'infections invasives bactériennes, dont celles à *Streptococcus pneumoniae*.

En complément, le réseau **SIIPA** (surveillance épidémiologique clinico-microbiologique des infections invasives à pneumocoques de l'adulte) et le groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (**GPIP**), ainsi que le réseau **ACTIV**, qui étudie les méningites bactériennes et les infections invasives à pneumocoques chez les enfants depuis 2011, contribuent à caractériser les aspects épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de la maladie. Le taux d'exhaustivité des données transmises par les laboratoires participants a été estimé à partir de 2002 et variait entre 74 et 89 % selon les années et les bactéries étudiées[17].

L'agence nationale **SpF** joue un rôle de coordination nationale et d'analyse des données. **Les taux d'incidence nationale** par année et par classe d'âge sont calculés en rapportant le nombre estimé de cas par pathologie au nombre de personnes résidant en France pour l'année concernée (Insee).

3.4.7. Recommandations vaccinales à l'étranger pour le VPC20 chez les nourrissons

Recommandations dans les pays européens

La vaccination des nourrissons avec le VPC20 est recommandée dans plusieurs pays, tant européens que non européens, soit de manière préférentielle par rapport aux autres vaccins antipneumococciques, soit au même titre que d'autres vaccins antipneumococciques (Tableau 10).

En Europe, le VPC20 est recommandé de manière préférentielle en Belgique (41), dans plusieurs régions d'Italie (42), au Luxembourg (43), au Portugal (44), en République tchèque (45) et en Slovénie (46). Le vaccin est recommandé au même titre que le VPC15 à Chypre[18] et en Grèce[19], et au même titre que le VPC13 et le VPC15 dans diverses régions d'Espagne (47).

Tous les pays cités recommandent le VPC20 selon un schéma 3+1, conformément à l'AMM, à l'exception du Portugal qui recommande le VPC20 selon un schéma 2+1, en dehors de l'AMM. Le NITAG portugais a choisi de maintenir la recommandation existante du schéma 2+1 utilisé pour les générations précédentes de vaccins pneumococciques conjugués[20].

À Chypre, en Espagne et en Grèce, où le VPC20 est recommandé au même titre que les autres vaccins pneumococciques conjugués, les recommandations doivent tenir compte des différents schémas pour les différents vaccins, à savoir un schéma 2+1 pour le VPC13 et le VPC15, par opposition au schéma 3+1 autorisé pour le VPC20.

En général, les pays européens mentionnés qui utilisent le schéma 3+1 recommandent les trois doses de primovaccination à l'âge de deux mois, quatre mois et six mois, à l'exception de l'Italie (deux, trois et quatre mois) et de la Slovénie (deux, cinq et six mois), et la dose de rappel entre 12 et 15 mois, bien que des exceptions à cette règle soient signalées en Espagne (11 mois), en Italie (10 mois) et en Slovénie (entre 12 et 18 mois).

[17] EPIBAC
[18] Vaccine Scheduler | ECDC
[19] Vaccine Scheduler | ECDC
[20] Communication personnelle avec le secrétariat du NITAG Portugais

Recommandations dans les pays non européens

Dans d'autres pays, le VPC20 est recommandé soit selon un schéma 2+1 (Argentine (48, 49), Australie (50), Brésil (51), Israël[21] et Pérou (52)), soit selon un schéma 3+1 (Corée du Sud (53), États-Unis (54, 55), Japon[22], Mexique (56)). Dans un seul pays, le Canada (57), le VPC20 est recommandé selon les schémas 2+1 et 3+1 (Tableau 10) ce dernier schéma étant généralement administré aux nourrissons à risque.

Le VPC20 est recommandé de manière préférentielle en Argentine, en Australie, en Israël, au Mexique et au Pérou, et au même titre que les autres vaccins pneumococciques conjugués au Brésil (VPC10, VPC13, VPC15), au Canada, en Corée du Sud et au Japon (VPC15) et aux États-Unis (VPC15).

Les doses de primovaccination sont généralement recommandées à l'âge de deux mois et quatre mois pour le schéma 2+1, avec une troisième dose de primovaccination à l'âge de six mois pour les recommandations du schéma 3+1. Le Brésil et le Japon font exception, car ils précisent que deux ou trois doses de primovaccination doivent être administrées au cours des 10 premiers mois (Japon) ou 11 premiers mois (Brésil) de la vie du nourrisson, sans recommander d'âge spécifique pour chaque dose. Tous les pays non européens cités recommandent une dose de rappel entre 12 et 15 mois.

Tableau 10. Revue non exhaustive des recommandations de vaccination contre les infections à pneumocoques chez les nourrissons à l'étranger (analyse réalisée en juin 2026).

Recommandation (population générale)		Posologie											
		M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12 à M15	M15 à M18
Pays Européens													
Belgique	3+1 VPC20												
Chypre	2+1 VPC15												
	3+1 VPC20												
Espagne	2+1 VPC13 ou 15												
	3+1 VPC20												
Grèce	2+1 VPC15												
	3+1 VPC20												
Italie	3+1 VPC20												
Luxembourg	3+1 VPC 20												
Portugal	2+1 VPC20												
République Tchèque	3+1 VPC20												
Slovénie	3+1 VPC20												
Pays hors Europe													
Argentine	2+1 VPC20												
Australie	2+1 VPC20												
Brésil	2+1 VPC10, 13 ou 15												
	2+1 VPC20												
Canada	2+1 VPC15												
	2+1 VPC20												
	3+1 VPC15												
	3+1 VPC20												
Corée du Sud	3+1 VPC20												
États-Unis	3+1 VPC15												
	3+1 VPC20												
Israël	2+1 VPC20												
Japon	2+1 VPC15												
	3+1 VPC20												
Mexique	3+1 VPC20												
Pérou	2+1 VPC20												

Vert clair : Doses de primovaccination des VPC précédents

[21] Immunization Schedule - Parents and Parenting - The Ministry of Health

[22] Pneumococcal Vaccine for Children | Ministry of Health, Labour and Welfare

Vert foncé : Doses de primovaccination du VPC20

Bleu : Doses de rappel de tout VPC

Pays où le VPC20 a été évalué mais n'est pas recommandé

Allemagne

En août 2025, le NITAG allemand (le *Ständige Impfkommission*, ou STIKO) a publié un avis sur la place du VPC20 dans le programme allemand de vaccination des enfants (58). Le STIKO a évalué les données d'efficacité et de sécurité issues du dossier clinique et a développé un modèle de transmission dynamique indépendant afin d'évaluer les effets et les implications de l'introduction éventuelle du VPC20 (59).

Le STIKO a proposé de maintenir les recommandations actuelles pour un schéma de vaccination 2+1 avec le VPC13 ou le VPC15 plutôt que d'introduire le VPC20 dans le schéma 3+1. Le STIKO a également maintenu sa recommandation pour un schéma 3+1 avec le VPC13 ou le VPC15 pour les prématurés. Le STIKO a estimé que les vaccins actuels restent suffisamment efficaces et que le passage au VPC20 n'apporterait pas de bénéfice clair démontré à l'échelle populationnelle.

Les raisons de cette décision ont été exposées comme suit :

- La couverture vaccinale actuelle en Allemagne pour le schéma 2+1 est insatisfaisante, avec environ 73 % pour les enfants de 24 mois en 2024, de sorte que la priorité est d'augmenter cette couverture (60). Les chiffres varient légèrement selon les régions - on observe généralement des taux inférieurs à 70 % dans certains États de l'Est, tandis que d'autres affichent des taux proches ou supérieurs à 78 %. L'ajout d'une dose supplémentaire pour compléter le schéma vaccinal a donc été jugé comme une contrainte et un inconvénient majeur dans ce contexte ;
- La modélisation épidémiologique a montré qu'une réduction possible de l'efficacité contre le portage pneumococcique de 20 % ou plus entre le VPC20 et le VPC13 pourrait entraîner une augmentation du nombre de cas de maladies pneumococciques et de décès chez les jeunes enfants. Les seules données disponibles sur l'efficacité du vaccin provenant d'études d'immunogénicité, le STIKO a jugé que l'incertitude quant à l'efficacité clinique du vaccin était insatisfaisante.

Le STIKO a toutefois recommandé en janvier 2026, la vaccination avec le VPC20 pour les enfants et les adolescents âgés de 2 à 17 ans présentant des facteurs de risque de maladie pneumococcique grave (61).

Les Pays-Bas

En 2024, le Conseil de la santé des Pays-Bas (le *Gezondheidsraad*) a examiné les données fournies par l'autorité nationale de santé publique (le RIVM) concernant une modification potentielle de la recommandation de vaccination contre le pneumocoque chez les nourrissons (62). À l'époque, la recommandation consistait en un schéma 2+1 avec le VPC15, et le RIVM a évalué l'impact potentiel d'une recommandation préférentielle en faveur du VPC20.

L'évaluation comprenait une analyse du dossier clinique, complétée par une modélisation utilisant un modèle markovien statique avec des hypothèses sur l'effet indirect potentiel de la vaccination des nourrissons sur les groupes d'âge plus avancés.

Le RIVM a conclu que, bien qu'un passage d'un schéma 2+1 à un schéma 3+1 puisse être intégré dans le programme néerlandais de vaccination des nourrissons à l'âge de deux, trois, cinq et 12 mois, les avantages potentiels de l'introduction du VPC20 chez les nourrissons ne justifiaient pas les coûts potentiels :

– La légère réduction de l'incidence des infections à pneumocoques chez les enfants de moins de 15 ans serait éclipsée par l'augmentation prévue des infections à pneumocoques chez les adultes de 60 ans et plus ;
– Un RDCR de 750 000 € par QALY lorsque l'analyse est limitée aux enfants de moins de 15 ans, en raison de l'impact épidémiologique modeste et de l'augmentation des coûts pour le programme national de vaccination.

Un changement potentiel dans le vaccin administré aux personnes âgées a été envisagé afin d'atténuer le remplacement des sérotypes causés par le changement de vaccin administré aux enfants. La stratégie étudiée consistait à vacciner les nourrissons avec le VPC20 et les personnes âgées avec le VPC21. Cette approche a entraîné un RDCR de 160 000 € par QALY en raison des sérotypes supplémentaires présents dans le VPC21 qui ne figurent pas dans le VPC20, dont la prévalence devrait augmenter en raison du remplacement des sérotypes à la suite du passage du VPC15 au VPC20 chez les nourrissons. Cependant, l'évaluation économique n'a pas pris en compte les coûts liés à la vaccination des adultes.

3.4.8. Recommandations vaccinales à l'étranger pour le VPC20 ou le VPC21 chez les adultes

Recommandations pour le VPC20 et/ou le VPC21 dans les pays européens

Les recommandations concernant le VPC20 ou le VPC21 et d'autres vaccins antipneumococciques sont hétérogènes dans les pays européens (Tableau 11). Tous les pays n'ont pas évalué l'ensemble des vaccins disponibles. Par conséquent, le fait de recommander un seul vaccin ne signifie pas nécessairement que ce vaccin est préféré à toutes les autres options possibles.

L'Autriche (63) est le seul pays identifié à recommander le VPC21 pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus et pour tous les adultes âgés de 60 ans et plus, indépendamment de leurs antécédents vaccinaux. D'autres pays, tels que l'Allemagne (64) et le Royaume Uni (65), recommandent uniquement le VPC20, bien qu'au Royaume Uni, le VPP23 soit toujours disponible, mais il est progressivement éliminé afin que le VPC20 devienne le seul vaccin disponible dans les mois à venir.

Le Portugal (44) recommande une vaccination séquentielle avec le VPC20 et le VPP23 pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus, mais maintient une recommandation pour le VPP23 uniquement pour tous les adultes âgés de 65 ans et plus.

Les recommandations belges préconisent le vaccin VPC20 pour les adultes à risque jusqu'à l'âge de 49 ans (66). Entre 50 et 64 ans, le VPC20 et le VPC21 sont tous deux recommandés sans préférence, tout comme pour tous les adultes âgés de 65 à 84 ans. À partir de 85 ans, le VPC21 est recommandé de préférence, mais le VPC20 est recommandé comme « alternative acceptable » si le VPC21 n'est pas disponible.

Les Pays-Bas (67) recommandent de préférence le VPC20 ou le VPC21 aux adultes à risque âgés de 18 ans et plus, mais un schéma séquentiel alternatif du VPC15 avec le VPP23 est toujours disponible. Cependant, à partir de 60 ans, le seul vaccin recommandé est le VPC20.

En Norvège, les vaccins VPC20, VPC21 et VPP23 sont tous recommandés chez les adultes à risque et les adultes âgés de 65 ans et plus, sans préférence particulière (68). Un schéma différent est recommandé chez les adultes à haut risque, à savoir une dose du VPP23 associée à une dose du VPC20 ou du VPC21, sans préférence particulière.

En République tchèque, il est recommandé d'administrer une dose de VPC20 ou de VPC21 aux adultes à risque et aux adultes âgés de 65 ans et plus, toutefois sans préférence (69). Les mêmes recommandations sont en vigueur en Suède (70) et en Suisse (71).

Recommandations pour le VPC20 et/ou le VPC21 dans les pays non européens

Dans les pays non européens, le VPC20 et le VPC21 sont tous deux recommandés aux États-Unis (72) et au Canada (73) pour les adultes à risque âgés de 18 ans et plus, mais aucune recommandation préférentielle n'est faite entre les deux vaccins. Aux États-Unis, les recommandations pour le VPC20 et le VPC21 sont également au même niveau que celles pour le VPC15 pour la même population à risque.

Deux provinces canadiennes ont émis des recommandations différentes à l'intention des personnes vivant sur leur territoire respectif, le Québec (74) et l'Ontario (75) ont publié des recommandations préférentielles pour certains groupes de population :

- Au Québec, la vaccination séquentielle par le VPC20 et le VPC21 est recommandée pour les adultes âgés de 18 ans et plus présentant un risque très élevé ;
- Aucune recommandation de vaccination n'est faite pour les adultes à risque âgés de 18 à 49 ans, mais à partir de 50 ans, il est recommandé aux adultes à risque de recevoir une dose du VPC21 ;
- Il est également recommandé aux adultes âgés de 65 ans et plus ne présentant pas de facteurs de risque de recevoir une dose du vaccin VPC21 ;
- En Ontario, il est recommandé aux adultes à risque de recevoir une dose du vaccin VPC20 et aux adultes âgés de 65 ans et plus de recevoir une dose du vaccin VPC21.

Tableau 11. Revue non exhaustive des recommandations de vaccination contre les infections à pneumocoques avec le VPC20 ou le VPC21 chez les adultes à l'étranger (analyse réalisée en mai 2026).

Pays ou région	Groupe de population	Vaccin(s) recommandé(s)					Remarques
		VPC13	VPC15	VPC20	VPC21	VPP23	
Pays Européens							
Allemagne	18 ans et plus à risque			Oui			
	60 ans et plus			Oui			
Angleterre	18 ans et plus à risque			Oui			Le VPP23 est progressivement supprimé et le VPC20 est désormais privilégié
	65 ans et plus			Oui			
Autriche	18 ans et plus à risque				Oui		
	60 ans et plus				Oui		
Belgique	18 à 49 ans à risque			Oui			Bien qu'il n'y ait pas de recommandation préférentielle entre le VPC20 et le VPC21 pour tous les adultes âgés de 65 à 84 ans, le VPC21 est préféré pour tous les adultes âgés de 85 ans et plus, bien que le VPC20 soit toujours recommandé comme « alternative acceptable » en cas d'indisponibilité.
	50 à 64 ans à risque			Oui	Oui		
	65 ans à 84 ans			Oui	Oui		
	85 ans et plus			Oui	Oui		
Pays-Bas	18 ans et plus à risque		Oui	Oui	Oui	Oui	VPC20 ou VPC21 sont préférables, mais un schéma alternatif VPC15 + VPP23 est également disponible
	60 ans et plus			Oui			
Portugal	18 ans et plus à risque			Oui		Oui	Vaccination séquentielle
	65 ans et plus					Oui	
Norvège	18 ans et plus à risque			Oui	Oui	Oui	
	18 ans et plus à risque élevé			Oui	Oui	Oui	VPP23 avec une dose d'un vaccin conjugé 20- ou 21-valent
	65 ans et plus			Oui	Oui	Oui	
République Tchèque	18 à 64 ans à risque			Oui	Oui		
	65 ans et plus			Oui	Oui		
Suède	18 à 64 ans à risque			Oui	Oui		
	65 ans et plus			Oui	Oui		
Suisse	18 à 64 ans à risque			Oui	Oui		
	65 ans et plus			Oui	Oui		
Pays hors Europe							
Canada	18 ans et plus à risque			Oui	Oui		
	65 ans et plus			Oui	Oui		
Etats-Unis	18 ans et plus à risque		Oui	Oui	Oui		
	50 ans et plus		Oui	Oui	Oui		
Québec (Canada)	18 à 49 ans à risque très élevé			Oui	Oui		Vaccination séquentielle
	50 ans et plus à risque élevé			Oui			
	50 ans et plus à risque très élevé			Oui	Oui		Vaccination séquentielle
	65 ans et plus sans facteur de risque				Oui		
Ontario (Canada)	18 ans et plus à risque			Oui			
	65 ans et plus				Oui		

Vert : Un seul vaccin recommandé ou le schéma est recommandé de préférence

Violet : Recommandation(s) sans préférence entre les vaccins

Orange : Schéma alternatif disponible

3.4.9. Les recommandations de l'OMS sur la vaccination contre les infections à pneumocoques

Dans son dernier « *Position Paper* » sur les vaccins antipneumococciques publié en septembre 2025, l'OMS a formulé plusieurs recommandations (76).

Utilisation des VPC

Utilisation des VPC dans les programmes de vaccination chez le nourrisson à l'échelle mondiale pour prévenir les infections à pneumocoques en garantissant une couverture vaccinale élevée avec 3 doses de VPC.

Choix du schéma vaccinal

Le choix du schéma vaccinal dépendra du contexte local et pourra être influencé par plusieurs facteurs, notamment la nécessité d'optimiser le schéma vaccinal ou la couverture vaccinale susceptible d'être atteinte par la dernière dose, ainsi que par des facteurs épidémiologiques (par exemple, l'incidence de la maladie selon l'âge ou les épidémies touchant d'autres enfants ou adultes) qui rendraient un schéma plus optimal qu'un autre.

Vaccination de rattrapage

La vaccination de rattrapage est recommandée pour les enfants non vaccinés âgés de 1 à 5 ans, avec une dose unique d'un des VPC pour les enfants âgés de 24 mois et plus.

Le nombre optimal de doses requises pour les enfants âgés de 12 à 24 mois n'est pas encore connu.

Interchangeabilité

Il n'existe aucune preuve de l'interchangeabilité entre tous les VPC disponibles, une fois qu'un schéma de vaccination par VPC a été mis en place.

Il n'est généralement pas recommandé de passer à un autre vaccin VPC, sauf en cas de changements importants dans la situation épidémiologique, programmatique ou financière qui a déterminé le choix initial du VPC.

Si un schéma ne peut être complété avec le même vaccin, un autre vaccin VPC disponible peut être utilisé à la place.

VPC à valence plus élevée

Les pays devraient envisager les VPC à valence plus élevée s'ils offrent une meilleure adéquation avec la gamme de sérotypes responsables de la maladie.

Plusieurs compromis doivent être pris en compte lors de l'évaluation des coûts et des avantages du passage à des VPC à valence plus élevée :

- Un prix potentiellement plus élevé ;
- Une perte partielle potentielle d'une partie de la protection directe ou indirecte contre les sérotypes inclus dans le vaccin existant en raison d'une immunogénicité réduite entraînant une augmentation des maladies et/ou une augmentation de la transmission du pneumocoque.
- Une surveillance spécifique aux sérotypes est recommandée afin de suivre l'impact direct et indirect du changement sur la charge de morbidité liée au pneumocoque.

Autres schémas de vaccination par les VPC dans les pays disposant de programmes de vaccination par les VPC bien établis

Actuellement, il existe peu de données concrètes sur l'utilisation d'autres stratégies, y compris chez certaines populations à haut risque (par exemple, les enfants immunodéprimés et souffrant de malnutrition).

Stratégies de vaccination complémentaires pour améliorer l'immunité de la population

Des programmes de vaccination de cohortes multi-âges avec des doses uniques de VPC peuvent être utilisés pour compléter la protection indirecte des personnes âgées grâce à la vaccination des nourrissons.

3.4.10. Recommandations internationales vaccinales contre les infections à pneumocoques chez les personnes à risque

Daigle *et al.* ont publié un article répertoriant les recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoques pour les enfants à risque dans 63 pays (77). Ces recommandations ont été recueillies sur les portails en ligne de l'OMS et de l'ECDC consacrés à la vaccination entre novembre 2022 et janvier 2023. L'analyse des recommandations a révélé des variations concernant les schémas, le niveau de détail et les conditions de risque spécifiques qui définissent l'éligibilité à la vaccination.

Un résumé des conditions de risque regroupées est présenté dans le Tableau 12. Quatre des conditions répertoriées ne figurent pas dans la liste des critères d'éligibilité à la vaccination en France : les affections neurologiques, les populations autochtones, le tabagisme et la trisomie 21.

Tableau 12. Liste des pathologies ou comorbidités permettant de déterminer l'éligibilité d'un enfant à la vaccination antipneumococcique dans 63 pays, selon Daigle *et al.*, 2025 (77)

Pathologie ou comorbidité	Inclus dans les recommandations françaises ?
Affections neurologiques chroniques avec retentissement respiratoire	Non
Asplénie, hyposplénie ou dysfonctionnement splénique	Oui
Asthme	Oui
Brèche ostéo-méningée (fuite de LCR)	Oui
Cardiopathie chronique	Oui
Diabète	Oui
Drépanocytose / Autres hémoglobinopathies	Oui
Greffe de cellules souches hématopoïétiques	Oui
Greffe d'organe solide	Oui
Hémopathie maligne ou tumeur solide (leucémie, lymphome, etc.)	Oui
Implant cochléaire	Oui
Infection par le VIH	Oui
Immunodéficience / Immunosuppression	Oui
Maladie hépatique chronique / Cirrhose	Oui
Maladie pulmonaire / Respiratoire chronique	Oui

Maladie rénale chronique / Insuffisance rénale	Oui
Populations autochtones	Non
Syndrome néphrotique	Oui
Tabagisme	Non
Trisomie 21	Non

Une analyse des facteurs de risque des IIP chez l'adulte a été publiée par Ditzel *et al.*, qui ont rapporté les facteurs de risque identifiés à partir de 45 études observationnelles menées dans 14 pays et le taux d'incidence (*incidence rate ratio* IRR) des IIP par rapport à la population générale (78).

Les auteurs ont identifié plus de 50 facteurs de risque potentiels et les ont regroupés en 22 domaines de risque afin de mener une méta-analyse visant à quantifier le risque relatif associé aux IIP chez les adultes. L'analyse indique que les facteurs de risque entraînent souvent des risques relatifs nettement plus élevés chez les jeunes adultes de moins de 65 ans que chez les adultes de 65 ans et plus, et que la présence de plusieurs facteurs coexistants est associée à une augmentation supplémentaire du risque. Les résultats de la méta-analyse sont présentés dans le Tableau 13.

Plusieurs des conditions à risque identifiées ne figurent pas dans la liste des pathologies ou comorbidités utilisées en France pour définir l'éligibilité à la vaccination contre les infections à pneumocoques. La trisomie 21 (IRR pour les adultes de tous âges 47,48 [IC 95 % : 22,49 ; 100,22]), les maladies cérébrales (3,36 [1,74 ; 6,49]), l'obésité (2,75 [1,73 ; 4,37]), l'alcoolisme (4,20 [2,27 ; 7,76]), le tabagisme (3,09 [2,09 ; 4,55]) et le sexe masculin (1,89 [1,29 ; 2,79]) ne sont pas inclus dans les critères en France. Le critère ethnique afro-américain, bien que mentionné dans certaines recommandations internationales, n'est pas retenu, car il n'est pas applicable dans le contexte démographique français.

Tableau 13. Liste des pathologies ou comorbidités identifiées à partir de 45 études observationnelles menées dans 14 pays et le risque des IIP par rapport à la population générale, selon Ditzel *et al.*, 2025 (78)

Pathologie ou comorbidité	Inclus dans les recommandations françaises ?	IRR [IC 95 %] Tous les âges	IRR [IC 95 %] ≥ 65 ans	IRR [IC 95 %] 18 à 65 ans
Alcoolisme	Non	4,20 [2,27 ; 7,76]	2,98 [1,93 ; 4,63]	5,48 [2,75 ; 10,88]
Asplénie	Oui	24,29 [18,63 ; 31,65]	18,02 [15,11 ; 21,4]	28,95 [11,39 ; 73,56]
Brèche de la barrière du liquide céphalo-rachidien	Oui	16,97 [2,77 ; 103,89]	1,84 [0,49 ; 6,93]	42,76 [17,04 ; 107,31]
Déficit immunitaire acquis	Oui	4,23 [2,28 ; 7,83]	3,12 [1,72 ; 5,65]	6,33 [3,42 ; 11,72]
Déficit immunitaire primaire	Oui	11,44 [3,97 ; 33,02]	22,40 [16,07 ; 31,23]	14,20 [6,76 ; 23,01]
Diabète	Oui	4,68 [3,18 ; 6,89]	2,57 [2,12 ; 3,11]	5,62 [3,67 ; 8,59]
Ethnicité afro-américaine	Non	2,68 [1,59 ; 4,53]	1,71 [0,98 ; 2,96]	4,61 [3,40 ; 6,24]
Hémopathie maligne	Oui	19,63 [11,10 ; 34,71]	16,34 [11,37 ; 23,49]	30,93 [10,73 ; 101,03]

Maladie cardiaque chronique	Oui	4,79 [3,39 ; 6,77]	4,07 [2,85 ; 5,60]	6,48 [4,20 ; 10,00]
Maladie cérébrale	Non	3,36 [1,74 ; 6,49]	2,63 [0,64 ; 10,83]	4,34 [2,59 ; 7,27]
Maladie hépatique chronique	Oui	7,65 [4,81 ; 12,14]	5,53 [3,03 ; 10,07]	11,96 [8,39 ; 17,03]
Maladie pulmonaire chronique	Oui	4,63 [3,16 ; 6,77]	3,05 [2,73 ; 3,40]	6,49 [2,10 ; 20,00]
Maladie rénale chronique	Oui	9,93 [5,46 ; 18,05]	5,12 [2,08 ; 12,63]	18,40 [11,38 ; 29,74]
Obésité	Non	2,75 [1,73 ; 4,37]	1,36 [0,33 ; 5,59]	4,60 [2,71 ; 7,81]
Personnes vivant avec le VIH	Oui	21,87 [15,72 ; 30,43]	7,79 [2,50 ; 24,23]	31,15 [22,55 ; 43,04]
Receveurs de greffe	Oui	30,75 [17,64 ; 53,60]	18,41 [13,09 ; 25,90]	40,59 [21,99 ; 74,90]
Sexe masculin	Non	1,89 [1,29 ; 2,79]	1,63 [1,46 ; 1,83]	1,81 [1,17 ; 2,79]
Trisomie 21	Non	47,48 [22,49 ; 100,22]	11,26 [5,73 ; 22,12]	100,28 [44,61 ; 225,05]
Tabagisme	Non	3,09 [2,09 ; 4,55]	3,02 [1,88 ; 4,86]	4,09 [3,60 ; 4,64]
Tumeur solide	Oui	5,49 [3,35 ; 8,99]	4,29 [1,36 ; 13,53]	6,39 [5,89 ; 6,95]

Ces affections chroniques ont été examinées lors des réunions du groupe de travail consacré aux enfants à risque. Les experts – pédiatres, cardio-pédiatres, infectiologues et bactériologistes – ont estimé qu'elles ne justifiaient pas une inclusion dans les critères d'éligibilité à la vaccination pneumococcique en France (Annexe 2, compte-rendu des réunions).

Il faut noter néanmoins que plusieurs études rapportent l'existence d'un surrisque de pneumonie à pneumocoques et d'IIP chez les travailleurs de la métallurgie et les soudeurs. En effet, les données historiques, et plus particulièrement la revue de Palmer et Cosgrove (2012) (79) qui a notamment servi de base à la recommandation britannique, a mis en évidence une augmentation de la surmortalité par pneumonie, ainsi qu'un excès d'hospitalisations chez les soudeurs. En se basant sur l'incidence des IIP observée chez les soudeurs au Canada et sur l'efficacité du vaccin VPP23, les auteurs ont fourni une estimation rapportant que la vaccination de 588 soudeurs permettrait de prévenir un cas d'IIP sur une période de 10 ans.

Cette analyse a établi un argumentaire en faveur de la vaccination comme mesure de protection individuelle complémentaire dans cette population.

De plus, les études plus récentes, en particulier la revue systématique avec méta-analyse menée par Riccò *et al.* (2023) (80) renforce l'existence d'un surrisque d'IIP chez les soudeurs. Cette étude visait à rassembler et analyser les données disponibles concernant le surrisque IIP chez les soudeurs et les travailleurs exposés aux fumées de métaux. Les auteurs ont retenu 14 études (dont 6 études observationnelles et 6 séries de cas) afin d'estimer le risque global de survenue d'IIP et de mortalité associée. La méta-analyse des études observationnelles indique que les soudeurs présentent un risque d'IIP 2,6 fois plus élevé (OR = 2,59 [IC 95 % : 2,00 ; 3,35]) par rapport aux non-soudeurs, ainsi qu'un risque de mortalité par IIP augmenté d'un facteur 2,4 (ratio de mortalité standardisé (SMR) = 2,42 [IC 95 % : 1,96 ; 2,99]).

Les auteurs soulignent néanmoins que les données proviennent en partie d'études anciennes, avec une qualité méthodologique hétérogène et un manque d'informations individuelles sur certains facteurs de confusion comme le statut vaccinal ou le tabagisme dans les études rétrospectives. Cependant, l'ampleur de l'effet observé suggère qu'il est peu probable que le tabagisme à lui seul explique l'intégralité du surrisque.

Par ailleurs, plusieurs pays ont intégré ce risque professionnel dans leurs stratégies vaccinales. Au Royaume-Uni (65), les recommandations du *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) incluent les soudeurs dans les groupes à risque. Il est recommandé de proposer une dose de vaccin pneumococcique aux travailleurs exposés de manière fréquente ou continue aux fumées de soudage. L'Allemagne (64), l'Irlande (81), la Norvège (68), l'Autriche (63) et récemment la Belgique (66) en Europe, ainsi que le Canada (57) ont également émis des recommandations dans ce sens.

Plusieurs pays européens ont émis des recommandations vaccinales chez les nourrissons concernant le VPC20, soit de manière préférentielle, soit au même titre que d'autres VPC. Tous ces pays, à l'exception du Portugal (schéma 2+1), suivent l'AMM et administrent le **schéma 3+1**. Il existe peu de variations dans le calendrier des doses de primovaccination dans les pays européens, la plupart administrant ces doses au cours des **deuxième, quatrième et sixième mois**.

Les pays non européens recommandent le VPC20 chez les nourrissons selon un schéma 2+1 ou 3+1, parfois de manière préférentielle, mais certains pays maintiennent également des recommandations pour d'autres VPC.

Il est à noter que **deux pays ont décidé de ne pas recommander le vaccin VPC20 pour les nourrissons** : **l'Allemagne** a pris cette décision en raison de la dose supplémentaire requise pour un schéma vaccinal complet et des incertitudes quant à la protection contre les infections à pneumocoques par rapport au vaccin VPC13, tandis que **les Pays-Bas** ont décliné de recommander le vaccin en raison d'une analyse coût-efficacité défavorable par rapport au vaccin VPC15.

Les recommandations vaccinales contre les IIP chez les adultes à l'étranger sont hétérogènes. Certaines recommandations privilégient le VPC20 ou le VPC21, tandis que d'autres ne font pas de distinction. La vaccination séquentielle, soit le VPC20 suivi du VPC21, soit une dose de VPC suivi du VPP23, est également pratiquée dans certains pays.

Bien que certains critères d'éligibilité non ethniques (troubles neurologiques ou maladies cérébrales, tabagisme, trisomie 21, alcoolisme, obésité et sexe masculin) ne soient pas pris en compte en France, un **large consensus international existe sur les pathologies et les comorbidités définissant l'éligibilité à la vaccination antipneumococcique des enfants et des adultes à risque**.

Il convient également de noter que devant l'existence de données épidémiologiques et méta-analyses récentes rapportant un risque d'IIP et de pneumonie chez les travailleurs de la métallurgie, notamment les soudeurs, plusieurs pays ont explicitement intégré cette population professionnelle dans leurs recommandations vaccinales, préconisant l'administration de vaccin antipneumococcique en complément des mesures de prévention des risques professionnels.

4. Résultats

4.1. Problématique de santé

4.1.1. Situation épidémiologique en France

Un aperçu général de l'épidémiologie des infections à pneumocoques en France, qu'il s'agisse des IIP ou des pneumonies, est présenté dans les publications récentes de la HAS, notamment les recommandations vaccinales pour le VPC20 (5) et le VPC21 (7) chez l'adulte et dans la note de cadrage pour la révision globale de la stratégie vaccinale antipneumococcique (1).

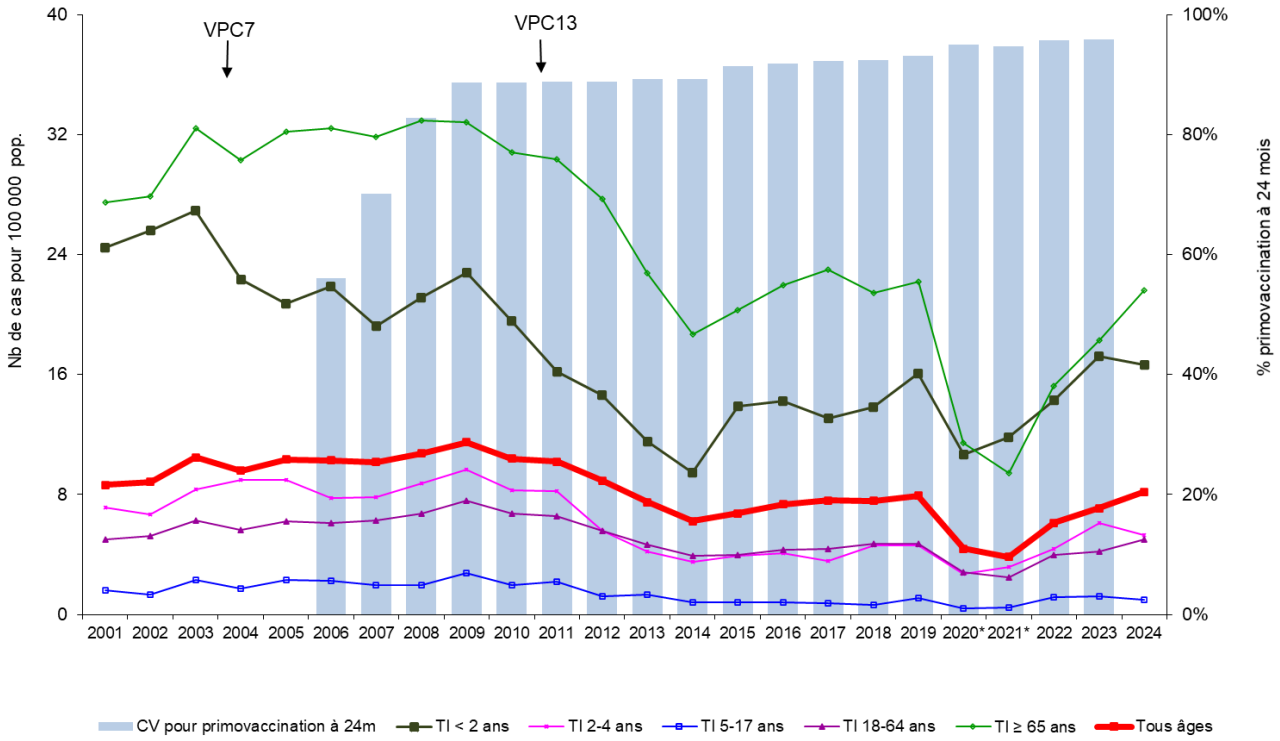
À ce stade de l'analyse, il apparait que les **données épidémiologiques** disponibles les plus récentes sont issues du réseau de surveillance **EPIBAC** et **datent de 2024** (82). Le **CNRP** a également présenté des données sur la **circulation sérotypique de 2023** dans son rapport annuel d'activité 2024 (29).

Aucune donnée épidémiologique et aucune donnée sur la circulation sérotypique n'ont été identifiées à ce stade pour l'année 2025.

Incidence des infections invasives à pneumocoques (IIP)

Les infections à pneumocoques sont dites invasives lorsque la bactérie diffuse dans un site normalement stérile comme le sang (bactériémie) ou les méninges (méningite). L'évolution du taux d'incidence des IIP entre 2001 et 2024 est illustrée dans la Figure 5.

Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent VPC7 a été introduit en France en 2003. La population cible initiale était les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque d'IIP, comme certaines pathologies chroniques ou immunodépression. En 2006, la vaccination a été étendue à tous les enfants de moins de 2 ans, indépendamment des facteurs de risque. En juin 2010, le VPC7 a été remplacé par le vaccin VPC13 afin de couvrir davantage de sérotypes (13 au lieu de 7).



Sources : Epibac, (estimations Santé publique Fance), certificats de santé du 24ème mois (données Drees, traitement SpF)

Figure 5. Évolution du taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques par année selon l'âge, et évolution de la couverture vaccinale 3 doses (CV) à l'âge de 24 mois, France hexagonale, 2001 à 2023 (83).

Bien que l'introduction du VPC13 dans la vaccination des enfants en France à partir de 2010 ait entraîné une baisse des cas, y compris chez les adultes de 65 ans et plus grâce à l'immunité de groupe avant 2015, le nombre de cas a de nouveau augmenté entre 2015 et 2019 chez les enfants de moins d'un an et chez les adultes de 65 ans et plus (83). Le rebond des cas observé depuis 2015 a été principalement porté par l'émergence de plusieurs sérotypes non inclus dans le VPC13, traduisant un phénomène de remplacement sérotypique, déjà documenté précédemment à la suite de l'introduction du VPC7 (84). Les taux d'incidence par groupes d'âge sont présentés dans la Figure 6 pour la période 2014 à 2024, la dernière année pour laquelle des données sont disponibles.

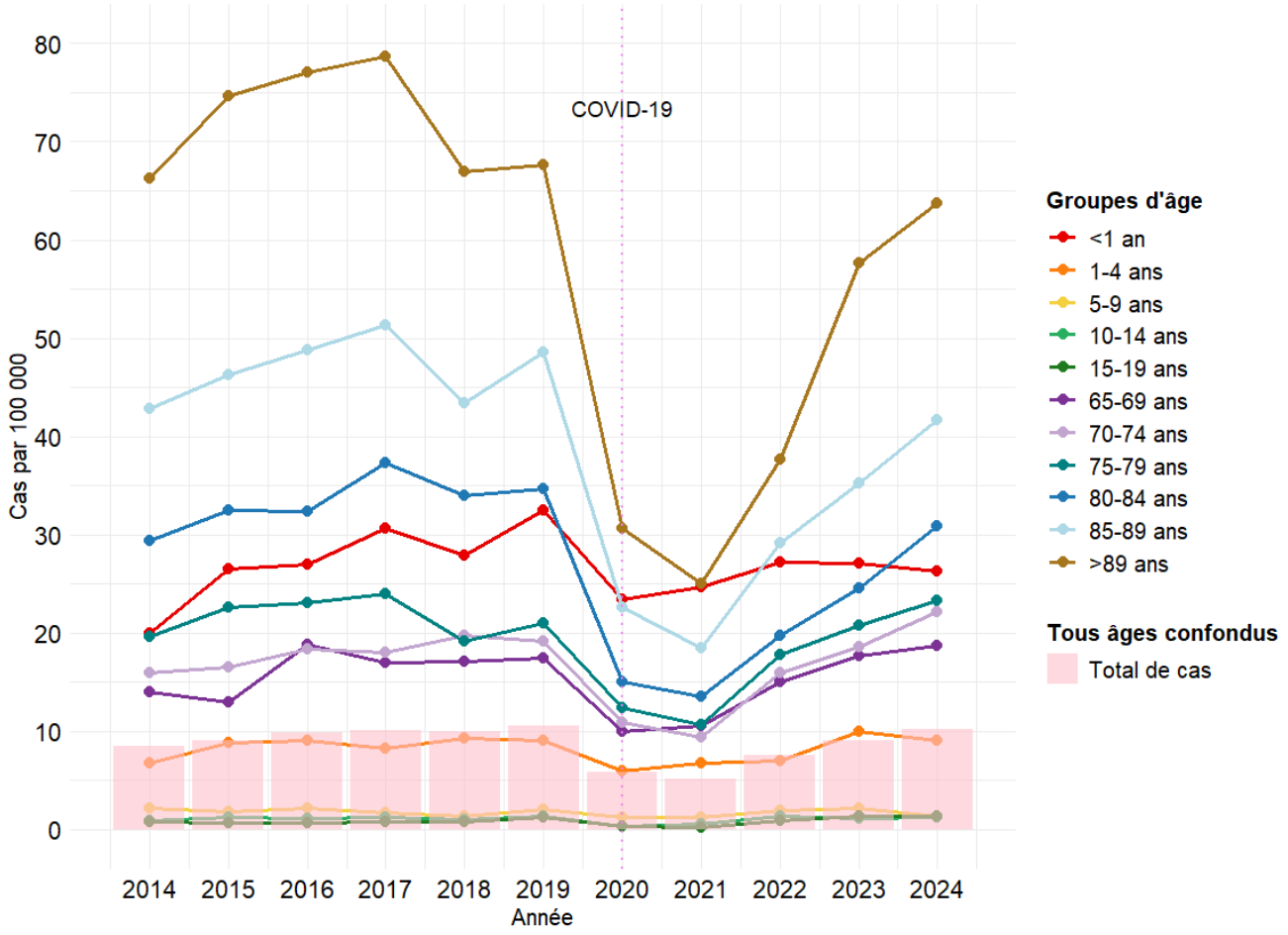


Figure 6. Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques (pour 100 000 habitants) selon l'âge entre 2014 et 2024 (82).

Source : Analyse HAS à partir des données EPIBAC, 2025

En 2023, une augmentation des taux d'incidence de l'IIP a été observée **chez les enfants de moins d'un an et les adultes de 65 ans et plus**. Ces taux sont restés au niveau de ceux enregistrés en 2019, avant la survenue de la pandémie de COVID-19, ou étaient inférieurs (85). D'après les estimations de l'incidence des IIP pour 100 000 habitants en France métropolitaine, les populations les plus touchées seraient les nourrissons de moins d'un an (27,1 cas pour 100 000 habitants), les jeunes enfants âgés de 1 à 4 ans (10 cas pour 100 000 habitants) et les personnes âgées de 65 ans et plus, dont l'incidence varie de 17,7 cas à 57,6 cas pour 100 000 habitants chez les personnes de 89 ans et plus.

En 2024, l'incidence des IIP a atteint 10,25 cas pour 100 000 habitants (IC 95 % : [10,14 ; 10,36]), ce qui correspond à un nombre de cas estimé à 6 857 (Bactériémies : 6 059 ; méningites : 798). Cette incidence correspond à une augmentation statistiquement significative de 14 % par rapport à 2023 (ratio d'incidence = 1,14 (IC 95 % : [1,12 ; 1,15])) (82). Ce niveau d'incidence dépasse désormais ceux observés avant la pandémie de COVID-19 (9,9 cas pour 100 000 habitants en 2019) et également celui observé en 2023 (9,02 cas pour 100 000 habitants en 2023). Les populations les plus touchées demeurent les nourrissons de moins d'un an (26,3 cas pour 100 000 habitants) et les personnes âgées, avec une incidence croissant fortement avec l'âge (18,7 cas pour 100 000 chez les 65 à 69 ans jusqu'à 63,7 cas pour 100 000 chez les plus de 89 ans). Il faut cependant noter que si le taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* poursuivait sa hausse dans la majorité des classes d'âge, il diminuait chez les enfants de moins de 10 ans (-14 %).

De plus, la charge de morbidité chez les adultes en âge de travailler (18 à 64 ans) n'est pas négligeable, augmentant avec l'âge de 1,8 cas pour 100 000 habitants chez les 20 à 24 ans à 13,9 cas pour 100 000 habitants chez les 60 à 64 ans (82).

Incidence des pneumonies à pneumocoques

Les pneumonies sont dites « communautaires » quand elles surviennent hors du milieu hospitalier ou dans les 48h suivant une admission hospitalière (86). Le pneumocoque serait la 1ère cause de pneumonies aiguës communautaires (PAC) en France, représentant 15 % à 30 % des cas, selon Santé publique France (86). Environ 5 à 15 % des pneumonies acquises en communauté sont des pneumonies d'aspiration, qui surviennent principalement chez les adultes âgés et sont fortement associées aux troubles de la déglutition post-AVC et à d'autres comorbidités favorisant l'aspiration. Leur microbiologie est habituellement polymicrobienne, dominée par la flore oropharyngée, mais ces infections peuvent également être provoquées par *S. pneumoniae* (87). Les cas de PAC en France sont estimés **entre 400 000 et 600 000 cas par an, soit une estimation au minimum de 60 000 PAC à pneumocoques par an en France** (88, 89).

Chez les enfants de moins de 15 ans, les PAC constituent la forme la plus courante des pneumonies bactériennes, représentant au moins un tiers des cas (90, 91). Dans une étude réalisée pour évaluer les résultats à long terme du VPC13, **sur environ 15 000 cas de PAC, 30 % de ces enfants ont nécessité une hospitalisation, soit environ 4 500 hospitalisations** (données de 8 services d'urgences pédiatriques français, entre 2009 et 2017) (91). *S. pneumoniae* est en outre la première bactérie responsable de pneumonies aiguës bactériennes chez les jeunes enfants (92).

L'évolution vers des complications locales : empyème, abcès du poumon ou vers des formes invasives est possible chez les patients à risque. Le poids des infections à pneumocoques demeure sous-estimé pour plusieurs raisons : diagnostic bactériologique non systématique, antibiothérapie d'instauration précoce (93), tests de détection peu sensibles (94).

Une étude réalisée par Santé publique France à partir du SNDS, entre avril 2022 et mars 2025, a montré que parmi les 68 205 patients hospitalisés avec une infection à pneumocoque (dont 43 300 pneumonies non bactériémiques), 21 035 (31 %) ont été hospitalisés en soins critiques, dont 11 920 (57 %) avec un diagnostic de pneumonie (données non publiées). Le fardeau des pneumonies reste conséquent et était en augmentation (+12 % entre les saisons 2022/2023 et 2024/2025), ainsi qu'en comparaison avec des analyses antérieures issues du SNDS en France (20). En outre, la note de l'ANSES (Annexe 18), rapporte notamment qu'en France plusieurs clusters d'infections à pneumocoques ont touché les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage et notamment une épidémie d'infection à pneumocoques survenue sur un chantier naval de Marseille en 2020, avec 18 cas probables et 19 cas confirmés (95). Par la suite, une équipe composée de 20 professionnels de santé a organisé une campagne de vaccination de masse ciblant les 4 300 travailleurs et membres d'équipage. Les caractéristiques des cas sont décrites dans l'article de Cassir *et al.* (96) publié en 2021 qui conclut que l'infection à pneumocoques chez les travailleurs du chantier naval résulte à la fois d'une transmission interhumaine de souches uniques de *S. pneumoniae* et d'une évolution de souches commensales vers des formes pathogènes dans des conditions favorables. Il convient néanmoins de noter que l'étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative, notamment liée à l'âge ou à l'exposition aux irritants des voies respiratoires, entre les personnes présentant ou non une pneumonie à pneumocoques.

Par ailleurs, il est également rappelé dans cette note de l'ANSES que 4 cas de pneumopathie (3 soudeurs et 1 dresseur d'une même entreprise) ont été signalés au GT Emergence de l'ANSES par un

médecin du Centre Régional de Pathologies Professionnelles et Environnementales. À notre connaissance, aucune donnée plus récente n'a été identifiée ou signalée à ce jour.

Incidence de l'otite moyenne

L'otite moyenne fait partie des infections à pneumocoques de la sphère ORL. Elles surviennent majoritairement chez les enfants de moins de 2 ans en raison de l'instabilité du microbiote à cet âge (97). Il peut s'agir de rhinopharyngite, de sinusite, d'amygdalite ou d'otite moyenne aiguë (OMA). Cette dernière est une infection non invasive, qui peut devenir invasive entraînant des complications impliquant des sites corporels stériles, comme la mastoïdite, la méningite ou la bactériémie. Comme l'ont montré plusieurs études menées en France sur des enfants âgés de 6 à 35 mois souffrant d'OMA, *Streptococcus pneumoniae* est détecté dans une fourchette allant de 17,1 % à 20,7 % dans le liquide de l'oreille moyenne (98, 99), et dans une fourchette allant de 54,5 % à 60,8 % dans le nasopharynx (100, 101). En France, une étude réalisée entre 2015 et 2018 par Levy *et al.* chez des enfants de 3 mois à 15 ans, a révélé que *Streptococcus pneumoniae* était présent dans 27,9 % des cas où un agent bactérien otopathogène était identifié (99). Entre 2015 et 2023, chez des enfants de 3 à 15 ans, **dans 48,5 % des cas d'otites avec perforation tympanique spontanée, le pneumocoque était de sérotype couvert par le vaccin VPC20 et 82,5 % par le vaccin VPC21** (contre 30,1 % de sérotype inclus dans VPC15) (102).

4.1.2. La couverture sérotypique de tous les vaccins antipneumococciques

La couverture sérotypique correspond à l'ensemble des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* inclus dans la formulation d'un vaccin, définissant l'amplitude de la protection immunologique spécifique qu'il peut offrir vis-à-vis des différents sérotypes responsables des IIP.

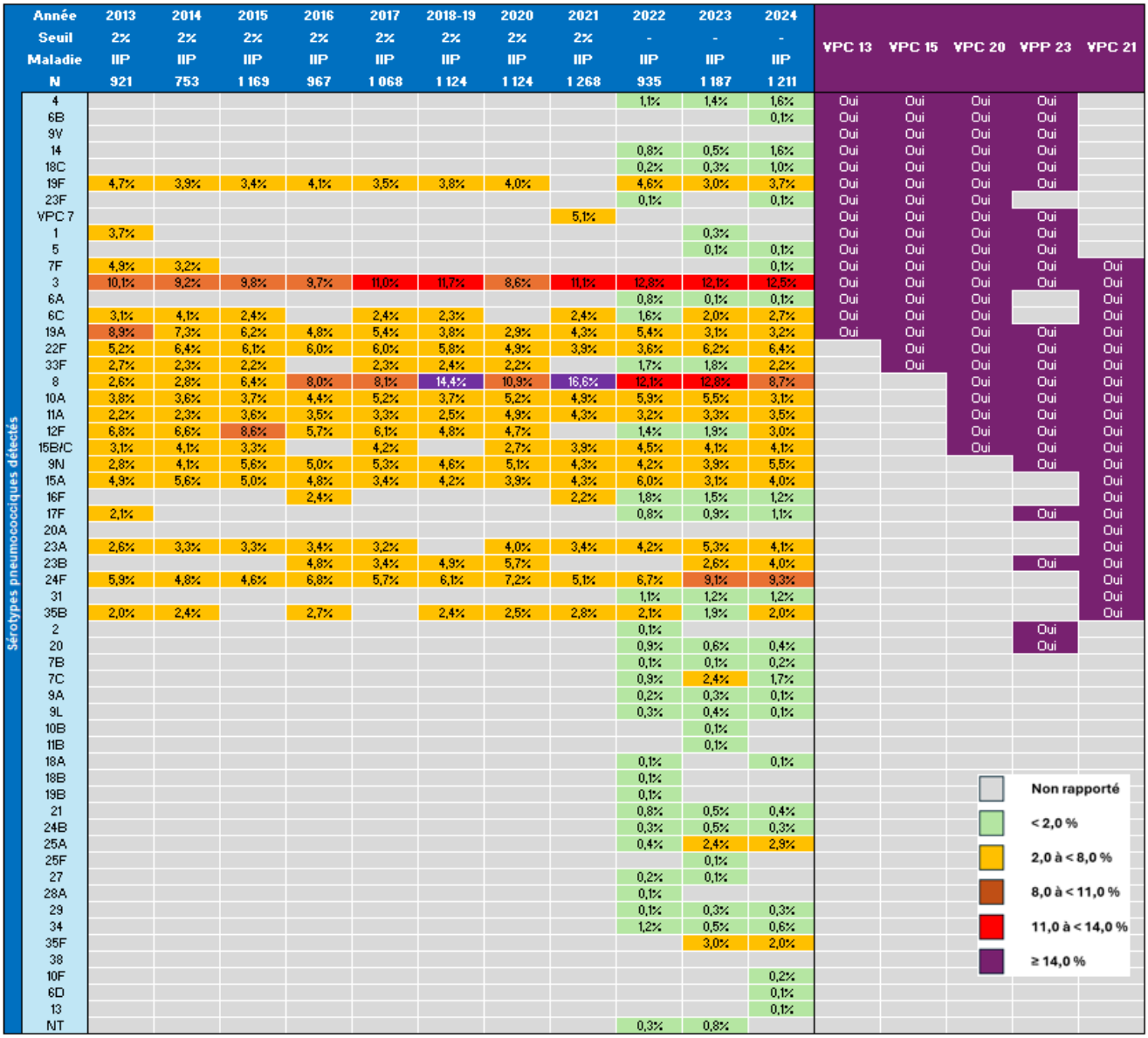
La répartition des sérotypes rapportés dans les cas des IIP en France est hétérogène et évolue au fil du temps. Avec l'augmentation du nombre de sérotypes inclus dans les générations successives de vaccins antipneumococciques au cours des dernières décennies, l'incidence rapportée des IIP attribuables à des sérotypes spécifiques a évolué en conséquence.

Les sérotypes inclus dans chaque vaccin recommandé dans la stratégie française de vaccination antipneumococcique sont présentés dans la Figure 7.

VPC 13	PREVENAR-13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A/C	19A																				
VPC 15	VAXNEUVANCE	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A/C	19A	22F	33F																		
VPC 20	PREVENAR-20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A/C	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B/C													
VPC 21	CAPVAXIVE										7F	3	6A/C	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B/C	9N	15A	16F	17F	20A	23A	23B	24F	31	35B			
VPP 23	PNEUMOVAX	4	6B	9V	14	18C	19F		1	5	7F	3		19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B/C	9N			17F			23B				2	20

Figure 7. Sérotypes de pneumocoques présents dans tous les vaccins antipneumococciques recommandés dans la stratégie française de vaccination antipneumococcique.

Depuis 2013, alors que les IIP associées aux sérotypes couverts par le vaccin VPC13 avaient presque disparu, la majorité des infections est liée aux sérotypes 3 et 8, représentant ensemble environ 21 % de tous les cas en population générale, tandis que pour les autres sérotypes vaccinaux, détectés dans les isolats issus de maladies invasives, le taux reste faible, variant entre 0,1 % et 6 % (Figure 8). Parmi les sérotypes non inclus dans le VPC13, le plus fréquemment détecté en population générale était le 24F, présent dans plus de 9 % des cas en 2023 et 2024.



Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018-19	2020	2021	2022	2023	2024	VPC 13	VPC 15	VPC 20	VPP 23	VPC 21
Seuil	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	-	-	-					
Maladie	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP					
N	921	753	1 169	967	1 068	1 124	1 124	1 268	935	1 187	1 211					
4									1,1%	1,4%	1,6%	Oui	Oui	Oui	Oui	
6B											0,1%	Oui	Oui	Oui	Oui	
9V												Oui	Oui	Oui	Oui	
14									0,8%	0,5%	1,6%	Oui	Oui	Oui	Oui	
18C									0,2%	0,3%	1,0%	Oui	Oui	Oui	Oui	
19F	4,7%	3,9%	3,4%	4,1%	3,5%	3,8%	4,0%		4,6%	3,0%	3,7%	Oui	Oui	Oui	Oui	
23F									0,1%		0,1%	Oui	Oui	Oui		
VPC 7								5,1%				Oui	Oui	Oui	Oui	
1	3,7%									0,3%		Oui	Oui	Oui	Oui	
5										0,1%	0,1%	Oui	Oui	Oui	Oui	
7F	4,9%	3,2%									0,1%	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3	10,1%	9,2%	9,8%	9,7%	11,0%	11,7%	8,6%	11,1%	12,8%	12,1%	12,5%	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
6A									0,8%	0,1%	0,1%	Oui	Oui	Oui		Oui
6C	3,1%	4,1%	2,4%		2,4%	2,3%		2,4%	1,6%	2,0%	2,7%	Oui	Oui	Oui		Oui
19A	8,9%	7,3%	6,2%	4,8%	5,4%	3,8%	2,9%	4,3%	5,4%	3,1%	3,2%	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
22F	5,2%	6,4%	6,1%	6,0%	6,0%	5,8%	4,9%	3,9%	3,6%	6,2%	6,4%		Oui	Oui	Oui	Oui
33F	2,7%	2,3%	2,2%		2,3%	2,4%	2,2%		1,7%	1,8%	2,2%		Oui	Oui	Oui	Oui
8	2,6%	2,8%	6,4%	8,0%	8,1%	14,4%	10,9%	16,6%	12,1%	12,8%	8,7%			Oui	Oui	Oui
10A	3,8%	3,6%	3,7%	4,4%	5,2%	3,7%	5,2%	4,9%	5,9%	5,5%	3,1%			Oui	Oui	Oui
11A	2,2%	2,3%	3,6%	3,5%	3,3%	2,5%	4,9%	4,3%	3,2%	3,3%	3,5%			Oui	Oui	Oui
12F	6,8%	6,6%	8,6%	5,7%	6,1%	4,8%	4,7%		1,4%	1,9%	3,0%			Oui	Oui	Oui
15B/C	3,1%	4,1%	3,3%		4,2%		2,7%	3,9%	4,5%	4,1%	4,1%			Oui	Oui	Oui
9N	2,8%	4,1%	5,6%	5,0%	5,3%	4,6%	5,1%	4,3%	4,2%	3,9%	5,5%				Oui	Oui
15A	4,9%	5,6%	5,0%	4,8%	3,4%	4,2%	3,9%	4,3%	6,0%	3,1%	4,0%					Oui
16F				2,4%				2,2%	1,8%	1,5%	1,2%					Oui
17F	2,1%								0,8%	0,9%	1,1%				Oui	Oui
20A																Oui
23A	2,6%	3,3%	3,3%	3,4%	3,2%		4,0%	3,4%	4,2%	5,3%	4,1%					Oui
23B				4,8%	3,4%	4,9%	5,7%			2,6%	4,0%				Oui	Oui
24F	5,9%	4,8%	4,6%	6,8%	5,7%	6,1%	7,2%	5,1%	6,7%	9,1%	9,3%					Oui
31									1,1%	1,2%	1,2%					Oui
35B	2,0%	2,4%		2,7%		2,4%	2,5%	2,8%	2,1%	1,9%	2,0%					Oui
2									0,1%						Oui	
20									0,9%	0,6%	0,4%				Oui	
7B									0,1%	0,1%	0,2%					
7C									0,9%	2,4%	1,7%					
9A									0,2%	0,3%	0,1%					
9L									0,3%	0,4%	0,1%					
10B										0,1%						
11B										0,1%						
18A									0,1%		0,1%					
18B									0,1%							
19B									0,1%							
21									0,8%	0,5%	0,4%					
24B									0,3%	0,5%	0,3%					
25A									0,4%	2,4%	2,9%					
25F										0,1%						
27									0,2%	0,1%						
28A									0,1%							
29									0,1%	0,3%	0,3%					
34									1,2%	0,5%	0,6%					
35F										3,0%	2,0%					
38																
10F											0,2%					
6D											0,1%					
13											0,1%					
NT									0,3%	0,8%						

Figure 8. Principaux sérotypes isolés en France dans les infections invasives à pneumocoques de l'enfant et l'adulte par an, et les couvertures sérotypiques des vaccins recommandés.

Remarque : les pratiques de présentation des rapports au CNRP ont évolué au cours de la période considérée, ce qui a eu pour conséquence que les sérotypes représentant moins de 2 % de l'ensemble des sérotypes signalés ne seront pas inclus dans le rapport annuel avant celui de l'année 2022.

Les détections du sérotype 3 sont restées stables autour de 10 % des détections annuelles. Dans le cadre du programme de vaccination des nourrissons, le sérotype 3 est inclus dans les vaccins recommandés, mais certaines études rapportent que le VPC13 n'est que modérément actif contre ce sérotype (84, 103). Ce sérotype est couvert par les deux vaccins VPC20 et VPC21 (couverture sérotypique en Annexe 4). Toutefois, malgré sa présence dans la composition vaccinale, l'efficacité contre le sérotype 3 demeure limitée. Plusieurs mécanismes d'échappement vaccinal pour le sérotype 3 ont été étudiés et démontrés expérimentalement. Cette moindre efficacité s'explique en raison de caractéristiques biologiques comme sa faible immunogénicité et la résistance à l'opsonisation (liés à la surproduction et libération massive de capsule), qui contribuent à un échappement partiel à la réponse immunitaire (104).

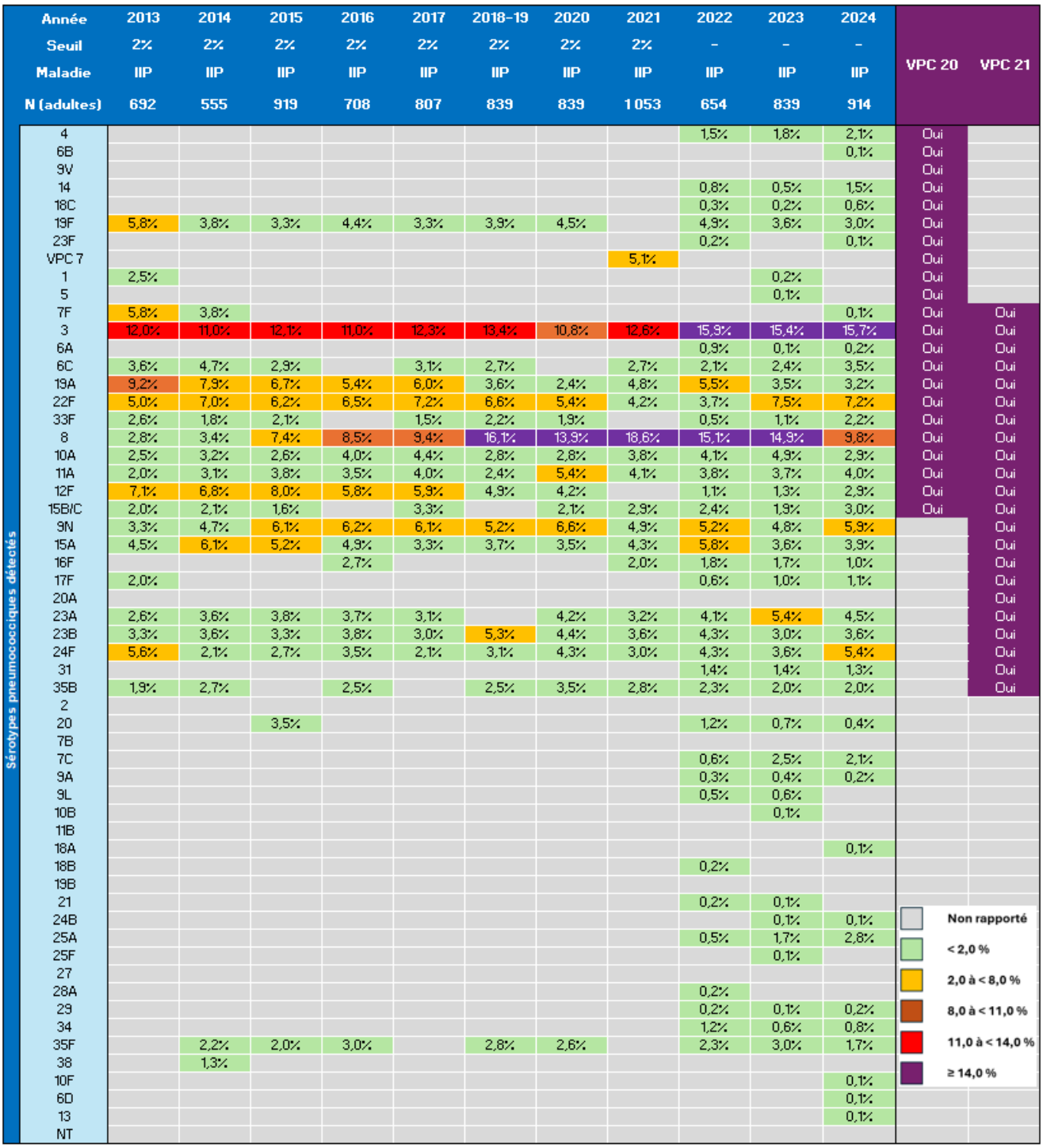
Les détections du sérotype 8 ont augmenté, passant d'un minimum de 2,6 % en 2013 à un maximum de 16,6 % en 2021. Pas inclus dans les vaccins VPC13 et VPC15, le sérotype 8 est inclus dans le VPP23, ainsi que dans les deux vaccins VPC20 et VPC21.

Toutefois, en 2022, la majorité des IIP sont désormais dues à des sérotypes non inclus dans le vaccin VPC13, avec une augmentation des taux constatée dans toutes les classes d'âge, illustrant **le phénomène de remplacement sérotypique** depuis l'introduction de la vaccination contre les pneumocoques (85). Parmi les sérotypes non inclus dans le vaccin VPC20, les détections du sérotype 24F sont les plus élevées chez les enfants et les adultes. Bien que stables entre 4,6 % et 9,3 % chaque année, 24F représente le principal sérotype impliqué dans les IIP pédiatriques depuis 10 ans en France, avec une sensibilité diminuée à la pénicilline en 2022, ainsi qu'à d'autres antibiotiques courants en France (105). Le sérotype 24F demeurait le plus fréquent, totalisant 16,4 % de l'ensemble des 931 cas d'IIP chez des enfants d'âge médian 19,2 mois (intervalle interquartile : 7,7 ; 52,5) recensés entre 2017 et 2022, tandis que les sérotypes VPC20 non-VPC13 et VPC13 ont respectivement représenté 33,3 % et 11,1 % des décès (106). Le sérotype 24F est inclus dans le vaccin VPC21.

Les rapports récents du CNRP rapportent que les méningites à sérotypes vaccinaux VPC13 ont quasiment disparu grâce à l'effet indirect de la vaccination des enfants de moins de 2 ans à l'exception des cas liés aux sérotypes 3 et 19F. A noter, 7 cas liés au sérotype 4 sont survenus chez des adultes en 2023 (29) et 19 cas en 2024 (107). L'augmentation de la prévalence du sérotype 4 chez les 18 à 64 ans en France reste à surveiller.

Couverture sérotypique des vaccins antipneumococciques chez les adultes

En considérant les sérotypes les plus fréquemment détectés dans les isolats provenant de maladies invasives chez les adultes en France en 2024 selon la surveillance des IIP, le vaccin VPC20 contient les sérotypes attribuables à 62,3 % des cas chez les adultes. Le VPC21 contient les sérotypes attribuables à 83,5 % des cas chez les adultes en 2024, alors que 28,7 % des cas étaient attribuables aux sérotypes uniques du VPC21 (Figure 9 et Figure 10). La charge de morbidité attribuable aux sérotypes uniques du VPC20 était plus faible, seulement 4,0 %. Les deux vaccins combinés contiennent les sérotypes responsables de 91 % des IIP, et seulement 9,0 % des cas d'infection à IIP étaient dus à des sérotypes qui ne sont dans aucun des deux vaccins. Les taux de couverture sérotypique, issus des données de surveillance du CNRP, ne reflètent pas nécessairement la dynamique actuelle de circulation des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en France, ni le niveau réel de protection conférée par les vaccins pour chaque sérotype, faute d'essais cliniques comparatifs et d'études observationnelles disponibles à ce jour (85, 86).



Sérotypes pneumococciques détectés	Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018–19	2020	2021	2022	2023	2024	VPC 20	VPC 21
	Seuil	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	-	-	-		
	Maladie	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP		
	N (adultes)	692	555	919	708	807	839	839	1 053	654	839	914		
	4									1,5%	1,8%	2,1%	Oui	
	6B											0,1%	Oui	
	9V												Oui	
	14									0,8%	0,5%	1,5%	Oui	
	18C									0,3%	0,2%	0,6%	Oui	
	19F	5,8%	3,8%	3,3%	4,4%	3,3%	3,9%	4,5%		4,9%	3,6%	3,0%	Oui	
	23F									0,2%		0,1%	Oui	
	VPC 7								5,1%				Oui	
	1	2,5%									0,2%		Oui	
	5										0,1%		Oui	
	7F	5,8%	3,8%									0,1%	Oui	Oui
	3	12,0%	11,0%	12,1%	11,0%	12,3%	13,4%	10,8%	12,6%	15,9%	15,4%	15,7%	Oui	Oui
	6A									0,9%	0,1%	0,2%	Oui	Oui
	6C	3,6%	4,7%	2,9%		3,1%	2,7%		2,7%	2,1%	2,4%	3,5%	Oui	Oui
	19A	9,2%	7,9%	6,7%	5,4%	6,0%	3,6%	2,4%	4,8%	5,5%	3,5%	3,2%	Oui	Oui
	22F	5,0%	7,0%	6,2%	6,5%	7,2%	6,6%	5,4%	4,2%	3,7%	7,5%	7,2%	Oui	Oui
	33F	2,6%	1,8%	2,1%		1,5%	2,2%	1,9%		0,5%	1,1%	2,2%	Oui	Oui
	8	2,8%	3,4%	7,4%	8,5%	9,4%	16,1%	13,9%	18,6%	15,1%	14,9%	9,8%	Oui	Oui
	10A	2,5%	3,2%	2,6%	4,0%	4,4%	2,8%	2,8%	3,8%	4,1%	4,9%	2,9%	Oui	Oui
	11A	2,0%	3,1%	3,8%	3,5%	4,0%	2,4%	5,4%	4,1%	3,8%	3,7%	4,0%	Oui	Oui
	12F	7,1%	6,8%	8,0%	5,8%	5,9%	4,9%	4,2%		1,1%	1,3%	2,9%	Oui	Oui
	15B/C	2,0%	2,1%	1,6%		3,3%		2,1%	2,9%	2,4%	1,9%	3,0%	Oui	Oui
	9N	3,3%	4,7%	6,1%	6,2%	6,1%	5,2%	6,6%	4,9%	5,2%	4,8%	5,9%		Oui
	15A	4,5%	6,1%	5,2%	4,9%	3,3%	3,7%	3,5%	4,3%	5,8%	3,6%	3,9%		Oui
	16F				2,7%				2,0%	1,8%	1,7%	1,0%		Oui
	17F	2,0%								0,6%	1,0%	1,1%		Oui
	20A													Oui
	23A	2,6%	3,6%	3,8%	3,7%	3,1%		4,2%	3,2%	4,1%	5,4%	4,5%		Oui
	23B	3,3%	3,6%	3,3%	3,8%	3,0%	5,3%	4,4%	3,6%	4,3%	3,0%	3,6%		Oui
	24F	5,6%	2,1%	2,7%	3,5%	2,1%	3,1%	4,3%	3,0%	4,3%	3,6%	5,4%		Oui
	31									1,4%	1,4%	1,3%		Oui
	35B	1,9%	2,7%		2,5%		2,5%	3,5%	2,8%	2,3%	2,0%	2,0%		Oui
	2													
	20			3,5%						1,2%	0,7%	0,4%		
	7B													
	7C									0,6%	2,5%	2,1%		
	9A									0,3%	0,4%	0,2%		
	9L									0,5%	0,6%			
	10B										0,1%			
	11B													
	18A											0,1%		
	18B									0,2%				
	19B													
	21									0,2%	0,1%			
	24B										0,1%	0,1%		
	25A									0,5%	1,7%	2,8%		
	25F										0,1%			
	27													
	28A									0,2%				
	29									0,2%	0,1%	0,2%		
	34									1,2%	0,6%	0,8%		
	35F		2,2%	2,0%	3,0%		2,8%	2,6%		2,3%	3,0%	1,7%		
	38		1,3%											
	10F											0,1%		
	6D											0,1%		
	13											0,1%		
	NT													

Non rapporté
< 2,0 %
2,0 à < 8,0 %
8,0 à < 11,0 %
11,0 à < 14,0 %
≥ 14,0 %

Figure 9. Principaux sérotypes isolés en France dans les infections invasives à pneumocoques de l'adulte par an, et les couvertures sérotypiques des vaccins VPC20 et VPC21.

Source : Analyse de la HAS des rapports annuels du CNRP.
n : nombre d'isolats au cours de l'année

Un seuil de 2 % de détection par an a été utilisé dans les rapports. Une cellule de tableau sans valeur indique que moins de 2 % de tous les sérotypes détectés cette année-là correspondait à ce sérotype.

Données non disponibles pour 2018 et 2019 séparément.

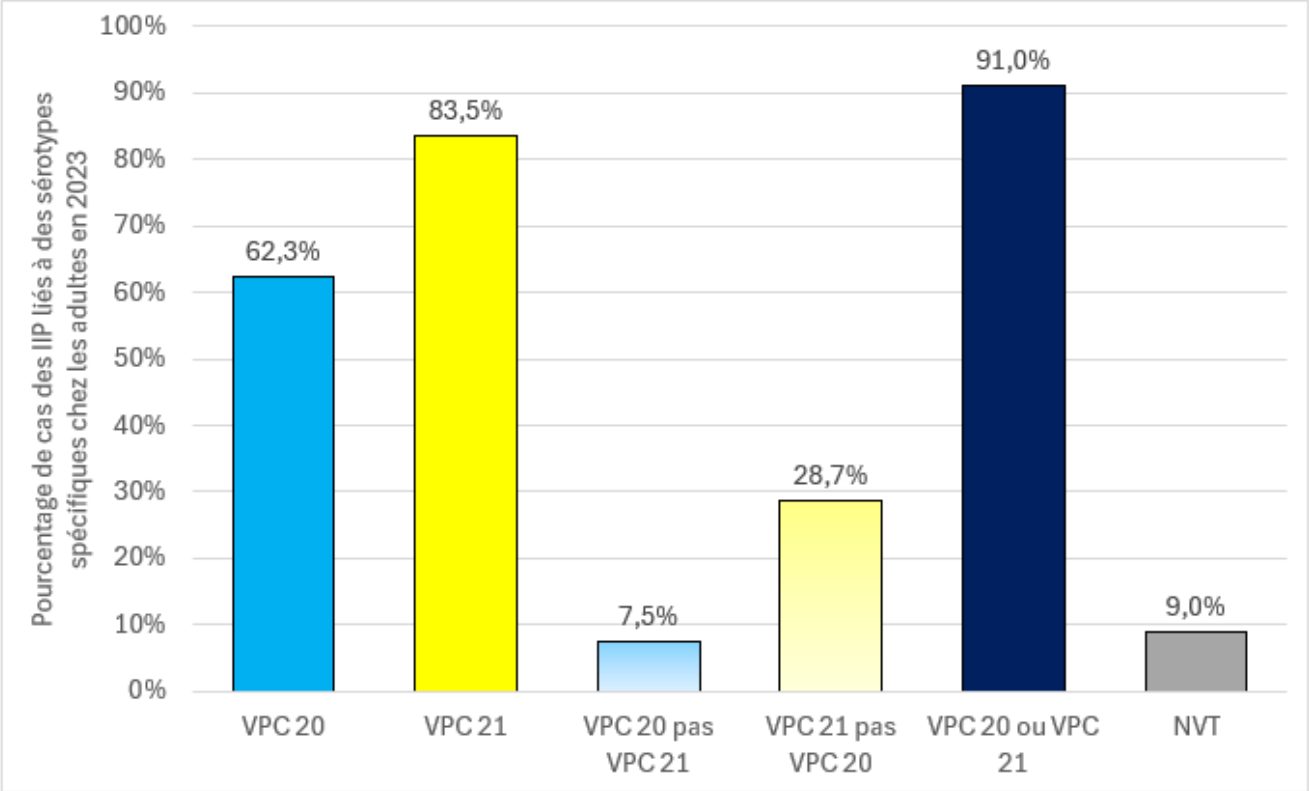


Figure 10. Proportion de sérotypes des vaccins VPC20 et VPC21 détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des adultes en France en 2024 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2026 (107).

NVT : Sérotypes non-inclus dans les vaccins (*non-vaccine type*)

D'après les données du réseau SIIPA (CNRP-ORP) incluant des patients adultes atteints d'IIP hors méningite sur la période 2022 à 2023 (108), la part des patients à risque était de 55 % parmi les patients de 18 à 64 ans et de 81 % chez ceux de 65 ans et plus ($p < 0,005$). Parmi les adultes à risque de forme sévère, la part des cas dus aux sérotypes inclus dans le VPC20 était de 63 %. Les sérotypes du VPC21 représentaient 86 % des cas de 65 ans et plus à risque (versus 76 % pour ceux de 18 à 64 ans).

Couverture sérotypique des vaccins antipneumococciques chez les enfants

Les deux vaccins recommandés actuellement aux nourrissons le VPC13 et le VPC15, contiennent les sérotypes responsables de 16,2 % et 22,6 % des cas de pneumococcie invasive signalés en 2024 chez les enfants de 17 ans et moins, respectivement (Figure 11). Le vaccin VPC20 contient cinq sérotypes supplémentaires (par rapport au vaccin VPC15) responsables de 21,5 % des cas supplémentaires des IIP en 2023. Par ailleurs, plusieurs des sérotypes émergents couverts par le VPC20, notamment les sérotypes 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F, 33F, sont identifiés comme impliqués dans des infections sévères, dont les formes invasives observées en réanimation pédiatrique (29).

Il y a 5 sérotypes dans le VPP23 qui ne sont pas dans le VPC20 (9N, 17F, 23B, 2 et 20) et ils sont responsables de 10,7 % des IIP rapportées en 2024. En revanche, le VPC20 contient 3 sérotypes qui ne sont pas dans le VPP23 (23F, 6A et 6C), et qui sont responsables de 0,3 % des IIP.

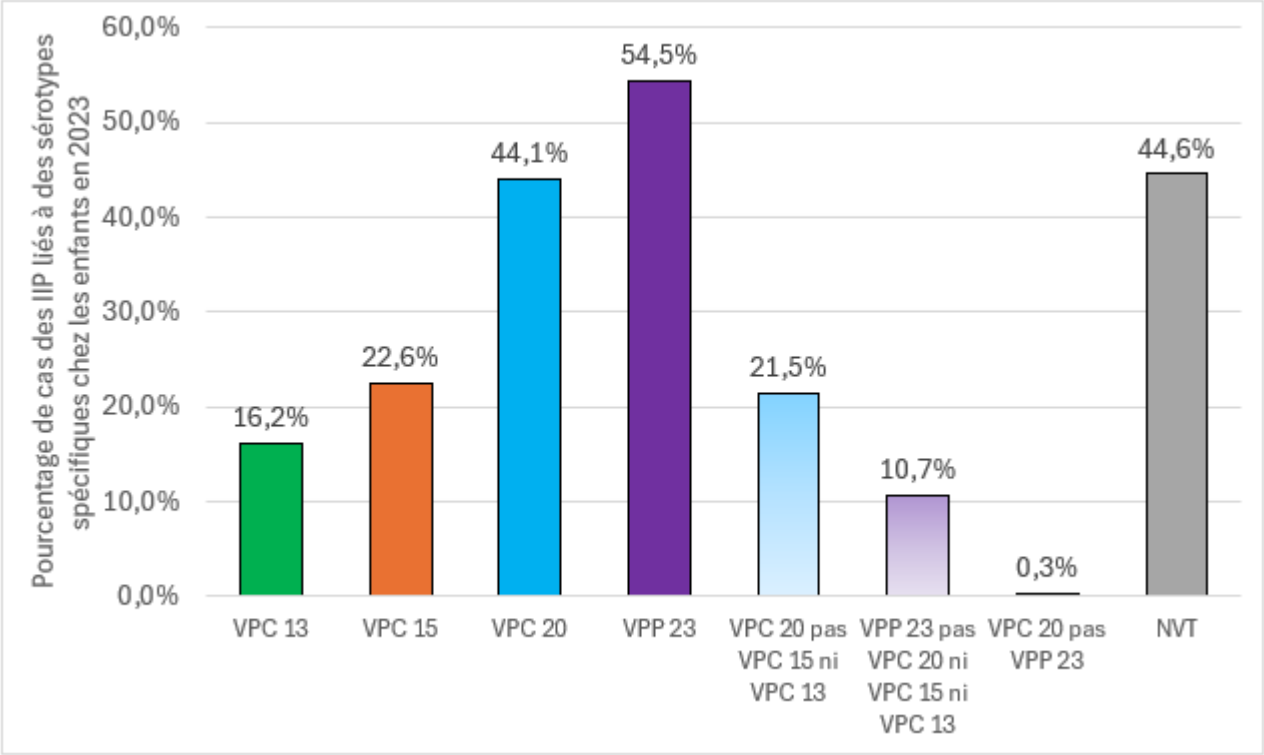
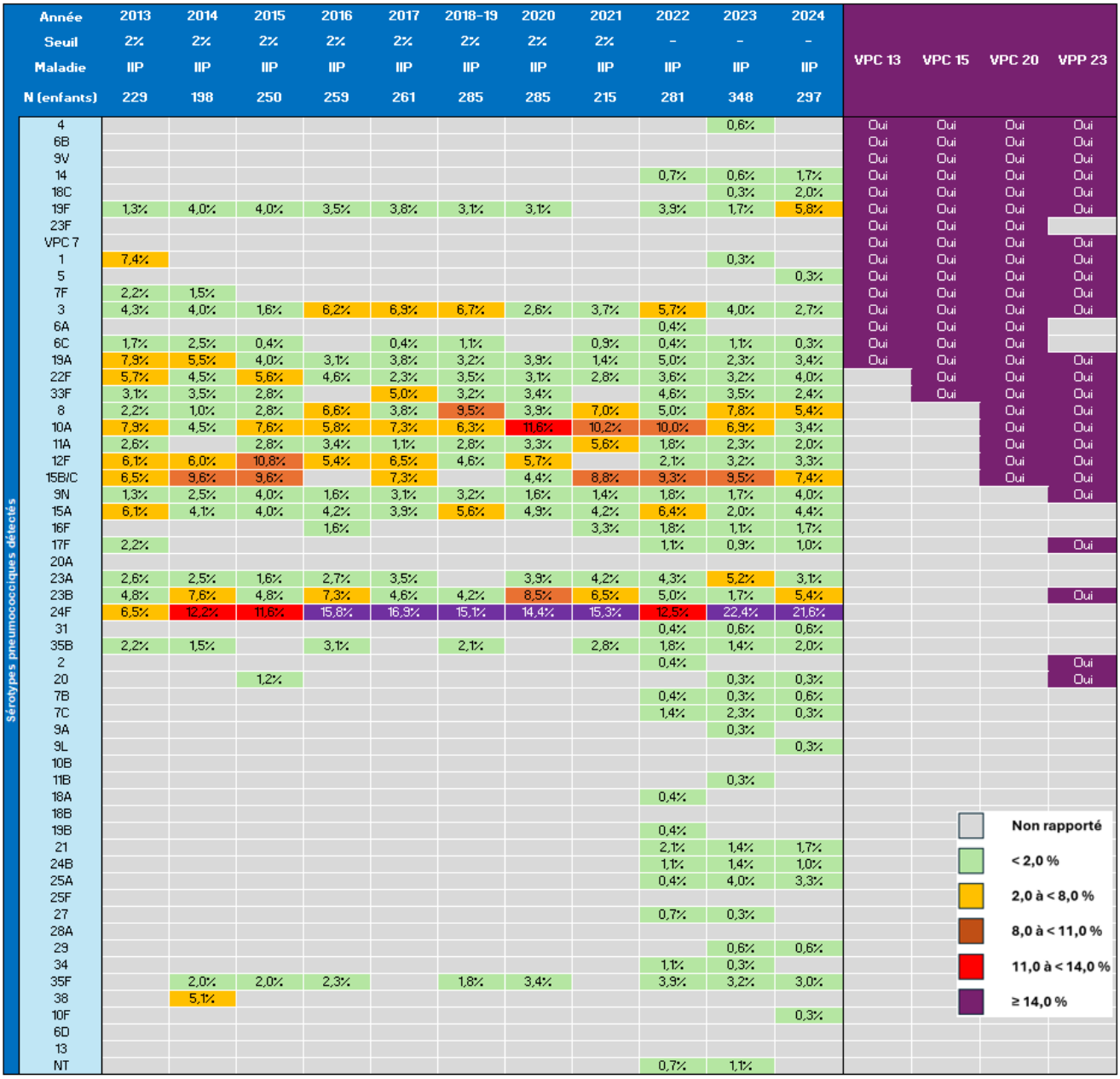


Figure 11. Proportion de sérotypes des vaccins VPC13, VPC15, VPC20 et VPP23 détectés dans les isolats provenant de cas de maladies invasives à pneumocoques des enfants en France en 2023 d'après le Centre national de référence pneumocoques, 2026 (107)

NVT : Sérotypes pas inclus dans les vaccins (*non-vaccine type*)

Les sérotypes non-vaccinaux les plus souvent signalés en 2024 chez les enfants étaient 24F (21,6 %, inclus dans le VPC21 indiqué à partir de 2 ans), 15A (4,4 %, inclus dans le VPC21 indiqué à partir de 2 ans), 25A (3,3 %, inclus dans aucun vaccin), 23A (3,1 %, inclus dans le VPC21 indiqué à partir de 2 ans), 35B (2,0 %, inclus dans le VPC21 indiqué à partir de 2 ans), 16F (1,7 %, inclus dans le VPC21 indiqué à partir de 2 ans) et 21 (1,7 %, inclus dans aucun vaccin) (Figure 12). Ces valeurs sont basées sur les données épidémiologiques rapportées par le CNRP, et ne reflètent pas nécessairement ni la structure écologique des sérotypes de Streptococcus pneumoniae actuelle, ni l'efficacité clinique par sérotype des vaccins, faute d'essais cliniques disponibles à ce jour (107).

Parmi les sérotypes qui ne sont dans aucun des vaccins actuellement utilisé (le VPC13 et le VPC 15), le sérotype 24F est le principal sérotype impliqué dans les IIP pédiatriques depuis 10 ans en France ; il présente un fort pouvoir invasif et une sensibilité diminuée au traitement par bêta-lactamines (109). Ce sérotype est inclus dans le vaccin VPC21, qui dispose depuis le 30 avril 2026 d'une autorisation pédiatrique européenne pour les enfants âgés de 2 à 18 ans.



Année	2013	2014	2015	2016	2017	2018-19	2020	2021	2022	2023	2024	VPC 13	VPC 15	VPC 20	VPP 23
Seuil	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	2%	-	-	-				
Maladie	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP	IIP				
N (enfants)	229	198	250	259	261	285	285	215	281	348	297				
4										0,6%		Oui	Oui	Oui	Oui
6B												Oui	Oui	Oui	Oui
9V												Oui	Oui	Oui	Oui
14									0,7%	0,6%	1,7%	Oui	Oui	Oui	Oui
18C										0,3%	2,0%	Oui	Oui	Oui	Oui
19F	1,3%	4,0%	4,0%	3,5%	3,8%	3,1%	3,1%		3,9%	1,7%	5,8%	Oui	Oui	Oui	Oui
23F												Oui	Oui	Oui	
VPC 7												Oui	Oui	Oui	Oui
1	7,4%									0,3%		Oui	Oui	Oui	Oui
5											0,3%	Oui	Oui	Oui	Oui
7F	2,2%	1,5%										Oui	Oui	Oui	Oui
3	4,3%	4,0%	1,6%	6,2%	6,9%	6,7%	2,6%	3,7%	5,7%	4,0%	2,7%	Oui	Oui	Oui	Oui
6A									0,4%			Oui	Oui	Oui	
6C	1,7%	2,5%	0,4%		0,4%	1,1%		0,9%	0,4%	1,1%	0,3%	Oui	Oui	Oui	
19A	7,9%	5,5%	4,0%	3,1%	3,8%	3,2%	3,9%	1,4%	5,0%	2,3%	3,4%	Oui	Oui	Oui	Oui
22F	5,7%	4,5%	5,6%	4,6%	2,3%	3,5%	3,1%	2,8%	3,6%	3,2%	4,0%		Oui	Oui	Oui
33F	3,1%	3,5%	2,8%		5,0%	3,2%	3,4%		4,6%	3,5%	2,4%		Oui	Oui	Oui
8	2,2%	1,0%	2,8%	6,6%	3,8%	9,5%	3,9%	7,0%	5,0%	7,8%	5,4%			Oui	Oui
10A	7,9%	4,5%	7,6%	5,8%	7,3%	6,3%	11,6%	10,2%	10,0%	6,9%	3,4%			Oui	Oui
11A	2,6%		2,8%	3,4%	1,1%	2,8%	3,3%	5,6%	1,8%	2,3%	2,0%			Oui	Oui
12F	6,1%	6,0%	10,8%	5,4%	6,5%	4,6%	5,7%		2,1%	3,2%	3,3%			Oui	Oui
15B/C	6,5%	9,6%	9,6%		7,3%		4,4%	8,8%	9,3%	9,5%	7,4%			Oui	Oui
9N	1,3%	2,5%	4,0%	1,6%	3,1%	3,2%	1,6%	1,4%	1,8%	1,7%	4,0%				Oui
15A	6,1%	4,1%	4,0%	4,2%	3,9%	5,6%	4,9%	4,2%	6,4%	2,0%	4,4%				
16F				1,6%				3,3%	1,8%	1,1%	1,7%				
17F	2,2%								1,1%	0,9%	1,0%				Oui
20A															
23A	2,6%	2,5%	1,6%	2,7%	3,5%		3,9%	4,2%	4,3%	5,2%	3,1%				
23B	4,8%	7,6%	4,8%	7,3%	4,6%	4,2%	8,5%	6,5%	5,0%	1,7%	5,4%				Oui
24F	6,5%	12,2%	11,6%	15,8%	16,9%	15,1%	14,4%	15,3%	12,5%	22,4%	21,6%				
31									0,4%	0,6%	0,6%				
35B	2,2%	1,5%		3,1%		2,1%		2,8%	1,8%	1,4%	2,0%				
2									0,4%						Oui
20			1,2%							0,3%	0,3%				Oui
7B									0,4%	0,3%	0,6%				
7C									1,4%	2,3%	0,3%				
9A										0,3%					
9L											0,3%				
10B															
11B										0,3%					
18A									0,4%						
18B															
19B									0,4%						
21									2,1%	1,4%	1,7%				
24B									1,1%	1,4%	1,0%				
25A									0,4%	4,0%	3,3%				
25F															
27									0,7%	0,3%					
28A															
29										0,6%	0,6%				
34									1,1%	0,3%					
35F		2,0%	2,0%	2,3%		1,8%	3,4%		3,9%	3,2%	3,0%				
38		5,1%													
10F											0,3%				
6D															
13															
NT									0,7%	1,1%					

Sérotypes pneumococciques détectés

Non rapporté
< 2,0 %
2,0 à < 8,0 %
8,0 à < 11,0 %
11,0 à < 14,0 %
≥ 14,0 %

Figure 12. Principaux sérotypes isolés en France dans les infections invasives à pneumocoques de l'enfant (0 à 15 ans) par an, et les couvertures sérotypiques des vaccins PREVENAR 13 (VPC13), VAXNEUVANCE (VPC15), PREVENAR 20 (VPC20) et PNEUMOVAX (VPP23).

Source : Analyse de la HAS des rapports annuels du CNRP.
n : nombre d'isolats au cours de l'année

Un seuil de 2 % de détection par an a été utilisé dans les rapports. Une cellule de tableau sans valeur indique que moins de 2 % de tous les sérotypes détectés cette année-là correspondait à ce sérotype.

Données non disponibles pour 2018 et 2019 séparément.

La couverture sérologique du VPC20 pour les IIP signalées en France chez les nourrissons, les enfants et les adultes en 2024 était beaucoup plus large que celle du VPC13 et du VPC15 (Figure 13), selon les données du CNRP. Le VPC21 offre une couverture sérologique supplémentaire par rapport au VPC20, mais ce vaccin n'est indiqué que pour les adultes âgés de 18 ans et plus. Par souci d'exhaustivité, le nombre de cas d'IIP est également indiqué pour le VPC21 dans la population pédiatrique.

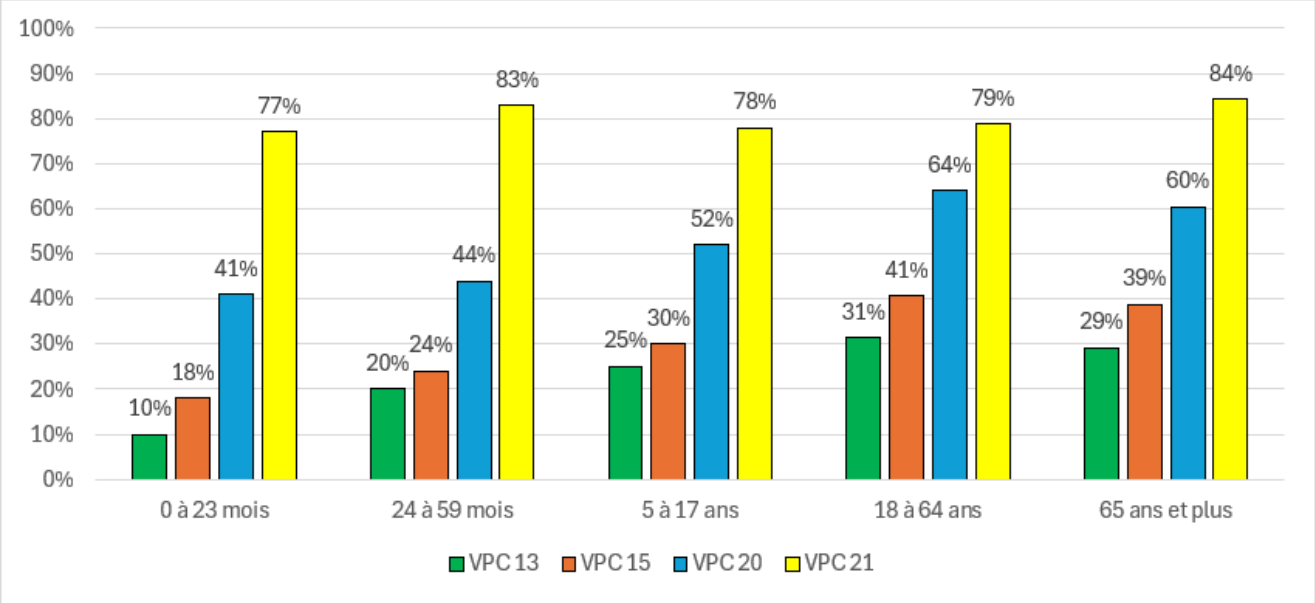


Figure 13. Nombre des cas d'IIP rapportés en France chez les nourrissons, les enfants et les adolescents et les adultes dus à des sérotypes inclus dans VPC13, VPC15, VPC20 et VPC21 en 2024 (107).

Augmentation récente signalée des cas des IIP dus au sérotype 4 à l'étranger

Une augmentation de l'incidence des IIP dues au sérotype 4, un sérotype inclus dans tous les vaccins pneumococciques conjugués (à l'exception du VPC21) depuis le VPC7 et également dans le VPP23, a été signalée dans le monde entier ces dernières années. Bien que cette augmentation ait été détectée chez les adultes sans domicile fixe et les adultes présentant une consommation abusive de drogues ou d'alcool en Amérique du Nord (110-113), plusieurs pays européens ont également signalé une augmentation de l'incidence des infections attribuables à ce sérotype :

- La *UK Health Security Agency* (UKHSA) a signalé une augmentation inattendue au **Royaume Uni** du nombre de cas d'IIP dus au sérotype 4, passant de 24 (0,45 %) au cours de l'année épidémiologique 2019 à 2020 à 130 (2,8 %) en 2022 à 2023, principalement chez les adultes (114) ;
- Le *Health Protection Surveillance Centre* (HPSC) en **Irlande** a signalé une augmentation récente du nombre de cas détectés causés par le sérotype 4. Depuis l'introduction du VPC7 dans le calendrier vaccinal pédiatrique en 2008, le nombre de cas attribuables à ce sérotype a diminué, passant de 34 à entre un et cinq cas annuels entre 2016 et 2019, pour remonter à 27 en 2022, ce qui représente 9 % de tous les cas des IIP cette année-là (115). Tous les cas de maladie pneumococcique attribuables au sérotype 4 depuis 2010 ont été signalés chez des adultes, sauf un cas ;
- Un rapport du *Laboratorio de Referencia de Neumococos* en **Espagne** (LRN) a fait état de 101 cas des IIP attribuables au sérotype 4 en 2023, dont 81 chez des adultes âgés de 18 à 64 ans (6,25 % de tous les cas des IIP dans cette tranche d'âge) (116). En 2019, seuls 29 cas étaient attribuables à ce sérotype.
- Au **Portugal,** une augmentation de la proportion d'infections à pneumocoques de sérotype 4 est signalée, passant de 1,1 % en 2018 à 2019 à 6,1 % en 2022 à 2023, en particulier dans les isolats récupérés chez des adultes âgés de 50 à 64 ans (environ 50 % des cas) (117).
- Le Centre National de Référence des infections invasives à pneumocoques (CNR) en **Belgique** a signalé en 2024 que 7,7 % des 2 120 cas (dont 21,2 % des 335 cas chez des adultes âgés de 18 à 49 ans) étaient attribuables au sérotype 4 (118), soit une augmentation constante par rapport aux

0,4 % des 1 592 cas signalés en 2019 (119). Cette augmentation a été principalement observée chez les jeunes hommes résidant dans les grandes zones urbaines (120).
– En Allemagne, alors que le sérotype 4 a disparu chez les enfants et les adolescents au cours de la période étudiée (2017-2024), une augmentation de la proportion d'infections de sérotype 4 est rapportée, passant de 1,6 % en 2017 à 2018 à 4,4 % en 2023 à 2024 chez les adultes, en particulier chez des hommes âgés de 18 à 49 ans (80,6 % des cas) (121).

Cette évolution de la distribution des sérotypes s'inscrit dans un contexte plus large où, malgré une couverture vaccinale élevée, des cas d'IIP continuent d'être observés chez les enfants. Les données récentes de surveillance en Belgique, issues du centre d'épidémiologie et santé publique Sciensano et du CNR UZ Leuven sur la période 2019 à 2024, confirment cette persistance, sans mise en évidence d'une augmentation majeure de l'incidence à court terme, soulignant l'importance de maintenir une vigilance étroite quant à l'évolution des IIP après toute modification du calendrier vaccinal (118). Le rapport de surveillance 2024 mentionne des cas d'IIP survenus chez des enfants considérés comme complètement vaccinés selon un schéma 2+1. Ces situations correspondent à des échecs vaccinaux ou à des infections de percée, qui demeurent peu fréquents. Les données disponibles, incluant des analyses internationales, suggèrent qu'ils représentent de l'ordre de 5 à 10 % des cas d'IIP chez les enfants vaccinés. Ils impliquent principalement certains sérotypes inclus dans les vaccins, en particulier les sérotypes 3, 14 et 19A, connus pour leur immunogénicité plus variable ou leur capacité à persister malgré la pression vaccinale, et sont plus souvent observés chez les jeunes enfants.

Les données du CNRP publiées avant 2022 en France étaient soumises à un seuil de déclaration de 2 %, ce qui signifie que tout nombre total de cas d'un sérotype donné inférieur à 2 % du total n'était pas mentionné dans les rapports annuels du CNRP. Cependant, depuis 2022, le nombre de cas d'IIP attribués au sérotype 4 est passé de 10 (1,5 % en 2022) (122) à 19 (2,1 % en 2024) (107).

Outre les tendances observées pour le sérotype 4, les données récentes sur les sérotypes isolés dans les cas d'IIP en Europe montrent que les sérotypes 3, 10A, 19F, 15B, 22F, 24F et 31 sont associés à une mortalité élevée, selon une méta-analyse mondiale incluant une forte proportion de données européennes (123). En particulier, le sérotype 31, qui n'est inclus que dans le vaccin VPC21, présentait le taux de létalité le plus élevé (31,4 %), ce qui indique un risque de mortalité préoccupant (RR combiné = 1,75 [IC 95 % : 1,06 ; 2,89]), en particulier chez les patients immunodéprimés bien qu'il soit considéré comme rarement et modérément invasif. Cette association est corroborée par une étude en Espagne portant sur 7 851 cas d'IIP (124). De plus, une étude nationale suisse (2012 à 2022), basée sur 8 747 cas, a confirmé que les sérotypes 11A, 3 et 19F étaient significativement liés à une augmentation du risque de décès, principalement dans la population adulte, et plus spécifiquement chez les personnes âgées (125) :

– Sérotype 11A : OR 1,76 ;
– Sérotype 3 : OR 1,26 ;
– Sérotype 19F : OR 1,76.

Parmi eux, le sérotype 19F est inclus dans le VPC20, tandis que le 24F et 31 sont inclus dans le VPC21. En revanche, les autres sérotypes sont couverts dans les deux vaccins en cours d'évaluation.

Il est important de souligner que, bien qu'appartenant au même sérotype, les isolats peuvent présenter des origines génétiques distinctes ou suivre des branches évolutives différentes selon les pays. Ces divergences génomiques influencent non seulement le pouvoir invasif, mais aussi la sensibilité aux antibiotiques, en raison de pressions sélectives locales (vaccination, usage des antimicrobiens) et d'événements de recombinaison (126). Cette hétérogénéité nécessite une surveillance continue

phénotypique (des sérotypes) et génotypique (des clones circulants) en France et à l'internationale, pour anticiper l'émergence de clones invasifs.

Dans ce contexte, l'introduction du VPC20 nécessite une évaluation attentive, tenant compte à la fois de l'élargissement de la couverture sérotypique et des limites potentielles de la protection conférée, notamment selon les schémas vaccinaux 3+1 versus 2+1.

Population particulière

Une étude observationnelle multicentrique nationale menée en France entre 2001 et 2021 sur des enfants atteints de drépanocytose a montré que la survenue de méningites à pneumocoques chez ces enfants drépanocytaires était associée à une prédominance de sérotypes non couverts par les vaccins disponibles à la période étudiée, combinée avec un taux de létalité élevé (n = 15, 65 %, IC 95 % : 46 ; 85) (127). À noter que parmi les sérotypes non couverts par le VPC13 (N = 20 cas, NA = 2), un cas était lié au sérotype contenu dans le VPC15 (22F), huit cas aux sérotypes contenus dans le VPC20 (10A, 12F, 15B/C et 22F) et 18 cas de méningite pneumococcique étaient liés aux sérotypes contenus dans le VPC21 (15A, 15B/C, 23B, 24F, 10A, 12F et 22F). Parmi eux, certains sérotypes présentent une sensibilité diminuée aux bêta-lactamines (109).

La couverture sérotypique du vaccin VPP23, le seul vaccin antipneumococcique qui n'est pas conjugué, est large. Plusieurs études ont montré que ce type de vaccin induit une réponse immunitaire principalement de type T-indépendant, avec une génération limitée de mémoire immunitaire à long terme, ce qui peut limiter l'efficacité des doses de rappel et entraîner dans certains cas une hyporéactivité lors d'administrations successives (128). Il n'a pas été démontré que ce vaccin était capable de réduire la colonisation pneumococcique (129).

A ce jour, la plupart des pays européens et nord-américains recommandent une vaccination antipneumococcique utilisant le vaccin VPP23 spécifiquement pour les personnes à risque 23.

- **Population pédiatrique** : plusieurs pays prévoient une vaccination ciblée chez les nourrissons à risque et chez les enfants de 2 à 17 ans, avec quelques variations d'âge selon les contextes nationaux ;
- **Population adulte** : la vaccination est généralement indiquée chez les adultes à risque de 18 à 65 ans, et dans certains pays également pour les personnes plus âgées (Belgique, Suède).

Selon une revue sur les stratégies de vaccination pneumococcique dans la population pédiatrique au niveau mondial, la valeur ajoutée de maintenir le VPP23 dans les calendriers de vaccination des personnes à haut risque dans les années à venir reste à déterminer en surveillant si les sérotypes remplaçants/restants responsables des maladies à pneumocoques sont couverts par le VPP23 afin de déterminer si ses avantages l'emportent sur ses limites (130).

Les populations pédiatriques à haut risque d'IP, bien que restreintes en effectif, présentent une vulnérabilité accrue au risque de formes sévères et mortelles, ce qui justifie l'analyse de l'impact potentiel d'un élargissement de la couverture sérotypique.

Des données récentes issues du réseau ACTIV–GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique) permettent de comparer la couverture sérotypique théorique des vaccins VPC20 et VPC21. Dans une étude de surveillance prospective multicentrique menée entre 2011 et 2024 auprès de 128 services pédiatriques (enfants âgés entre 0 et 15 ans), portant sur 2 322 cas d'IIP, dont 499 cas chez les enfants à risque, le taux de couverture théorique s'élevait à 80,2 % avec le VPC21 chez les enfants à risque

[23] Vaccination schedule for Pneumococcal disease

et 77,7 % chez les enfants sans comorbidités (p = 0,231) (131). Le VPC20 couvrait quant à lui environ 33 % des sérotypes non-VPC13. Les résultats indiquent que les sérotypes non couverts par le VPC13 ou le VPC15, et décrits comme ayant un plus faible potentiel invasif (notamment les sérotypes 15B/C, 15A, 23B, 23A, 35F, 35B et 11A), sont près de deux fois plus fréquents chez les patients présentant des comorbidités sous-jacentes. De plus, les sérotypes non-VPC20 étaient plus fréquents chez enfants à risque (49,5 % vs 41,3 %, p < 0,001), notamment le 24F (12,6 %) et le 23B (8,4 %). Parmi les principaux sérotypes impliqués chez les enfants à risque, le 15B/C (10,2 %) et le 10A (6,2 %) sont couverts par le VPC20 également.

De manière concordante, dans une étude de surveillance prospective multicentrique (227 services pédiatriques, enfants > 3 mois, entre 2001 et 2024), portant sur 5 879 cas, la couverture rapportée était de 79,1 % pour le VPC21, contre 37,2 % pour le VPC20 et 14% pour le VPC13 (132). Dans cette population, *Streptococcus pneumoniae* (78,9 %) était la bactérie la plus fréquemment impliquée, suivie par *Haemophilus influenzae* (10 %).

Malgré les limites méthodologiques propres aux études observationnelles, ces études fournissent une analyse détaillée de la distribution sérotypique des IIP dans des populations pédiatriques à risque, avec un suivi de plus de quinze ans après l'introduction du VPC13. Ces données mettent en évidence l'adéquation des vaccins à valence élargie avec les sérotypes impliqués dans les formes sévères d'IP en France, tout en mettant en évidence la persistance d'un réservoir résiduel de sérotypes non couverts, probablement liée aux phénomènes de remplacement sérotypique.

La résistance aux antibiotiques

La résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques demeure un enjeu majeur en France, avec un poids particulièrement important en pédiatrie. En France, la surveillance de l'antibiorésistance du pneumocoque repose sur un dispositif structuré associant le Centre national de référence pneumocoques (CNRP) et un réseau d'Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP), permettant un suivi longitudinal des profils de sensibilité et des distributions sérotypiques, notamment pour les souches responsables d'infections invasives.

Ce dispositif de surveillance repose sur une analyse microbiologique standardisée des souches de *S. pneumoniae*, incluant la mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) et la réalisation d'antibiogrammes, interprétés selon les référentiels en vigueur (CA-SFM/EUCAST) (133). Ces données permettent de classer les souches en **catégories de sensibilité (sensible, sensibilité diminuée intermédiaire ou résistante)** pour les principaux antibiotiques utilisés dans la prise en charge des infections à pneumocoques (notamment les bêta-lactamines et les macrolides). L'exploitation de ces données s'inscrit dans une approche longitudinale visant à décrire l'évolution des profils d'antibiorésistance dans le temps, en lien avec les pressions de sélection exercées par l'usage des antibiotiques et avec les modifications de la distribution sérotypique des souches circulantes consécutives à l'introduction successive des vaccins conjugués pneumococciques (VPC7 entre 2003 et 2009, puis VPC13 à partir de 2010), susceptibles d'influencer indirectement les profils de résistance observés.

Les données du réseau ORP, portant sur des souches isolées à partir du liquide céphalo-rachidien ou d'hémocultures, montrent des évolutions contrastées de l'antibiorésistance des IIP en France entre 2009 et 2021. Sur la période **entre 2009 et 2013** (période post-VPC7 / début VPC13), une diminution des indicateurs de non-sensibilité et de résistance était observée, en particulier chez l'adulte, dans le contexte de l'introduction des vaccins conjugués. **Chez l'enfant**, sur la période considérée, 25,3 % des souches présentaient une non-sensibilité à la pénicilline G et 19,4 % une résistance à l'érythromycine. **Chez l'adulte**, une diminution des indicateurs d'antibiorésistance a été observée au cours de la

période 2009 à 2013, correspondant au début de la mise en œuvre du VPC13. Les infections invasives montraient notamment une baisse de la proportion de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline G, passant de 34,2 % en 2009 à 25,7 % en 2013, ainsi qu'une diminution de la résistance à l'amoxicilline, de 17,9 % en 2009 à 11,6 % en 2013 (134).

Toutefois, l'analyse étendue à l'ensemble de la **période 2009 à 2021**, couvrant la phase post-VPC7 et le déploiement du VPC13 à plus long terme (19 319 souches analysées, dont 1 965 isolées chez l'enfant et 17 354 chez l'adulte), met en évidence une ré-augmentation de plusieurs indicateurs d'antibiorésistance après cette phase initiale de diminution (126). Cette évolution, rapportée par le réseau des Observatoires régionaux du pneumocoque (ORP), apparaît particulièrement marquée dans la population pédiatrique, avec notamment une progression observée à partir de 2013 (de l'ordre de 6 % selon l'indicateur considéré) (134). Ainsi, la baisse des niveaux de non-sensibilité et de résistance observée jusqu'au début des années 2010 a été suivie, sur la période récente, par une tendance à l'augmentation de l'antibiorésistance, plus prononcée chez l'enfant que chez l'adulte, dans un contexte de recomposition de la distribution sérotypique des souches invasives (126).

Les données entre 2009 et 2021 :

Non-sensibilité à la pénicilline G

- Chez l'**enfant**, la proportion de souches non sensibles à la pénicilline augmente significativement, passant de 24,7 % (2009) à 45,0 % (2021) ($p < 0,0001$) ;
- Chez l'**adulte**, l'augmentation plus modérée mais significative, passant de 27,1 % (2009) à 31,3 % (2021) ($p < 0,05$).

Résistance à l'amoxicilline

- Chez l'**enfant**, de 12,5 % (2009) à 19,4 % (2021) ($p < 0,05$) ;
- Chez l'**adulte**, 13,4 % (2009) *versus* 14,5 % (2021) (différence non significative).

Résistance à la céfotaxime

- Chez l'**enfant**, 8,0 % (2009) *versus* 13,1 % (2021) ($p < 0,05$) ;
- Chez l'**adulte**, 7,1 % *versus* 11,9 % (2021) ($p < 0,0001$).

Les auteurs interprètent ces évolutions comme le reflet d'une dynamique de remplacement sérotypique, avec la progression de sérotypes non vaccinaux – ou insuffisamment couverts par les vaccins conjugués – associés à des profils de résistance à la suite de l'introduction des vaccins conjugués VPC7 et VPC13. Ainsi, près d'un tiers des sérotypes invasifs ont une sensibilité diminuée au traitement par bêta-lactamines, 24 % des sérotypes aux macrolides, 3 % des sérotypes de bactériémies à l'amoxicilline, et 9 % des sérotypes de méningites aux céphalosporines injectables de 3ème génération. Le niveau élevé de consommation d'antibiotiques en France demeure, selon les auteurs, un déterminant majeur de la sélection de clones parmi ces sérotypes non vaccinaux émergents.

Les données de Rybak *et al.* entre 2001 et 2022 (période pré-VPC7 / post-VPC7 / VPC13 long-terme) (surveillance prospective de portage nasopharyngé chez 17 136 **enfants de 6** à **24 mois** consultant pour otite moyenne aiguë, 2001 à 2022) apportent un éclairage complémentaire sur les mécanismes sous-jacents, en documentant simultanément portage, sérotypes et sensibilité aux antibiotiques (135). Après une baisse post-introduction des vaccins conjugués (VPC7 puis VPC13), l'étude met en évidence une **reprise progressive de la non-sensibilité à la pénicilline** à partir de mai 2014, estimée à +0,15 % par mois (IC 95 % : +0,08 à +0,22 ; $p < 0,001$). Une tendance comparable est décrite pour la **non-sensibilité à l'érythromycine (macrolides)**, avec une dynamique temporelle cohérente avec les changements de sérotypes circulants.

Les auteurs soulignent que la non-sensibilité est désormais majoritairement portée par des **sérotypes non-VPC13 et non-VPC15**, et une fraction attribuable à des sérotypes inclus dans des vaccins de valence supérieure, comme le VPC20. À noter que, durant la période tardive VPC13, cinq sérotypes expliquent à eux seuls 64,4 % des souches de pneumocoques non sensibles à la pénicilline : les sérotypes 11A (17,5 %), 35B (14,9 %), 15A (13,9 %), 15B/C (9,9 %) et 19F (8,2 %). Les sérotypes 11A et 15B/C sont inclus dans les vaccins VPC20 et VPC21, les 35B et 15A dans le VPC21, tandis que le sérotype 19F est couvert par le VPC20.

Ces résultats doivent être interprétés au regard des limites inhérentes aux données de surveillance, notamment l'hétérogénéité potentielle des pratiques de prélèvement et l'absence de données individuelles de consommation d'antibiotiques. Ils soulignent néanmoins l'importance d'une surveillance continue de l'antibiorésistance et de la distribution sérotypique afin de suivre l'impact à long terme des stratégies vaccinales et d'orienter l'adaptation des recommandations.

> Ces observations mettent en évidence **le potentiel de VPC20 pour offrir une couverture sérotypique plus étendue, 21,5 % supérieure par rapport à la couverture des vaccins VPC13 et VPC15, chez les nourrissons et les enfants, ainsi que le potentiel d'une couverture supplémentaire de 28,7 % de VPC21 par rapport au VPC20 chez les adultes**, tout en reconnaissant la complexité de prévoir l'évolution de l'écologie des pneumocoques et des profils d'antibiorésistance associés aux sérotypes émergents. En outre, la recommandation du VPC20 chez les enfants à haut risque devrait renforcer davantage leur protection contre les maladies pneumococciques et pourrait contribuer à limiter la diffusion de sérotypes associés à des résistances aux antibiotiques, en particulier en France, où le remplacement des sérotypes est plus marqué, comme dans les autres pays développés (130).

4.1.3. Caractéristiques cliniques et biologiques des infections à pneumocoque

Les infections à pneumocoques (IP) sont causées par le *Streptococcus pneumoniae,* une bactérie **commensale hautement recombinante** du rhinopharynx humain (97). Sa principale caractéristique de virulence est la capsule polysaccharidique. À ce jour, 100 types de capsules distincts sur le plan biochimique et sérologique ont été identifiés selon la structure antigénique des polysaccharides.

Le portage pneumococcique correspond à la présence asymptomatique et transitoire de *S. pneumoniae* dans le rhinopharynx. Il s'agit d'une phase **commensale, sans signes cliniques**, mais essentielle dans la dynamique de transmission, qui constitue un facteur de risque pour les infections chez les sujets vulnérables. La colonisation du rhinopharynx débute dans les premiers mois de la vie et atteint son maximum vers l'âge de 2 à 3 ans, âge auquel près de 50 % des enfants sont colonisés (136).

La transmission de la bactérie se fait généralement par voie aérienne, par contact direct ou indirect, à partir du rhinopharynx et de ses sécrétions (137). La source principale de transmission est le porteur sain, le plus souvent un jeune enfant, qui diffuse la bactérie dans son entourage familial ou collectif (crèches, écoles).

La transmissibilité – et, par conséquent, l'impact de la vaccination, ainsi que la charge de morbidité – est également influencée par l'effet de cohorte lié à l'âge (Tableau 14). Celui-ci reflète l'interaction entre la couverture vaccinale, les niveaux d'exposition et de contacts, et l'histoire immunitaire propre

aux différentes générations, qui peuvent moduler de manière significative la dynamique de transmission et la distribution du risque dans la population.

Tableau 14. L'effet de cohorte d'âge.

Élément	Nourrissons	Adultes jeunes	Adultes à risque / âgés
Couverture vaccinale	Très élevée (≈90 %)	Variable	Faible (≈20 %)
Exposition / contacts	Très forte	Forte	Variable ou faible
Immunité préexistante	Faible	Intermédiaire	Forte ou diminuée
Rôle dans la transmission	Élevé	Modéré/élevé	Faible

La contagiosité pour le pneumocoque est modérée, mais favorisée par :

– la promiscuité (crèches, foyers collectifs) ;
– les infections respiratoires concomitantes ;
– et le jeune âge des contacts.

Les pneumocoques peuvent être responsables d'infections fréquentes et peu graves (otite moyenne aiguë, sinusite, conjonctivite), ainsi que de formes graves, généralement des IIP, comme les pleuropneumopathies, les bactériémies et les méningites.

L'invasivité correspond à la capacité de la bactérie à franchir les barrières anatomiques et à atteindre des sites normalement stériles (sang, liquide céphalorachidien, plèvre, etc.). Le pouvoir invasif varie selon le sérotype, indépendamment du reste du génome. Le mécanisme de « capsular switch », défini comme l'échange du locus capsulaire par recombinaison génétique, permet à un même clone (c'est-à-dire un génotype identique) de conserver sa lignée génétique de fond tout en modifiant son sérotype (138).

Cette modification entraîne une altération du phénotype pathogène, notamment en ce qui concerne :

– la capacité invasive ;
– le tropisme tissulaire (les tissus que le pathogène infecte le plus facilement) ;
– la transmissibilité ;
– la réponse immunitaire induite chez l'hôte ;
– et le potentiel d'échappement vaccinal.

Ainsi, le changement de sérotype, sans modification substantielle du génome de fond, peut avoir des conséquences épidémiologiques et cliniques majeures. Certains sérotypes sont plus fortement associés aux formes invasives (méningite, septicémie), tandis que d'autres sont plus souvent associés au portage ou aux infections peu graves. Leur distribution est variable selon l'âge, les comorbidités et la géographie (34). Bien que les vaccins conjugués (VPC) aient considérablement réduit les maladies de type vaccinal et leur transmission, le remplacement des sérotypes non-vaccinaux reste un défi persistent qui demande une surveillance continue (139).

Le taux de portage pneumococcique en France

Le réseau Association clinique et thérapeutique infantile du Val-de-Marne (ACTIV)[24] rapporte le taux de portage nasopharyngé pneumococcique chez les nourrissons et les enfants en France, permettant de suivre son évolution dans le temps. Dans une analyse publiée en 2023 (135), le réseau a montré l'évolution du portage pneumococcique sur une période de plus de vingt ans, de 2001 à 2022 chez

[24] ACTIV

17 136 nourrissons consultant pour une otite moyenne aiguë dans des cabinets pédiatriques en France.

Les résultats ont été analysés et présentés selon 5 périodes distinctes, offrant ainsi une lecture chronologique de l'évolution du portage en lien avec les changements de stratégies vaccinales et les dynamiques épidémiologiques observées au cours de ces deux décennies :

- **La période antérieure à la recommandation VPC7**, de septembre 2001 à décembre 2002 ;
- **La période pendant laquelle la recommandation VPC7 était réservée aux nourrissons et aux enfants à risque**, de janvier 2003 à mai 2006 ;
- **L'ère de la recommandation généralisée du VPC7**, de juin 2006 à mai 2010 ;
- **Les quatre premières années de la recommandation généralisée du VPC13**, de juin 2010 à avril 2014 ;
- **Les six années suivantes avant l'introduction du VPC15**, de mai 2014 à juillet 2022.

Le taux global de portage pneumococcique chez ces nourrissons atteints d'otite moyenne aiguë est resté relativement stable au cours de la période étudiée, avec 57,4 % des nourrissons testés positifs par écouvillonnage nasopharyngé, le taux le plus élevé étant de 71,3 % avant l'introduction du VPC7 et le taux plus faible de 54,0 % au cours des quatre premières années suivant l'introduction du VPC13. Malgré plus de vingt ans de mise en œuvre des stratégies vaccinales, le portage reste stable traduisant une colonisation nasopharyngée précoce et persistante chez le jeune enfant (données ACTIV).

La Figure 14 montre l'évolution du taux global de portage pneumococcique ainsi que des sérotypes groupés. À la suite de l'introduction d'une recommandation généralisée pour le VPC7 chez les nourrissons en 2006, le taux de portage des sérotypes VPC7 a diminué, passant de 44,6 % au cours de la période septembre 2001 à mai 2006 à 5,6 % au cours de la période juin 2006 à mai 2010, et n'a pas dépassé 2 % au cours de la période suivante. Avant l'introduction du VPC13 en 2010, le taux de portage des 6 sérotypes supplémentaires du VPC13 par rapport au VPC7 (plus le sérotype 6C) est resté stable entre 17,4 % et 21,2 % jusqu'à ce qu'il diminue à 2,6 % au cours de la période mai 2014 à juillet 2022.

Le taux de portage des 15 sérotypes du VPC15 et des 20 sérotypes du VPC20 a diminué, passant de ses valeurs maximales de 87,8 % et 92,3 % respectivement avant juin 2006 à 12,1 % et 41,5 % respectivement au cours de la période mai 2014 à juillet 2022.

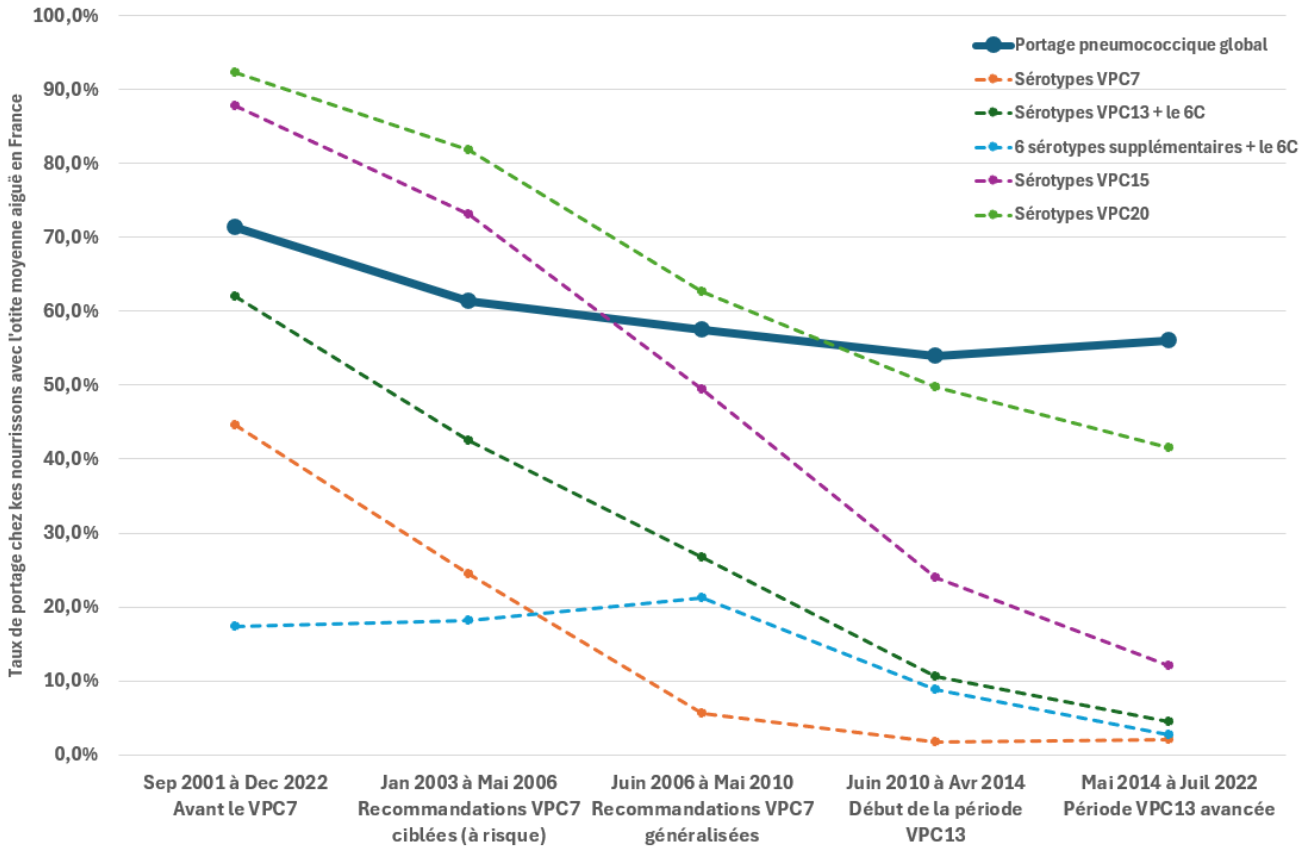


Figure 14. Taux de portage pneumococcique chez les nourrissons atteints d'otite moyenne aiguë en France de 2001 à 2022, tel que rapporté par le réseau ACTIV.

Au cours de la période étudiée, on a observé un changement significatif dans les sérotypes les plus fréquemment détectés chez les nourrissons atteints d'otite moyenne aiguë et présentant un portage nasopharyngé. Entre septembre 2001 et décembre 2002, les cinq sérotypes les plus fréquemment détectés étaient 19F (VPC7, 17,3 %), 6B (VPC7, 15,3 %), 23F (VPC7, 14,1 %), 19A (VPC13, 11,8 %) et 14 (VPC7, 10,7 %), mais au cours de la période la plus récente de l'étude, les sérotypes les plus fréquemment détectés étaient 15B/C (VPC20 et VPC21, 14,3 %), 23B (VPC21, 11,0 %), 11A (VPC20 et VPC21, 9,6 %), 15A (VPC21, 7,4 %) et 35B (VPC21, 6,5 %).

L'analyse n'a également rapporté aucun changement majeur dans l'épidémiologie du portage pneumococcique dans cette population atteinte d'otite moyenne aiguë pendant la pandémie de Covid-19 entre avril 2020 et juillet 2022, par rapport à la tendance observée entre mai 2014 et mars 2020.

En 2025, le CNRP a indiqué que, pour la période 2023 à 2024, la proportion de nourrissons porteurs du pneumocoque était de 62 % (29). Les trois sérotypes les plus fréquemment détectés étaient les sérotypes 15B/C (VPC20 et VPC21, 15 %), 11A (VPC20 et VPC21, 10 %) et 23B (VPC21, 10 %), suivis des sérotypes 10A (VPC20 et VPC21), 15A (VPC21), 35B (VPC21) et 35F (sérotype non vaccinal), tous à 5 %.

Le portage nasopharyngé chez l'enfant s'inscrit dans un contexte plus large d'infections bactériennes communautaires graves : selon l'étude CAPRICE, qui recense depuis le 1er janvier 2024 l'ensemble des infections communautaires sévères admises en réanimation pédiatrique en France, les agents le plus fréquemment identifiés sont *Bordetella pertussis, Streptococcus pneumoniae et Neisseria meningitidis*[25].

[25] CAPRICE - Observatoire national des infections bactériennes communautaires pédiatriques sévères | gfrup.sfpediatrie.com

Il n'existe aucune donnée disponible sur le taux de portage pneumococcique chez les adultes en France.

Les complications à long terme

Les IIP, en particulier les méningites, peuvent entraîner des séquelles graves et durables malgré un traitement approprié.

Chez l'enfant, 75 % survivent sans séquelles d'IIP. Environ un tiers des survivants d'une méningite à pneumocoques présentent des séquelles sévères, principalement :

– une **surdité neurosensorielle** (15 à 30 % des cas), qui peut être irréversible ;
– des **troubles neurocognitifs ou du développement** ;
– plus rarement une **épilepsie ou une atteinte motrice** (3 à 4 % des cas).

Ces complications peuvent s'associer à des troubles du comportement et des difficultés scolaires à long terme. Parmi les méningites bactériennes, une mortalité infantile de 2 à 15 % est rapportée, avec des pourcentages plus élevés pour le pneumocoque. Chez les enfants atteints de méningites pneumococciques, la mortalité peut atteindre près de 30 % dans des populations particulières (par exemple drépanocytose) (127).

Chez l'adulte, les IIP et les PAC à pneumocoques entraînent des hospitalisations prolongées, avec des passages en unité de soins intensifs, augmentant les risques de déclin fonctionnel post-hospitalisation, de ré-hospitalisation et de mortalité (20, 140). Une estimation publiée en 2009 rapportait un taux de mortalité toutes causes lors d'une méningite à pneumocoques variant entre 16 % et 37 % (141). Ces chiffres ont été confirmés par une étude rétrospective de Bailey *et al*. basée sur les données du SNDS (42 466 hospitalisations pour infection pneumococcique entre 2015 et 2018). Cette étude a estimé la mortalité toutes causes 12 mois après une première hospitalisation à environ 26 à 27 %, avec une surmortalité marquée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les patients présentant des comorbidités (73,7 % dans l'étude) (142). Parmi les survivants, l'étude a montré qu'une proportion importante vit avec des limitations persistantes post-hospitalisation, principalement :

– les **séquelles neurologiques** (30 à 52 % des cas), incluant des **troubles cognitifs, des déficits moteurs, des crises épileptiques** ;
– une **surdité neurosensorielle** (22 à 27 % de cas), qui peut être irréversible.

Ces troubles peuvent augmenter le risque de complications respiratoires chroniques, d'atteinte rénale ou cardiaque après le choc septique, et d'infections récurrentes à cause d'un déficit immunitaire acquis post-infection.

Dans le cadre de l'élargissement de la vaccination pneumococcique aux adultes de 65 ans et plus, les complications à long terme des infections à pneumocoques, y compris le risque de perte d'autonomie, chez cette population en France ont été considérées (5).

L'impact sur le portage des pneumocoques et la protection indirecte des personnes non vaccinées

La vaccination des nourrissons avec des vaccins pneumococciques conjugués protège les personnes vaccinées à la fois contre les infections à pneumocoques, mais aussi contre le portage du pneumocoque (143), protégeant ainsi indirectement les personnes non vaccinées en limitant la transmission du pneumocoque par le nourrisson. Par ailleurs, l'administration d'une dose de rappel (à la suite de la primovaccination) contribue de manière essentielle à l'amélioration de l'immunité de groupe. En effet, la réduction durable du portage nasopharyngé induite par les vaccins VPC diminue la circulation communautaire des sérotypes inclus dans les valences vaccinales. Ce mécanisme participe non seulement

à la protection directe des personnes vaccinées mais également à la protection indirecte (effet populationnel) des sujets non ou insuffisamment immunisés.

Les facteurs régulant la transition entre les formes de portage asymptomatique et les formes invasives sont encore peu connus des scientifiques. Des stratégies de vaccination dans d'autres pays (États-Unis, Angleterre et Pays de Galles, entre autres), ont fait état d'une réduction des pneumonies à pneumocoques et d'autres maladies à pneumocoques à la suite de l'introduction de vaccins conjugués dans les stratégies de vaccination des nourrissons (144), mais pas suffisamment pour envisager l'arrêt des programmes de vaccination des adultes.

Les vaccins antipneumococciques réduisent le portage rhinopharyngé, qui pourrait rester autour de 15 % à 30 % chez les nourrissons dans des environnements favorisés (contre jusqu'à 80 % dans les pays en développement), limitant ainsi la transmission et le développement des IIP (145).

4.1.4. Utilisation et coûts des soins de santé en lien avec les infections à pneumocoques

De nouvelles études observationnelles, menées à partir des données issues du SNDS, confirment la charge importante des maladies à pneumocoques chez l'adulte sur le système de santé publique, estimée en 2017 par la modélisation économique du HCSP. L'impact sur les ressources est rapporté particulièrement élevé chez les personnes âgées de 65 ans et plus, ce qui souligne la pertinence de la stratégie vaccinale pneumococcique actuelle.

L'étude rétrospective de Bailey *et al*., qui s'est intéressée aux hospitalisations pour maladie pneumococcique entre 2015 et 2018 par niveau de risque et par âge (146), et l'étude de Brown *et al*. qui a estimé le coût de la grippe, du zona et des infections à pneumocoques chez des adultes de 65 ans et plus en France dans une durée de la simulation des IIP d'un an (147) ont été considérées. Les deux études mettent en évidence le poids économique considérable des maladies à pneumocoques chez les adultes âgés de 65 ans et plus, particulièrement ceux atteints de comorbidités. Bien que le coût par épisode ne suive pas une progression régulière avec l'âge, la tranche d'âge des 65 ans et plus représentait à elle seule près de 60 % des cas hospitalisés et plus de la moitié du coût total (52,3 %), soit plus de 548 millions d'euros sur un total supérieur à un milliard (146). Un impact sanitaire qui pourrait être réduit par une meilleure couverture vaccinale en France.

L'hospitalisation constitue le principal facteur économique lié aux infections à pneumocoques, la durée de l'hospitalisation et la nécessité de soins intensifs étant les principaux facteurs de coût et de complexité. Les analyses de Bailey *et al.* (146) et de Sabra *et al.* (20) ont toutes deux montré que les infections à pneumocoques et les pneumonies toutes causes confondues nécessitent des hospitalisations prolongées et des admissions fréquentes dans des unités de soins intensifs :

- La durée moyenne d'hospitalisation pour les infections à pneumocoques était de 11 jours (146), stratifiée en 13 jours pour les maladies pneumococciques invasives et 11 jours pour les pneumonies pneumococciques non bactériémiques ;
- La durée moyenne d'hospitalisation pour les pneumonies toutes causes confondues variait de 14 jours (patients à faible risque) à 17 jours (patients à haut risque) (20) ;
- Le taux moyen d'admission dans des services spécialisés était de 43,4 % (146) ;
- Le taux moyen de transferts vers des unités de soins intensifs était de 20,3 % (patients à faible risque) à 27,0 % (patients à haut risque) (20).

Les patients ont souvent besoin de soins de suivi importants et d'autres services après leur hospitalisation initiale :

– La majorité des épisodes (69,5 %) comprenaient au moins une consultation médicale ambulatoire, avec une médiane de deux consultations par épisode (146) ;
– Près de trois épisodes sur dix (29,5 %) ont donné lieu à des consultations chez un kinésithérapeute, ce qui indique un besoin de soins de rééducation après la phase aiguë de la maladie (146) ;
– Plus de la moitié des épisodes (53,8 %) ont été associés à au moins une délivrance d'antibiotiques par une pharmacie communautaire, avec une médiane d'une délivrance par épisode (146). La consommation d'antibiotiques induit une résistance aux antibiotiques, ce qui entraîne un impact macroéconomique supplémentaire (146) ;
– Ces estimations sont malheureusement limitées, les travaux se concentrant surtout sur la phase aiguë de la maladie et la mortalité à 12 mois.

Sur le plan socio-économique, une récente **analyse coût-bénéfice menée dans dix pays, dont la France**, montre que la vaccination des adultes génère des bénéfices largement supérieurs au coût initial (148). La valorisation de la réduction du risque de mortalité via la valeur de vie statistique (VSL[26]) révèle **un rendement particulièrement élevé pour les programmes ciblant le pneumocoque, la grippe et le VRS chez les personnes âgées**. Ces bénéfices incluent non seulement des économies directes pour le système de santé, mais aussi des gains indirects tels que l'amélioration de la productivité, de la qualité de vie et de la santé physique et mentale.

Si les maladies à pneumocoques chez l'adulte constituent une source majeure de morbidité et de coûts pour le système de santé en France, l'impact économique de la maladie pneumococcique chez les enfants et les personnes âgées est peu étudié. Le projet européen BREATHE a mis en lumière, à partir de retours de responsables hospitaliers de cinq pays européens (Autriche, Belgique, France, Italie et Portugal) que **la charge sur le système de santé des IIP et de la pneumonie pneumococcique reste probablement sous-appréciée, notamment du fait d'un suivi fragmenté[27] et d'un défaut de mesure des conséquences à long terme**, notamment chez les personnes survivantes[28]. D'autant plus que les évaluations détaillées des coûts indirects - tels que les frais non médicaux (aide familiale, perte de productivité parentale, qualité de la vie parentale, etc.) - ont rarement été appliquées spécifiquement au contexte français, même si leur inclusion multiplie notablement l'impact total estimé dans des analyses comparatives internationales (149, 150).

4.1.5. Mesures alternatives de prévention et de contrôle

En dehors de la vaccination, qui reste la mesure la plus efficace, il existe d'autres mesures préventives et de contrôle contre les infections respiratoires, notamment les infections à pneumocoques[29].

Prévention non spécifique (hygiène & comportements)

– Hygiène des mains (lavage fréquent, surtout en collectivité) ;
– Hygiène respiratoire : couvrir bouche/nez lors de la toux ou éternuement, port du masque en cas d'infection respiratoire ;
– Éviter la fumée de tabac (facteur de risque important pour les pneumonies) ;
– Limiter les contacts rapprochés lors d'épisodes d'infections respiratoires en communauté (crèches, maisons de repos) ;

[26] Valeur d'une vie statistique (VSL) pour évaluer la prévention des cas mortels et approche du coût de la maladie (COI) pour les cas non mortels avec gains de productivité.

[27] Le caractère fragmenté du suivi des patients (entre hôpital aigu, rééducation, soins de longue durée, ville) fait que les coûts et les conséquences cliniques à moyen-long termes (séquelles fonctionnelles, cardiovasculaires, neurologiques, mortalité retardée) ne sont pas captés de manière systématique.

[28] BREATHE - Uncovering the Health System Burden of Pneumococcal Infections - EHMA

[29] Prévention des infections respiratoires - L'essentiel à connaître - Répia

– Entretien du matériel et de l'environnement, ventilation des locaux.

Mesures médicales complémentaires

– Antibioprophylaxie (rare, réservée aux patients très à risque, surtout en pédiatrie et en cas d'asplénie) ;
– Traitement précoce des infections respiratoires : surveillance rapprochée des patients fragiles pour éviter les complications.

Contrôle en collectivité et santé publique

– Stratégie vaccinale de groupe : la vaccination chez la population pédiatrique réduit aussi la transmission chez les adultes par effet indirect. En France, la vaccination contre le pneumocoque est obligatoire dès l'âge de 2 mois chez tous les nourrissons nés depuis le 1er janvier 2018 (30) ;
– Surveillance épidémiologique : identification des souches circulantes et suivi des résistances aux antibiotiques, grâce à l'action coordonnée de réseaux nationaux et complémentaires – un dispositif essentiel pour analyser l'évolution de la maladie et adapter les stratégies de santé publique : SpF, le réseau EPIBAC, le CNRP, ainsi que les ORP ;
– Mesures d'isolement hospitalier (chambre individuelle, précautions complémentaires respiratoires et de contact) telles que recommandées pour la prise en charge des sujets immunodéprimés et à haut risque d'infection, les patients présentant une méningite bactérienne, y compris à pneumocoques, sont isolés par précaution (gouttelettes et contact au début du traitement) (151, 152).

En ce qui concerne les professionnels, en particulier les travailleurs de la métallurgie ou ceux exposés aux fumées de soudage, la prévention des risques liés aux fumées de soudage, qui ne sont pas spécifiquement dédiés à la prévention des IIP, repose sur quatre axes principaux : l'adoption de procédés et de consommables générant moins d'émissions, la mise en œuvre de systèmes de captage à la source couplés à une ventilation générale, l'utilisation d'équipements de protection individuelle adaptés et la formation des soudeurs à la bonne utilisation des équipements de travail et des dispositifs de protection collective et individuelle (153). Les techniques de ventilation par aspiration localisée doivent être rigoureusement choisies selon le poste de travail et la nature des polluants. Le port d'un appareil de protection respiratoire avec filtre P3 ou les dispositifs isolants en cas d'hypoxie, sont recommandés en complément. Les détails techniques et réglementaires sont disponibles sur le site de l'institut national de recherche et de sécurité (INRS) pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (153).

A noter qu'en France, 528 000 salariés sont potentiellement exposés aux fumées de soudage. Cette estimation est présentée dans le numéro de Synthèse Stat' qui décrit, au travers de fiches, les expositions professionnelles des salariés aux différents agents chimiques (154). Les données d'exposition selon la famille professionnelle des salariés ou selon le secteur d'activité y sont notamment rapportées. Ces données sont issues de l'enquête « Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels » (Sumer) de 2017 (nouvelle enquête prévue à partir de cette année 2026). Les limites de cette estimation sont notamment discutées dans l'avis de l'ANSES relatif à l'identification de travaux ou de procédés à inscrire à l'arrêté fixant la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes (155).

> La prévention des infections invasives à pneumocoques inclut des mesures préventives en population générale, telles que l'application rigoureuse de mesures d'hygiène respiratoire et des mains, la réduction des expositions nocives telles que le tabagisme, la surveillance clinique rapprochée, l'isolement des sujets vulnérables en contexte communautaire ou

hospitalier, ainsi que, dans des situations à haut risque spécifiques, le recours à une prophylaxie antibiotique ciblée.

Chez les travailleurs de la métallurgie et chez les soudeurs, la prévention des risques liés à l'exposition aux fumées de soudage, repose sur des mesures spécifiques de réduction des émissions, de ventilation, de protection individuelle et de formation conformément aux recommandations de l'INRS. Ces mesures s'inscrivent dans une démarche globale de prévention des risques professionnels et ne sont pas spécifiquement orientées vers la prévention des IIP, mais visent à limiter l'ensemble des effets potentiels liés à l'exposition aux fumées de soudage.

En conclusion, les infections invasives à pneumocoques (méningites et bactériémies/septicémie) restent un problème majeur de santé publique. La situation épidémiologique des IIP en France montre une augmentation de l'incidence, avec des taux plus élevés chez les moins d'un an et les plus de 65 ans. Les données de SpF soulignent que le pneumocoque est la première cause de pneumonie et de méningite bactérienne en France, avec une létalité hospitalière variant de 10 % à 30 % selon le terrain et le sérotype, et une surmortalité marquée chez les personnes âgées (≥ 65 ans) et les patients présentant des comorbidités. La charge de morbidité chez les adultes en âge de travailler n'est cependant pas négligeable, avec une incidence modérée mais augmentant avec l'âge et qui atteint 13,9 cas / 100 000 habitants chez les 60 à 64 ans en 2024.

Les complications à long terme, notamment après méningite (surdité, troubles moteurs, épilepsie, atteintes cognitives ou comportementales), concernent particulièrement les nourrissons et jeunes enfants. Après une pneumonie sévère ou une septicémie, des séquelles respiratoires chroniques, une fatigue prolongée ou une perte d'autonomie sont possibles, surtout chez les personnes âgées. Ces séquelles, qu'elles nécessitent une prise en charge rééducative spécialisée, des soins de suite et de réadaptation ou un accompagnement accru au quotidien, entraînent un coût social et familial important et illustrent l'impact sur la qualité de vie des patients, ainsi que sur l'organisation et la soutenabilité du système de santé.

Le principal défi reste l'information du public et des professionnels de santé, car la perception du risque reste faible dans la population générale, alors même que l'incidence augmente aussi bien chez les jeunes enfants que chez les personnes âgées.

4.2. Les bénéfices et les risques de l'intervention

Depuis 2005, l'OMS préconise que le développement clinique de nouveaux vaccins conjugués pneumococciques repose sur des études d'immunogénicité de non-infériorité en comparaison à un vaccin autorisé et n'implique plus d'études d'efficacité clinique utilisant un placebo à titre de contrôle (156), comme précisé dans le cadrage de ce dossier (1).

4.2.1. VPC20 : Panorama des études du dossier clinique – population pédiatrique

Le dossier clinique du VPC20 comprend sept études. Six études évaluent l'immunogénicité et la tolérance du vaccin, ainsi qu'une étude la tolérance seule (B7471013). Une étude est de phase II et six de phase III. Le comparateur de VPC20 dans six études, est le VPC13. A noter qu'une seule étude est

monobras (sans comparateur). Le détail par tranche d'âge, niveau de risque, taille des populations étudiées et schéma de vaccination est présenté au Tableau 15. Deux figures représentent la construction de l'étude, la population cible, les principaux résultats en termes d'immunogénicité et de tolérance du vaccin VPC20 par rapport au comparateur, et le risque de biais (Figure 15, Figure 16).

Tranches d'âge

- Nourrissons (6 semaines à < 15 mois) : Cinq essais (B7471011, B7471003, B7471013, B7471012, B7471016) ont évalué des schémas 3+1 ou 2+1 ;
- Enfant en bas âge (12 à 23 mois) : Essai B7471027, une dose de VPC20 comparée à VPC13 ;
- Enfants et adolescents (15 mois à < 18 ans) : Essai B7471014, une ou deux doses de VPC20 sans comparateur.

Populations particulières

- Tous les enfants inclus étaient en bonne santé, sans facteur de risque d'IIP ;
- Un sous-groupe de prématurés tardifs (34 à < 37 SA, n = 111) a été inclus dans l'essai B7471013.

Schémas vaccinaux

- Schéma 3+1 (3 doses primovaccination + rappel) : Quatre essais chez les nourrissons (B7471011, B7471003, B7471013, B7471012) ont évalué l'immunogénicité et la tolérance du VPC20 avec des doses à 2, 4 et 6 mois, suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois. L'essai pivot B7471011 a comparé VPC20 à VPC13 selon ce schéma ;
- Schéma 2+1 (2 doses primovaccination + rappel) : Un essai (B7471012) a étudié deux doses de primovaccination suivies d'un rappel après 12 mois.

Co-administration

- Cinq études ont évalué l'administration concomitante de VPC20 avec les vaccins pédiatriques recommandés (Tableau 33) ;
- Parmi eux, l'essai pivot B7471011 a confirmé la faisabilité de la co-administration.

Au total, au moins **2 833 nourrissons de moins de 15 mois ont reçu au moins une dose de VPC20** dans les essais cliniques, ainsi que **622 enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans**. Sur l'ensemble pédiatrique jusqu'à < 18 ans, 3 664 enfants ont reçu au moins une dose de VPC20.

Tableau 15. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC20.

Étude	Pays	Période d'étude	Age de la population	Percentage à risque	Effectif total	Groupe VPC20	Groupe comparateur	Schéma de vaccination
B7471003 (157) **(Phase II)** **NCT03512288**	États-Unis	Avril 2018 à février 2020	Nourrissons âgés 42 à 98 jours	Tous en bonne santé	458	231	VPC13 : 227	3+1 à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois
Étude pivot 3+1 **B7471011 (158)** **(Phase III)** **NCT04382326**	États-Unis, Porto Rico	Mai 2020 à septembre 2022	Nourrissons âgés de 42 à 98 jours	Tous en bonne santé	1 991 (sur 1 997 recrutés)	1 001	VPC13 : 990	3+1 à l'âge de 2, 4, 6 et 12 à 15 mois
Étude pivot 2+1 **B7471012 (159)** **(Phase III)** **NCT04546425**	Australie, Belgique, Danemark, Estonie, Fédération de Russie, Finlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Slovaquie, Tchéquie	Septembre 2020 à février 2023	Nourrissons âgés de 42 à 112 jours	Tous en bonne santé	1 204 (sur 1 207 recrutés)	601	VPC13 : 603	2+1 à l'âge de 2 à 3, 4 à 5 et 12 à 15 mois
Étude de tolérance **B7471013 (160)** **(Phase III)** **NCT04379713**	Allemagne, Argentine, Canada, Chili, Espagne, États-Unis, Finlande, Grèce, Hongrie, Porto Rico, Tchéquie	Mai 2020 à août 2022	Nourrissons âgés de 42 à 98 jours	Tous en bonne santé	1 504 (sur 1 511 recrutés)	1 000 (dont 111 prématurés)	VPC13 : 504	3+1 à l'âge de 2, 4, 6 et 12 à 15 mois
Étude de rattrapage **B7471014 (161)** **(Phase III)** **NCT04642079**	États-Unis	Décembre 2020 à avril 2022	Enfants âgés de 15 mois à 17 ans	Tous en bonne santé	831 (sur 839 recrutés)	Cohorte 1 (15 à 23 mois) : 209 Cohorte 2 (2 à 4 ans) : 216 Cohorte 3 (5 à 9 ans) : 201	Aucune	Une seule dose

						Cohorte 4 (10 à 17 ans) : 205		
B7471016 (162) **(Phase III)** **NCT04530838**	Japon	Septembre 2020 à avril 2022	Nourrissons âgés entre 2 et 6 mois	Tous en bonne santé	668	VPC20 (Injection sous-cutanée, SC, ou intramusculaire, IM)	VPC13 (Injection sous-cutanée, SC)	4 doses, de préférence à l'âge de 2, 3, 4 mois et ≥ 60 jours après la dose 3 (12 à 15 mois)
Étude dose de rappel nourrissons **B7471027** **(Phase III)** **NCT05408429**	Espagne, Hongrie, Pologne	Juin 2022 à juin 2023	Nourrissons âgés de 12 mois à 23 mois	Tous en bonne santé	~ 360	Groupe de deux doses : 121 Groupe d'une dose : 118	VPC13 (une dose) : 117	Une ou deux doses

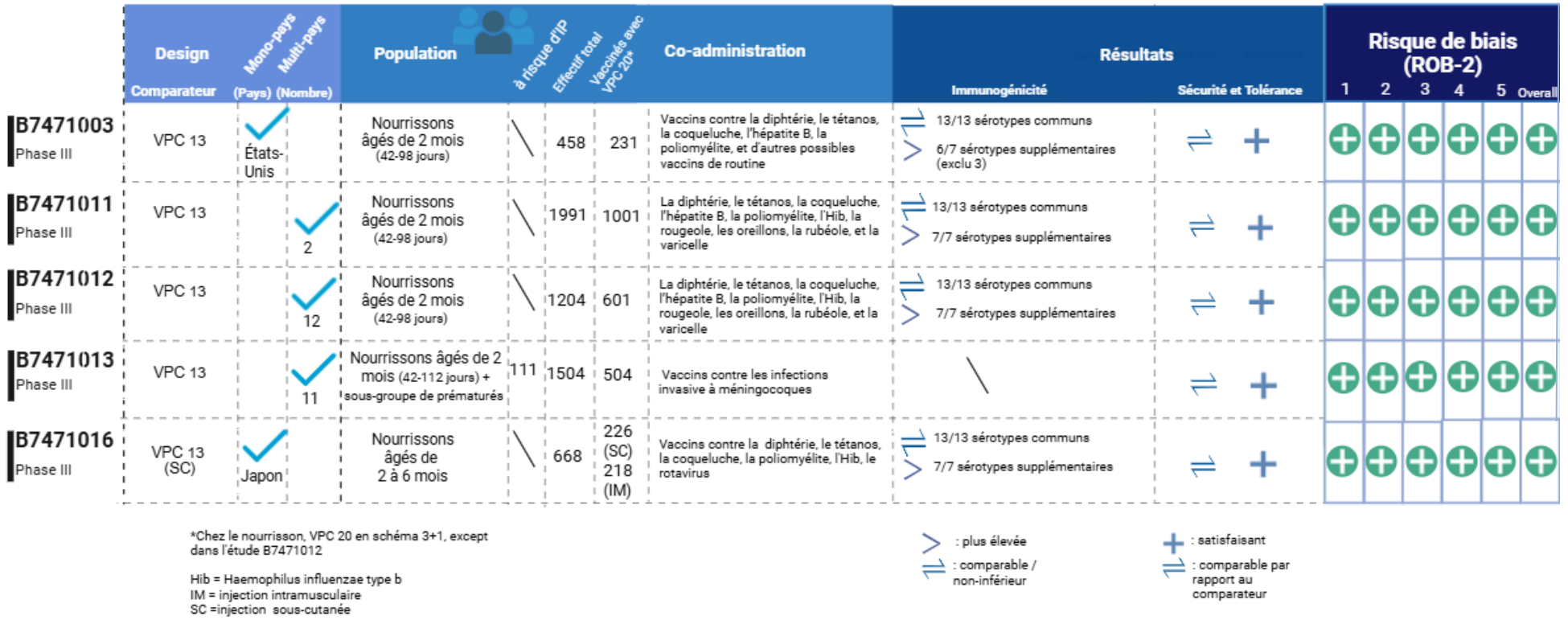


Figure 15. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC20 chez les nourrissons.

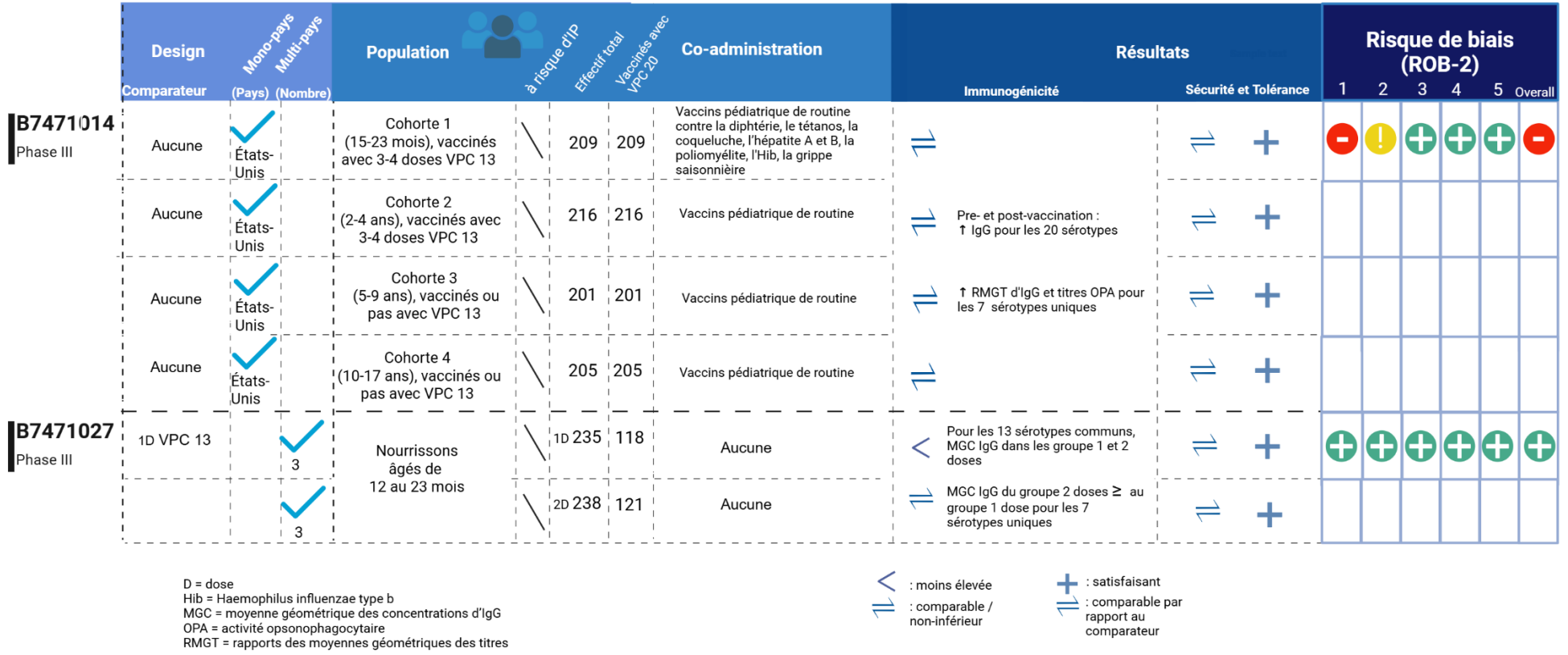


Figure 16. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC20 chez les enfants et les adolescents.

4.2.2. Critères d'évaluation des études cliniques selon les critères de l'OMS

En 2013, l'OMS a publié des recommandations pour la production et le contrôle des vaccins conjugués antipneumococciques (156). Dans ce document, il était indiqué que des considérations pratiques ou éthiques pouvaient rendre impossible la réalisation d'essais cliniques d'efficacité vaccinale protectrice. Les recommandations portaient donc sur la conception d'études d'immunogénicité nécessaires pour soutenir l'autorisation et l'homologation de nouveaux vaccins conjugués antipneumococciques.

L'OMS juge essentiel que les études d'immunogénicité d'un nouveau vaccin conjugué antipneumococcique permettent de faire le lien avec l'efficacité contre l'IIP qui a été démontrée pour le vaccin VPC7. Il a été recommandé que les réponses immunitaires à chaque sérotype du VPC7 qui est également inclus dans un nouveau vaccin conjugué antipneumococcique soient directement comparées dans le cadre d'études cliniques randomisées et que la principale comparaison des réponses immunitaires soit basée sur les concentrations d'anticorps IgG spécifiques du sérotype mesurées par dosage immunoenzymatique (ELISA).

> **L'OMS recommande donc de remplacer les essais cliniques d'efficacité contre l'IIP par des études d'immunogénicité comparant directement les réponses aux sérotypes du VPC7 dans les nouveaux vaccins pneumococciques conjugués.**

Les résultats d'**immunogénicité** obtenus dans le cadre des études avec le VPC20 étaient conformes aux études précédentes évaluant les vaccins conjugués antipneumococciques, et aux recommandations de l'OMS (156).

Les résultats de **sécurité** et de **tolérance** obtenus dans le cadre des études avec le VPC20 étaient conformes au profil de sécurité et de tolérance anticipé sur la base des vaccins conjugués antipneumococciques disponibles, et conformes aux recommandations de l'OMS (156).

4.2.3. Évaluation de la qualité des études

Risque de biais

L'outil standardisé développé par la *Cochrane Collaboration*, ROB 2[30] a été utilisé pour évaluer le risque de biais dans les sept études cliniques. Plusieurs domaines, tels que la randomisation, les écarts par rapport aux interventions, les données manquantes, la mesure des résultats et la sélection des résultats rapportés, ont été évalués. Les critères d'inclusion et d'exclusion des participants pour chaque étude, ainsi que les critères d'évaluation, sont énumérés (Tableau 32, Annexe 7).

La Figure 17 présente la synthèse des résultats de l'évaluation des biais à l'aide de l'outil ROB 2 pour les résultats d'immunogénicité et de tolérance. **Toutes les études ont démontré un faible risque de biais pour les 5 domaines et pour l'évaluation globale de chaque étude, sauf pour l'étude ouverte monobras (B7471014).**

[30] Risk of Bias 2 (RoB 2) tool. https://methods.cochrane.org/risk-bias-2

ID unique	ID d'étude	Vaccin et posologie	Comparateur et posologie	Résultat	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
VPC_20_dossier_11_imm	B7471011	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Immunogénicité	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_11_tol	B7471011	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Tolérance	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_03_imm	B7471003	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Immunogénicité	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_03_tol	B7471003	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Tolérance	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_12_imm	B7471012	VPC 20 2+1	VPC 13 2+1	Immunogénicité	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_12_tol	B7471012	VPC 20 2+1	VPC 13 2+1	Tolérance	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_13_tol	B7471013	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Tolérance	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_14_imm	B7471014	VPC 20 1 dose	NA	Immunogénicité	-	!	+	+	+	-
VPC_20_dossier_14_tol	B7471014	VPC 20 1 dose	NA	Tolérance	-	!	+	+	+	-
VPC_20_dossier_16_imm	B7471016	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Immunogénicité	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_16_tol	B7471016	VPC 20 3+1	VPC 13 3+1	Tolérance	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_27_imm	B7471027	VPC 20 1 dose	VPC 13 1 dose	Immunogénicité	+	+	+	+	+	+
VPC_20_dossier_27_tol	B7471027	VPC 20 1 dose	VPC 13 1 dose	Tolérance	+	+	+	+	+	+

+ Risque faible

! Quelques difficultés

- Risque élevé

D1 Processus de randomisation

D2 Écarts par rapport aux interventions prévues

D3 Données manquantes sur les résultats

D4 Mesure des résultats

D5 Sélection des résultats rapportés

Figure 17. Résultat de l'évaluation ROB 2 pour le biais dans les études cliniques.

Risque de biais

– **Aucun risque de biais a été identifié, à l'exception de la seule étude mono-bras.**
– Les études sont randomisées, à l'exception d'une étude ouverte mono-bras (B7471014), qui rapporte un faible nombre de participants par groupe d'âge et sans comparateur ;
– Aucune étude ne présente une perte de suivi importante ;
– Les résultats sont analysés et rapportés de manière non sélective.

Niveau de confiance des données probantes

Dans le cadre de cette évaluation, les critères de jugement considérés comme critiques pour la prise de décision ont été évalués selon l'approche GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), conformément aux standards méthodologiques de la Collaboration Cochrane. Les recommandations vaccinales de la HAS sont élaborées en s'appuyant sur cette méthode rigoureuse afin de garantir une transparence méthodologique dans la prise en compte des bénéfices et des risques de l'intervention, selon des standards internationaux reconnus.

L'évaluation du niveau de preuve pour ce dossier s'est appuyée sur les critères d'intérêt favorables et défavorables définis par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices* des États-Unis) dans le cadre de son analyse GRADE pour l'évaluation des vaccins antipneumococciques chez les nourrissons de moins de 2 ans en bonne santé (163) et chez les enfants entre 2 ans et 18 ans avec comorbidités (164). Dans ce contexte, plusieurs limites des données probantes ont été identifiées et expliquent le niveau de certitude attribué aux résultats issus des essais cliniques randomisés du vaccin VPC20 (Tableau 16), selon :

– Incohérence des résultats ;
– Caractère indirect des preuves (question de généralisation) ;
– Imprécision (intervalles de confiance larges ou passage du seuil).

Tableau 16. Résumé des preuves pour les critères d'intérêt.

Critères	**Importance[&]**	Inclus dans le profil du VPC20	Essai randomisé	Incohérence	Caractère indirect	Imprécision	Niveau de certitude
Efficacité vaccinale clinique							
Infection pneumococcique invasive de type vaccinal (IIP)	Critique	Non*	0	/	/	/	Très faible
Pneumonie de type vaccinal (PPn)	Critique	Non*	0	/	/	/	Très faible
Otite moyenne aiguë de type vaccinal (OMA)	Critique	Non*	0	/	/	/	Très faible
Décès pneumococciques de type vaccinal	Critique	Non*	0	/	/	/	Très faible
Immunogénicité							
Chez le nourrisson : de 6 semaines à moins de 15 mois	Critique	Oui	4	Non sérieux	Non sérieux	Non sérieux	Modéré

Chez les nourrissons âgés de 12 mois à 23 mois	Critique	Oui	2	Non sérieux	Non sérieux	Non sérieux	Modéré
Chez les enfants de 2 ans à moins de 5 ans	Critique	Oui	1	Non applicable[µ]	Non sérieux	Sérieux	Faible
Chez l'enfant et l'adolescent : de 5 ans à moins de 18 ans	Critique	Oui	1	Non applicable[µ]	Non sérieux	Sérieux	Faible
Sécurité (après vaccination) - Événements indésirables graves (EIG)							
Chez le nourrisson : de 6 semaines à moins de 15 mois	Critique	Oui	5	Non sérieux	Non sérieux	Non sérieux	Modéré
Chez les nourrissons âgés de 12 mois à 23 mois	Critique	Oui	2	Non sérieux	Non sérieux	Non sérieux	Modéré
Chez les enfants de 2 ans à moins de 5 ans	Critique	Oui	1	Non applicable[µ]	Non sérieux	Sérieux	Faible
Chez l'enfant et l'adolescent : de 5 ans à moins de 18 ans	Critique	Oui	1	Non applicable[µ]	Non sérieux	Sérieux	Faible

[&]Trois options : 1. Critique ; 2. Important mais pas critique ; 3. Sans importance pour la prise de décision

***Aucune donnée clinique disponible ; les données d'immunogénicité ont été utilisées comme 'proxy' pour l'efficacité vaccinale des critères, conformément aux directives établies par l'OMS (156)**

[µ]Ce paramètre ne s'applique pas à l'étude B7471014, car il s'agit d'un essai non randomisé à bras unique comparant la réponse immunitaire et la sécurité d'une dose unique de VPC20 avant et un mois après la vaccination ; pas de randomisation, pas de groupe de comparaison.

Les études disponibles indiquent un niveau de preuve très faible pour les critères ayant un impact direct sur la santé, tels que les infections invasives, les pneumonies, les otites moyennes aiguës et les décès liés au pneumocoque.

Ces résultats, considérés comme critiques pour la décision, présentent plusieurs limites expliquant ce classement :

Incohérence

Aucune incohérence sérieuse n'a été identifiée.

– Les effets du VPC20 étaient cohérents entre les différents groupes d'âge, avec une faible variabilité des résultats entre les études et sans conclusions contradictoires.

Caractère indirect

– **Un caractère indirect sérieux a été identifié par rapport au cadre PICO prédéfini lors du cadrage ;**
– **Population :** Les populations étudiées correspondaient aux groupes d'âge ciblés (nourrissons, enfants et adolescents), mais les essais ont inclus uniquement des sujets en bonne santé, ce qui peut limiter la généralisation des résultats ;

– **Intervention et comparateur :** Les interventions et comparateurs étaient jugés appropriés et comparables entre les essais ;
– **Critères de jugement :** Les essais évaluant le VPC20 n'ont pas mesuré directement les critères cliniques d'intérêt, tels que les IIP, les pneumonies, les OMA ou la mortalité liée au pneumocoque. Les résultats reposaient principalement sur des **corrélats immunologiques de protection**, considérés comme des critères de substitution (*surrogate outcomes*). Bien que ces critères soient acceptés par l'OMS (156), leur utilisation entraîne un caractère indirect des données probantes. Les données d'immunogénicité et les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés dans les études cliniques.

Imprécision

– **L'imprécision a été jugée variable selon les groupes d'âge et les critères de jugement ;**
– Une incertitude persiste quant à la précision des estimations en raison de l'utilisation de seuils immunologiques identiques pour l'ensemble des sérotypes et de la durée limitée du suivi (30 jours après la vaccination), ce qui peut conduire à une surestimation des effets et ne permet pas d'évaluer la persistance de la protection à long terme. Cette incertitude a été jugée non-sérieuse ;
– **Chez les nourrissons**, le nombre d'essais (N = 4 pour l'immunogénicité ; N = 5 pour la sécurité) et la taille des échantillons ont permis de considérer les estimations comme suffisamment précises pour tirer des conclusions fiables sur l'effet de l'intervention en schéma 3+1. Un seul essai a évalué le schéma 2+1, la taille des échantillons (n = 601 vaccinés avec VPC20) ne permet pas de considérer généralisable le niveau de certitude sur l'effet de l'intervention ;
– **Chez les enfants et les adolescents** (2 à < 18 ans), les données reposaient sur un seul essai non randomisé à bras unique (N = 1) et de petite taille, ce qui a conduit à une imprécision sérieuse et à une incertitude importante quant à l'ampleur de l'effet.

Dans la continuité de cette évaluation du niveau de preuve, il est nécessaire d'intégrer plusieurs éléments complémentaires afin de soutenir une interprétation rigoureuse des données d'immunogénicité et d'en apprécier la transposabilité au contexte français.

D'une part, les conceptions d'étude apparaissent globalement transposables, notamment en raison de l'inclusion de multiples classes d'âge pédiatriques, dont la tranche d'âge historiquement mobilisée pour l'homologation des vaccins VPC7 et VPC13 chez les nourrissons. Cette diversité renforce la pertinence externe des résultats pour la population ciblée.

D'autre part, l'interprétation des réponses immunitaires requiert une attention particulière aux différences de corrélats de protection entre les sérotypes pneumococciques. En effet, le niveau d'anticorps nécessaire pour assurer une protection efficace varie selon le sérotype : certains exigent des concentrations supérieures au seuil conventionnel de 0,35 µg/mL, tandis que d'autres peuvent être protégés malgré des niveaux plus faibles. Cette hétérogénéité découle des variations de virulence, d'immunogénicité et de mécanismes de défense propres à chaque sérotype. Elle souligne la nécessité d'une évaluation sérotype-spécifique, complétée par une analyse épidémiologique adaptée au contexte national, comme cela a déjà été mis en évidence avec le VPC13 (165).

Conformément à l'approche GRADE, lorsque la certitude des données probantes diffère entre les critères de jugement critiques pour la prise de décision, la certitude globale ne peut excéder le niveau le plus faible de ces critères. En conséquence, la certitude globale des données probantes pour l'EV de VPC20 a été déclassée à très faible pour les critères cliniques critiques (infections invasives, pneumonies, otites moyennes aiguës et mortalité liée au pneumocoque), car l'immunogénicité est un critère indirect.

Dans l'ensemble, la certitude globale des données probantes concernant l'efficacité vaccinale et sécurité vaccinale chez les nourrissons a été jugée faible - plutôt que très faible - malgré le caractère indirect de certaines preuves, en raison de la taille adéquate des essais et de la cohérence des résultats. Chez les enfants et les adolescents, la certitude **globale des données probantes pour efficacité vaccinale et sécurité reste très faible**, principalement en raison du nombre limité de participants et de la dépendance à un seul essai avec des cohortes de petite taille.

En conclusion, compte tenu du risque de biais et du niveau de confiance des données probantes pour efficacité vaccinale et sécurité :

Enfants < 2 ans : les données probantes sur le VPC20 montrent une certitude modérée pour l'immunogénicité et la sécurité et très faible pour les critères cliniques critiques (les maladies pneumococciques invasives, la pneumonie, l'otite moyenne aiguë et la mortalité liée au pneumocoque).

Enfants de 2 à 18 ans : les données probantes sur le VPC20 montrent une certitude faible pour l'immunogénicité et la sécurité et très faible pour les critères cliniques critiques, et considérant que les preuves reposent sur une étude non randomisée, ouverte et sans groupe témoin, entraînant un risque de biais très sérieux. Chez les enfants à risque d'IIP, les données probantes sur le VPC20 montrent une certitude très faible, parce-que la seule étude non randomisée, ouverte et sans groupe témoin présente des participants en bonne santé, ce qui rend la population étudiée non pertinente, en plus du risque de biais très sérieux.

4.2.4. Description des études du dossier clinique par classe d'âge

L'analyse des essais cliniques est présentée en trois volets :

1. Méthodes : design et objectif de l'étude, méthodes d'évaluation, population étudiée ;
2. Résultats d'immunogénicité ;
3. Évaluation de la sécurité et de la tolérance.

Au sein de ces volets les essais sont regroupés selon les classes d'âge suivantes :

Nourrisson : de 6 semaines à moins de 15 mois

– Cinq essais : essai pivot B7471011 ; essais B7471003, B7471013, B7471012, B7471016

Nourrisson : de 12 à 23 mois

– Un essai : B7471027

Enfant et adolescent : de 15 mois à moins de 18 ans

– Un essai : B7471014

Dans la section qui résume les bénéfices et les risques de l'intervention, les nombres et les motifs de désistement des études avec le vaccin VPC20 sont rapportés dans le Tableau 34 en Annexe 10.

4.2.5. Chez les nourrissons de 6 semaines à moins de 15 mois

Les cinq essais cliniques chez le nourrisson sont présentés comme suit :

Schéma 3+1

– Trois essais : essai pivot B7471011 ; essais B7471003, B7471013

Schéma 2+1

– Un essai : B7471012

Injection intramusculaire (IM) et sous-cutanée (SC)

– Un essai : B7471016

L'essai pivot B7471011

Design et objectif de l'étude

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, avec un plan en parallèle à deux bras, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons.

Intervention : VPC20 comparé à VPC13 en co-administration avec d'autres vaccins recommandés pour les nourrissons (Tableau 33).

L'essai pivot pour le schéma 3+1 a recruté des nourrissons en bonne santé âgés de 42 à 98 jours, nés après plus de 36 semaines de gestation. Les nourrissons ont été randomisés pour recevoir au total 4 doses de VPC20 ou de VPC13. Les doses ont été administrées à l'âge de deux, quatre et six mois, puis une dose de rappel entre l'âge de 12 et 15 mois. Trois échantillons sanguins ont été prélevés lors des visites de suivi un mois après la troisième dose, puis immédiatement avant la dose de rappel et enfin un mois après la dose de rappel.

Méthodes d'évaluation

Pour l'immunogénicité, l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire du vaccin VPC20 par rapport au VPC13 pour les 13 sérotypes en commun et la supériorité pour les 7 sérotypes supplémentaires.

Les critères d'évaluation principaux de l'immunogénicité étaient les suivants :

– Pourcentages de sujets ayant des concentrations en IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour chaque sérotype un mois après la troisième dose ;
– Moyennes géométriques des concentrations (MGC) en IgG antipneumococciques pour chaque sérotype un mois après la quatrième dose.

Les critères d'évaluation secondaires de l'immunogénicité étaient les suivants :

– Les MGC IgG antipneumococciques pour chaque sérotype un mois après la troisième dose ;
– Pourcentages de sujets ayant des concentrations en IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour chaque sérotype un mois après la quatrième dose ;
– Augmentation des concentrations en IgG pour chaque sérotype dans l'intervalle entre un mois après la troisième dose et avant la quatrième dose, entre avant la quatrième dose et un mois après la quatrième dose et entre un mois après la troisième dose et un mois après la quatrième dose ;
– Moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps OPA (activité opsonophagocytaire) spécifiques aux sérotypes un mois après la troisième dose et un mois après la quatrième dose.

L'essai comportait également **trois critères d'évaluation exploratoires de l'immunogénicité** :

- Pourcentages de sujets ayant une augmentation ≥ quatre fois des concentrations en IgG dans l'intervalle avant la quatrième dose et un mois après la quatrième dose ;
- Pourcentage de sujets ayant des titres en anticorps OPA ≥ la limite inférieure de quantification avant la quatrième dose et un mois après la quatrième dose ;
- Pourcentages de sujets ayant une augmentation ≥ quatre fois des titres en anticorps OPA dans l'intervalle d'un mois avant la quatrième dose et un mois après la quatrième dose.

L'évaluation de l'immunogénicité du VPC20 par rapport au VPC13 a été réalisée sur la base de la non-infériorité. Des tests de la non-infériorité ont été utilisés pour comparer les résultats des IgG spécifiques à chaque sérotype commun au VPC20 et au VPC13 un mois après la troisième et la quatrième dose respectivement :

- La non-infériorité en termes de pourcentage de sujets ayant des concentrations d'IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour chaque sérotype était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95 % de la différence de pourcentage entre les groupes (VPC20 - VPC13) était supérieure à -10 % (marge de non-infériorité) ;
- La non-infériorité en termes de MGC IgG antipneumococciques était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % (IC 95 %) du ratio des moyennes géométriques (RMGT) entre les groupes (VPC20/VPC13) était supérieure à 0,5 (marge de non-infériorité) ;
- La non-infériorité en termes de pourcentages de sujets ayant des niveaux d'anticorps prédéfinis pour chacun des vaccins concomitants administrés était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95 % de la différence de pourcentage entre les groupes (VPC20 - VPC13) était supérieure à -10 % (marge de non-infériorité) ;
- Pour chacun des 7 sérotypes supplémentaires du VPC20, l'évaluation de l'immunogénicité un mois après la troisième et la quatrième dose était basée sur la différence entre les pourcentages de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini dans le groupe VPC20 et le pourcentage le plus faible de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini parmi les 13 sérotypes du groupe VPC13 (à l'exclusion du sérotype 3).

L'essai a également permis d'évaluer l'immunogénicité lorsque les vaccins étaient administrés en même temps que d'autres vaccins recommandés pour les nourrissons (Tableau 33, Annexe 8). **Le critère d'évaluation principal pour l'administration concomitante** était le suivant :

- Pourcentages de sujets ayant des niveaux d'anticorps prédéfinis[31] à l'anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, antigènes de la coqueluche (PT, FHA, PRN), antigène HBs, souches de poliovirus et Hib un mois après la troisième dose.

Pour l'évaluation de **la sécurité et de la tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à signaler les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20 ou VPC13.

Les EI ont été recueillis à partir de la dose 1 à un mois après la dose 3, et à partir de la dose 4 jusqu'à un mois après la dose 4. Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC[32]) ont été recueillis pendant six mois après la dose 4.

[31] Anatoxine diphtérique et tétanique : Ac ≥ 0,1 UI/mL ; coqueluche : PT ≥ 14,4 UE/mL, FHA ≥ 26,6 UE/mL, PRN ≥ 13,0 UE/mL, Ag HBs ≥ 10 mUI/mL, poliovirus (types 1, 2 et 3) ≥ 1:8 ; Hib ≥ 0,15 µg/mL

[32] *Newly diagnosed chronic medical conditions* (NDCMCs)

Un NDCMC était défini comme une maladie ou un état médical, non identifié auparavant, dont on s'attend à ce qu'il soit persistant ou dont les effets sont autrement durables. La même définition a été utilisée dans toutes les études cliniques.

Population de l'étude

Au total, 1 977 participants ont été randomisés et 1 697 participants (85 %) ont reçu les quatre doses de VPC13 ou VPC20 (Tableau 37, Annexe 9). Parmi eux, 374 participants ont quitté l'étude, dont les détails sont présentés dans le Tableau 34, Annexe 9. Les deux groupes de l'essai clinique étaient bien appariés en termes de sexe, origine ethnique – avec une prévalence de 75 % de sujets blancs et d'âge à la première et quatrième doses (Tableau 38, Annexe 10).

Immunogénicité

Les résultats détaillés de l'essai pivot B7471011 sur l'immunogénicité sont présentés dans le Tableau 39 (après la troisième dose) et le Tableau 40 (après la quatrième dose) en Annexe 10.

En résumé :

- Un mois après l'administration de la troisième dose, la non-infériorité du VPC20 par rapport au VPC13 a été démontrée pour 8 (5, 6A, 6B, 7F, 14, 18C, 19A, 19F) des 13 sérotypes en termes de pourcentages de sujets ayant une concentration en IgG supérieure aux concentrations prédéfinies pour chaque sérotype ;
- Un mois après l'administration de la troisième dose, 6 des 7 sérotypes supplémentaires ont également satisfait au critère de non-infériorité (8, 10A, 11A, 15B, 22F, 33F) par rapport au résultat le plus faible pour un sérotype vaccinal dans le groupe VPC13 (à l'exception du sérotype 3) ; le sérotype 12F n'a pas satisfait au critère de non-infériorité statistique ;
- Un mois après l'administration de la quatrième dose **tous les 13 sérotypes communs ont satisfait au critère statistique de non-infériorité** ;
- Un mois après l'administration de la quatrième dose **tous les sept sérotypes supplémentaires ont satisfait au critère statistique de non-infériorité** par rapport au MGC IgG le plus faible parmi les 13 sérotypes (à l'exception du sérotype 3) dans le groupe VPC13.

> **Les résultats de l'essai clinique B7471011 ont démontré que le vaccin VPC20 était non inférieur au vaccin VPC13 en termes de pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour 9 des 13 sérotypes** communs (à VPC13) **et pour 6 des 7 sérotypes supplémentaires un mois après la troisième dose de primovaccination.**
>
> **Cette étude a également démontré la non-infériorité du vaccin VPC20 par rapport au vaccin VPC13 en termes de MGC IgG un mois après la quatrième dose pour les 13 sérotypes** communs **et les sept sérotypes supplémentaires.**

Tolérance

Étant donné que VPC20 contient les mêmes polyosides capsulaires conjugués spécifiques de 13 sérotypes et les mêmes excipients vaccinaux que le vaccin VPC13, les effets indésirables déjà identifiés pour le VPC13 ont été adoptés pour le VPC20.

Pour l'évaluation de la sécurité du VPC20 chez le nourrisson, les **réactions locales** et les **événements systémiques** ont été recueillis après chaque dose et les **événements indésirables (EI)** ont été recueillis de la première dose jusqu'à 1 mois après la dernière vaccination du nourrisson et de la dose

de rappel jusqu'à 1 mois après la dose de rappel dans toutes les études. Les **événements indésirables graves (EIG)** ont été évalués jusqu'à **6 mois après** la dernière dose (la quatrième). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans ces quatre études cliniques chez les nourrissons sont rapportés (Tableau 17).

Comme VPC20 a été coadministré avec certains vaccins pédiatriques de routine dans ces études chez le nourrisson, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (c'est-à-dire survenant chez plus de 10 % des patients) observés après toute dose de VPC20 montrent des données reflétant **l'administration simultanée de VPC20 et d'autres vaccins pédiatriques de routine** (Tableau 33, Annexe 8).

Les effets liés à la tolérance du VPC20 chez les nourrissons sont rapportés comme suit :

- **Réactions locales** : Pourcentages de participants similaires dans les groupes VPC20 et VPC13 après chaque dose. **La douleur au site d'injection** a été rapportée le plus fréquemment dans les deux groupes. La plupart des réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée et ont généralement disparu après une durée médiane comprise entre 1 et 2 jours ;
- **Réactions systémiques** : Pourcentages de participants similaires dans les groupes VPC20 et VPC13 après chaque dose. **L'irritabilité** a été signalée le plus fréquemment dans les deux groupes, suivie de **la somnolence**. La plupart des événements systémiques étaient d'intensité légère à modérée et ont généralement disparu après une durée médiane comprise entre 1 et 3 jours. Les pourcentages de participants ayant signalé une fièvre étaient similaires dans les groupes VPC20 et VPC13 (7,5 % à 17,3 %), et une fièvre supérieure à 38,9 °C a rarement été signalée ;
- **EI** : Pourcentages de participants ayant présenté des EI entre la dose 1 et 1 mois après la dose 3 et entre la dose 4 et 1 mois après la dose 4 étaient similaires dans les groupes VPC20 et VPC13. Aucun problème de sécurité n'a été identifié ;
- **EIG** : Pourcentages de participants ayant présenté des EIG entre la dose 1 et 6 mois après la dose 4 étaient faibles et similaires dans les groupes **VPC20 (4,5 %)** et **VPC13 (3,1 %)**. La plupart des EIG signalés correspondaient à des événements médicaux pouvant survenir dans cette population, et **tous les EIG ont été évalués par l'investigateur comme n'étant pas liés à l'intervention de l'étude** ;
- **NDCMC** : Les pourcentages de participants présentant des NDCMCs entre la dose 1 et 6 mois après la dose 4 étaient faibles et similaires dans les groupes VPC20 (5,0 %) et VPC13 (5,9 %), et cohérents avec les événements médicaux pouvant survenir dans ces populations ;
- Les pourcentages de participants présentant des réactions locales, des événements systémiques et des EI étaient généralement similaires après l'administration de VPC20 et VPC13 dans chacun des sous-groupes de sexe, de race et de **vaccin antigrippal coadministré**.

> **Les résultats de l'essai clinique B7471011 ont démontré que le vaccin VPC20 présente un profil de tolérance et de sécurité comparable à celui du VPC13, avec des taux comparables d'effets indésirables locaux et systémiques. Les événements indésirables graves restent rares et sans différence significative entre les deux vaccins.**

Synthèse des autres études cliniques chez le nourrisson de 6 semaines à moins de 15 mois

Quatre essais cliniques conduits chez les nourrissons entre 6 semaines à moins de 15 mois complètent l'essai pivot. Ils ont été évalués et ils sont résumés brièvement.

Deux essais supplementaires, le **B7471003** (Phase II) et le **B7471013** (Phase III), ont évalué la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons lorsqu'il est administré en **schéma 3+1** (primovaccination à trois doses à 2, 4, 6 mois et une dose de rappel, dose 4, à 12 mois).

Une seule étude, le **B7471012** (Phase III) a évalué la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons lorsqu'il est administré en **schéma 2+1.**

Dans les études avec schéma 3+1, **la tranche d'âge ciblée** (42 à 98 jours) a été choisie, car il s'agit de **la population historiquement étudiée pour l'homologation des vaccins VPC7 et VPC13 chez les nourrissons**. Pour l'étude à schéma 2+1, la tranche d'âge des nourrissons s'étend de 42 jours à 112 jours. La quasi-totalité des nourrissons inclus dans ces trois études appartenait à la population caucasienne.

Un essai, le **B7471016** (Phase III), a été mené au Japon chez des nourrissons entre deux et six mois. Il a évalué la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du **VPC20 lorsqu'il est administré par injection intramusculaire (IM) comparé au VPC20 administré par voie sous-cutanée (SC)** servant de contrôle. Tous les participants étaient Japonais.

Les caractéristiques de base (sexe, origine ethnique et âge) étaient bien équilibrées entre le groupe recevant le VPC20 et le groupe comparateur (**B7471003 :** Tableau 41, Tableau 42 ; **B7471013 :** Tableau 46, Tableau 47 ; **B7471012 :** Tableau 48, Tableau 49 ; **B7471016 :** Tableau 54, Tableau 55). Dans chaque étude, le vaccin VPC20 a été administré en co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine (Tableau 33, Annexe 8). Les détails du design et objectif de l'étude, méthodes d'évaluation, et populations étudiées sont rapportés en Annexe 9.

> **Le design des cinq études** chez les nourrissons a permis d'évaluer l'utilisation du VPC20 selon différents schémas d'administration et voies d'injection. **La tranche d'âge ciblée** était pertinente. Les caractéristiques initiales des nourrissons inclus étaient comparables entre les groupes vaccinaux et les comparateurs. Les études ont été menées dans **des conditions représentatives de la pratique courante en vaccination pédiatrique**, incluant la co-administration avec les vaccins de routine. Cependant, elles se sont limitées aux nourrissons en bonne santé.

Efficacité vaccinale

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC20 dans cette population.

Immunogénicité

Essai B7471003

Parmi les 460 nourrissons inclus dans **cette étude avec le schéma 3+1** (Phase II), 376 ont fait partie de la population évaluable en termes d'immunogénicité pour la dose 3 :

– 189 du groupe VPC20 ;
– 187 du groupe VPC13.

La description de la population étudiée, ainsi que le design et les objectifs de l'étude, sont présentés en Annexe 9. Les résultats détaillés sur l'immunogénicité sont présentés dans le Tableau 43 (après la troisième dose) et le Tableau 44 (après la quatrième dose) en annexe.

En synthèse, l'essai a démontré que le VPC20 a induit des réponses immunitaires pneumococciques robustes contre les 20 sérotypes (pour les 13 sérotypes en commun avec VPC13 et les 7 sérotypes

additionnels) avec les **trois doses en primovaccination** et un mois après **la dose de rappel**. Les réponses immunitaires aux **vaccins concomitants** (contre la diphtérie et la coqueluche) étaient similaires entre les groupes vaccinaux.

Essai B7471012

Parmi les 1 204 nourrissons, 601 ont été vaccinés avec VPC20 et 603 avec VPC13. La première dose a été administrée au moment du recrutement, la deuxième environ 2 mois plus tard et la troisième à l'âge d'environ 11 à 12 mois. La description de la population étudiée, ainsi que le design et les objectifs de l'étude, sont présentés en Annexe 9. Les résultats détaillés d'immunogénicité de **cette étude avec le schéma 2+1** sont présentés dans le Tableau 50 des conditions représentatives de la pratique courante en vaccination pédiatrique, incluant la co-administration avec les vaccins de routine (après la deuxième dose, primovaccination) et le Tableau 51 (après la troisième dose, dose de rappel).

En synthèse, un mois après les **deux doses de primovaccination**, le VPC20 a démontré la non-infériorité pour 4/13 sérotypes communs lorsqu'est considéré le seuil prédéfini d'IgG, tandis que, lorsque sont considérés les MGC IgG, le VPC20 a demontré la non-inferiorité pour 9/13 sérotypes communs, ainsi que la superiorité pour 5/7 sérotypes additionnels par rapport à la réponse immunitaire la plus faible du VPC13 aux 13 sérotypes communs. Plus précisément, après la deuxième dose, le critère statistique de **non-infériorité, basé sur les moyennes géométriques des concentrations (MGC) d'IgG n'a pas été atteint pour les sérotypes 6A, 6B, 9V, 23F, 10A et 12F**, ce qui suggère des réponses immunogéniques plus faibles pour ces sérotypes au cours des premiers mois de vie.

Après **la dose de rappel, 19/20 sérotypes (à l'exception du 6B)** répondaient au critère de non-infériorité, avec en outre des réponses IgG croisées pour les sérotypes 15C et 6C. Enfin, les réponses immunitaires aux **vaccins concomitants** étaient similaires entre les groupes vaccinaux.

Dans le cadre du schéma 2+1, la primovaccination en deux doses et la dose de rappel offrent une protection directe et une protection indirecte (effet populationnel), respectivement, moins favorable.

Á noter que les IgG MGC étaient plus faibles pour tous les sérotypes dans le groupe VPC20 par rapport au groupe VPC13, la valeur la plus faible étant observée pour le sérotype 3 (0,72 µg/mL contre 1,09 µg/mL) parmi les 13 sérotypes communs, et pour le sérotype 12F (1,86 µg/mL contre 2,41 µg/mL) parmi les 7 sérotypes supplémentaires.

Essai B7471013

– Aucune donnée sur l'immunogénicité n'a été recueillie dans le cadre de l'étude.

La description de la population étudiée, ainsi que le design et les objectifs de l'étude, sont présentés en Annexe 9.

Essai B7471016

Parmi les 668 participants recrutés, 212 ont été vaccinés avec quatre doses (**en schéma 3+1**) de VPC20 administré par injection intramusculaire (IM) comparés à 219 vaccinés avec VPC20 par voie sous-cutanée (SC) servant de contrôle, et comparés à 220 vaccinés avec VPC13 par voie sous-cutanée (SC), en co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine.

La description de la population étudiée, ainsi que le design et les objectifs de l'étude, sont présentés en Annexe 9. Les résultats détaillés d'immunogénicité de cette étude avec le schéma 3+1 sont présentés dans Tableau 56 (après la troisième dose) en annexe.

En synthèse, selon la voie d'administration, le VPC20 administré **par voie sous-cutanée** et le VPC20 administré **par voie intramusculaire** ont suscité des réponses immunitaires comparables et robustes contre les 20 sérotypes. Les réponses immunitaires un mois après la troisième dose de VPC20 IM pour 20 des 20 sérotypes étaient généralement similaires à celles observées dans le groupe VPC20 SC pour les pourcentages de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini.

> **Ces quatre essais cliniques, menés selon un schéma 3+1 chez le nourrisson en complément de l'essai pivot B7471011, ont montré que la série de 4 doses de VPC20, coadministrée avec les vaccins pédiatriques de routine, induit des réponses immunitaires robustes, susceptibles d'élargir la protection contre les maladies pneumococciques grâce aux 7 sérotypes additionnels, tout en maintenant la protection conférée par les sérotypes communs au VPC13, et ce indépendamment de la voie d'administration.**

Tolérance

Le profil de tolérance du vaccin a été évalué chez 6 343 participants âgés de 6 semaines à moins de 18 ans dans le cadre de sept études cliniques (une étude de phase II, six études de phase III), comportant principalement des nourrissons à partir de 6 semaines à moins de 15 mois (n = 2 833 ont reçu au moins une dose de VPC20). Dans l'ensemble, environ 90 % des participants ont reçu toutes les doses jusqu'à la dose de rappel prédéfinie dans l'étude.

Dans l'ensemble des études, l'évaluation de la tolérance et de la sécurité du VPC20 chez le nourrisson a été réalisée selon les mêmes modalités que dans l'étude pivot B7471011.

Comme VPC20 a été coadministré avec certains vaccins pédiatriques de routine dans ces études chez le nourrisson, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (c'est-à-dire survenant chez plus de 10 % des patients) observés après toute dose de VPC20 montrent des données reflétant **l'administration simultanée de VPC20 et d'autres vaccins pédiatriques de routine** (Tableau 33 en Annexe 8).

Les **événements indésirables graves (EIG)** ont été évalués :

– Jusqu'à **6 mois après** la dernière dose dans les études B7471003, B7471011 et B7471013 ;
– Jusqu'à **1 mois après** la dernière dose dans l'étude B7471012.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans ces quatre études cliniques chez les nourrissons sont rapportés (Tableau 17).

Tableau 17. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques chez les nourrissons.

Études	**B7471003, B7471011, B7471013**[33]	B7471012
Schéma vaccinal	4 doses	3 doses
Nourrissons vaccinés avec VPC20	N = 2 232	N = 601
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) :		
L'Irritabilité	58,5 % à 70,6 %	71,0 % à 71,9 %
La somnolence/l'hypersomnie	37,7 % à 66,2 %	50,9 % à 61,2 %

[33]Dans l'étude B7471013, la tolérance et la sécurité ont été évaluées dans le sous-groupe des 111 **prématurés tardifs.**

La douleur au site d'injection	32,8 % à 45,5 %	22, 8 % à 42,4 %
L'appétit diminué	23,0 % à 26,4 %	24,7 % à 39,3 %
La rougeur au site d'injection	22,6 % à 24,5 %	25,3 % à 36,9 %
Le gonflement au site d'injection	15,1 % à 17,6 %	21,4 % à 29,8 %
La fièvre ≥ 38,0 °C	< 3,5 % (E,1003) 9,3 % à 18,0 % (E,1013)	8,9 % à 24,3 %

Les données concernant les réactions locales, les événements systémiques, les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), ainsi que les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) survenues après la vaccination chez les nourrissons sont présentées dans la section suivante et décrites de manière détaillée (B7471003, B7471012 et B7471013, Tableau 67 en Annexe 12).

Réactions locales et systémiques

Les réactions locales (principalement la douleur au site d'injection) et les réactions systémiques (irritabilité, somnolence, fièvre) ont été :

- Fréquentes mais de **sévérité légère à modérée** ;
- De **courte durée**, disparaissant généralement en 1 à 3 jours ;
- D'intensité et de fréquence similaires entre les groupes VPC20 et VPC13 ;
- La fièvre ≥ 38,9 °C a été rarement observée, et l'utilisation d'antipyrétiques par antalgiques était comparable entre les deux groupes.

Événements indésirables (EI)

- Aucun signal de sécurité spécifique au VPC20 n'a été identifié ;
- Les EI observés (notamment infections respiratoires hautes, otites, conjonctivites) sont typiques de la population pédiatrique et **sans lien avec la vaccination**.

Événements indésirables graves (EIG)

Les EIG ont été :

- **Rares** et comparables entre les groupes VPC20 et VPC13 (autour de 3 à 6 % selon les études) ;
- Principalement liés à des affections communes chez les nourrissons (infections, complications médicales non vaccinales) ;
- **Non attribués au vaccin**, à l'exception d'un cas isolé d'inflammation possiblement lié à une co-administration vaccinale avec VPC20, résolu sans séquelle.

Nouveaux diagnostics cliniquement médicaux significatifs (NDCMC)

Les NDCMC ont été :

- **Faibles** et comparables entre les deux groupes ;
- Majoritairement des diagnostics attendus, comme la dermatite atopique[34] ;
- **Aucun schéma ou tendance de risque accru n'a été observé avec VPC20**.

Nombre de Sujets à Traiter pour observer un effet Indésirable (NSTI)

[34] Le terrain atopique ne constitue pas en soi une contre-indication à la vaccination. Les notices de plusieurs vaccins (y compris pneumococciques) listent des réactions cutanées de type eczéma/dermatite atopique comme effets indésirables possibles, généralement rares, ce qui fait qu'un diagnostic de dermatite atopique post-vaccinale n'est pas considéré comme surprenant mais conforme au profil attendu du produit.

La seule preuve d'un risque accru d'effets indésirables chez les nourrissons vaccinés avec le VPC20 par rapport aux nourrissons vaccinés avec le VPC13 était une augmentation des cas signalés de baisse d'appétit dans les 7 jours suivant la deuxième dose du schéma 2+1, avec un NSTI de 18,9 (Tableau 35). Aucune preuve d'un risque accru d'autres effets indésirables n'a été observée après l'administration d'autres doses dans les essais cliniques menés auprès de ce groupe d'âge.

> **Globalement, les cinq études chez les nourrissons ont démontré que le VPC20 présente un profil de tolérance et de sécurité comparable à celui du VPC13, vaccin déjà bien établi chez les nourrissons. La majorité des événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée et de résolution rapide. Aucun événement indésirable grave ni nouveau diagnostic cliniquement significatif n'a été considéré comme lié à la vaccination. Aucun décès n'a été rapporté au cours des études. Le VPC20 a été bien toléré, qu'il soit administré selon un schéma à 3 doses ou à 4 doses.**

Synthèse des principaux résultats chez le nourrisson de 6 semaines à moins de 15 mois

> En résumé, les cinq études menées chez des nourrissons âgés de 6 semaines à moins de 15 mois ont montré que le vaccin VPC20 présente **un profil immunogénique satisfaisant dans cette tranche d'âge**. VPC20 induit une réponse pour les 20 sérotypes, bien que certains niveaux étaient inférieurs à ceux observés avec VPC13. Il se distingue par une supériorité de réponse pour ses 7 sérotypes supplémentaires, avec des **performances comparables (non inférieures)** au vaccin VPC13 sur les 13 sérotypes communs, y compris en concomitance avec d'autres vaccins recommandés pour les nourrissons.
>
> **Le schéma vaccinal en 4 doses (3 primovaccinations + 1 rappel) produisait une réponse plus proche de celle de VPC13, donc accepté pour immunisation pédiatrique par l'Agence européenne des médicaments**[35]**. Tandis que le schéma de primovaccination à deux doses chez le nourrisson (étude B7471012) était moins immunogène.**
>
> Le vaccin VPC20 présente **un profil de tolérance et de sécurité satisfaisant** et généralement comparable à celui de VPC13, y compris en co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques, avec aucun événement indésirable grave et aucune mortalité liée au vaccin.

4.2.6. Chez les nourrissons âgés de 12 mois à 23 mois

Efficacité vaccinale

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC20 dans cette population.

Immunogénicité

Essai B7471027

[35] **L'Agence européenne des médicaments a jugé que l'élargissement des sérotypes, le respect des critères de non-infériorité et un schéma adapté de 4 doses (3+1) composaient un bilan bénéfice–risque favorable pour le vaccin PREVENAR 20.**

Parmi les 356 enfants en bas âge inclus au début de l'étude, 121 ont reçu deux doses de VPC20, 118 ont reçu une dose de VPC20, et 117 ont été vaccinés avec une dose de VPC13 à titre de comparateur.

Les caractéristiques de base (sexe, origine ethnique et âge) étaient bien équilibrées entre le groupe recevant le VPC20 et le groupe comparateur (Tableau 58). La description de la population étudiée, ainsi que le design et les objectifs de l'étude, sont présentés (Tableau 59). Les résultats d'immunogénicité selon MGC IgG à 1 et 2 doses de VPC20 sont présentés dans le Tableau 60 (après une ou deux doses).

En synthèse,

- Pour les 13 sérotypes communs, les MGC IgG étaient inférieures dans les groupes 1 et 2 doses VPC20 comparés au groupe VPC13 ;
- Pour les 7 sérotypes additionnels, les MGC IgG étaient plus élevées dans le groupe 2 doses que dans le groupe 1 dose.

Réponses immunitaires au sérotype 12F et justification d'une dose de rappel unique :

- Malgré une réponse IgG plus faible au sérotype 12F (54,6 %) dans le groupe 1 dose, des réponses OPA ont été observées pour les 7 sérotypes additionnels, y compris le 12F, pour lequel les GMFR de l'IgG (34,0) et de l'OPA (341,5) indiquent une activité anticorps significative ;
- Ces données appuient la transition vers **une seule dose de rappel avec VPC20** chez le nourrisson de 12 mois à 23 mois, après deux doses infantiles de primovaccination avec VPC13, car les réponses immunitaires induites devraient offrir une protection contre les 7 sérotypes supplémentaires.

Essai B7471014

Pour l'étude B7471014, la seule étude à bras unique, comparant la réponse immunitaire **d'une dose unique de VPC20 - dose de rattrapage** - avant et un mois après la vaccination. L'étude a été organisée en quatre cohortes. Parmi les 831 enfants inclus au début de l'étude, 207 de ≥ 15 à < 24 mois (cohorte 1), 210 de ≥ 2 à < 5 ans (cohorte 2), 199 de ≥ 5 à < 10 ans (cohorte 3), et 203 de 10 à < 18 ans (cohorte 4) ont complété toutes les visites selon le protocole. La documentation d'au moins 3 doses antérieures de VPC13 était requise chez les enfants âgés de moins de 5 ans (cohortes 1 et 2), et la dernière dose devait avoir été administrée plus de deux mois avant l'inscription à l'étude. L'étude a été menée dans des conditions représentatives de la pratique courante en vaccination pédiatrique, incluant la co-administration avec les vaccins de routine (Tableau 33, Annexe 8). Cependant, elle s'est limitée aux enfants et adolescents en bonne santé. La description de la population étudiée, ainsi que le design et les objectifs de l'étude, sont présentés en Annexe 9.

Les résultats d'immunogénicité selon MGC IgG sont présentés en détail en annexe (Tableau 65).

Dans cette section consacrée aux nourrissons âgés de 12 à 23 mois, les résultats observés chez les enfants âgés ***de 15 mois à moins de 24 mois*** précédemment vaccinés avec 3 ou 4 doses de VPC13 sont présentés :

- Des augmentations des concentrations sériques d'IgG ont été observées pour les 20 sérotypes entre la période prévaccinale et le mois suivant l'administration ;
- Les rapports des moyennes géométriques des titres (RMGT) d'IgG pour les 7 sérotypes supplémentaires variaient de 27,9 à 1 847,7, indiquant une réponse immunitaire post-vaccinale.

Tolérance

Essai B7471027

Les données concernant les réactions locales, les événements systémiques, les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG), ainsi que les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) survenues après la vaccination chez les enfants en bas âge âgés de 12 mois à 23 mois sont présentées **:**

- **Réactions locales ou systémiques :** Pourcentages de participants ayant présenté des réactions locales ou systémiques similaires dans les groupes 2 doses et 1 dose VPC20 et VPC13 après chaque dose. La douleur au site d'injection était la réaction locale la plus fréquemment rapportée dans le groupe ayant reçu deux doses de VPC20, tandis que la rougeur était la réaction locale la plus fréquemment rapportée dans les groupes ayant reçu une dose. L'irritabilité était l'événement systémique le plus fréquemment signalé dans tous les groupes. La plupart des événements systémiques étaient **d'intensité légère à modérée, durée médiane de 1 à 2 jours ;**
- **EI** : Pourcentages de participants ayant présenté des EI entre la dernière vaccination et un mois après la dernière vaccination étaient similaires dans les groupes 2 doses (22,4 %), 1 dose VPC20 (24,6 %) et VPC13 (25,6 %). **Tous les EI ont été évalués comme n'étant pas liés à l'intervention de l'étude par les investigateurs ;**
- **EIG** : Pourcentages de participants ayant présenté des EIG entre la dernière vaccination et un mois après la vaccination étaient faibles et similaires dans les groupes 2 doses VPC20, 1 dose VPC20 et 1 dose VPC13. La plupart des EIG signalés correspondaient à des événements médicaux pouvant survenir dans cette population, et **tous les EIG ont été jugés par l'investigateur comme n'étant pas liés à l'intervention de l'étude**.

Essai B7471014

Dans cette étude, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (c'est-à-dire survenant chez plus de 10 % des patients) observés après toute dose de VPC20 chez les ***participants âgés de moins de 2 ans (de 15 mois à moins de 24 mois)*** (n = 209) étaient l'irritabilité (61,8 %), la douleur au site d'injection (52,5 %), la somnolence/l'hypersomnie (41,7 %), la rougeur au site d'injection (37,7 %), l'appétit diminué (25,0 %), le gonflement au site d'injection (22,1 %) et la fièvre ≥ 38,0 °C (11,8 %).

Nombre de Sujets à Traiter pour observer un effet Indésirable (NSTI)

Aucune preuve d'un risque accru d'autres effets indésirables n'a été observée après l'administration des doses dans les essais cliniques menés auprès de ce groupe d'âge (Tableau 35).

Synthèse des principaux résultats chez le nourrisson de 12 mois à 23 mois

> En résumé, l'analyse des deux études menées chez des nourrissons âgés de 12 mois à 23 mois montre que le vaccin VPC20 présente **un profil immunogénique satisfaisant dans cette tranche d'âge**. L'administration du VPC20 chez les nourrissons de 12 mois à 23 mois, qu'ils aient ou non reçu le VPC13 auparavant, induit une réponse immunitaire robuste avec une augmentation des concentrations d'IgG pour les 20 sérotypes un mois après la vaccination.

> Une dose unique assure une protection comparable à celle du VPC13 pour les 13 sérotypes communs et étend la couverture aux 7 sérotypes additionnels. **Le profil de sécurité et de tolérance du VPC20, en une ou deux doses, est satisfaisant**, étant similaire à celui du VPC13.

4.2.7. Chez les enfants de 2 ans à moins de 5 ans

Efficacité vaccinale

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC20 dans cette population.

Immunogénicité

Essai B7471014

Les résultats d'immunogénicité selon MGC IgG chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans sont présentés en détail dans le Tableau 65.

En résumé, chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans précédemment vaccinés avec VPC13 :

- Des augmentations des concentrations sériques d'IgG ont été observées pour les 20 sérotypes entre la période prévaccinale et le mois suivant l'administration ;
- Les rapports des moyennes géométriques des titres (RMGT) d'IgG pour les 7 sérotypes supplémentaires variaient de 36,6 à 796,2, indiquant une réponse immunitaire supérieure entre la période prévaccinale et le mois suivant l'administration ;
- Pour les 7 sérotypes supplémentaires, 71,2 % à 94,6 % présentaient une augmentation ≥ 4 fois des titres OPA.

Tolérance

Essai B7471014

Les effets indésirables qui se sont manifestés ***chez les participants âgés de 2 ans à moins de 5 ans*** sont rapportés dans le Tableau 18.

Nombre de Sujets à Traiter pour observer un effet Indésirable (NSTI)

Aucune preuve d'un risque accru d'autres effets indésirables n'a été observée après l'administration des doses dans les essais cliniques menés auprès de ce groupe d'âge (Tableau 35).

4.2.8. Chez l'enfant et l'adolescent : de 5 ans à moins de 18 ans

Efficacité vaccinale

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC20 dans cette population.

Immunogénicité

Essai B7471014

Les résultats d'immunogénicité selon MGC IgG, pour les ***enfants et adolescents âgés de 5 ans à moins de 18 ans***, non vaccinés ou précédemment vaccinés avec VPC13, sont présentés en détail en annexe dans le Tableau 65.

En résumé, chez les enfants et adolescents âgés de 5 ans à moins de 18 ans :

– VPC20 a induit des réponses IgG et OPA robustes contre les 20 sérotypes inclus dans le vaccin ;
– Des augmentations des MGT OPA ont été observées pour l'ensemble des 20 sérotypes ;
– Les rapports des moyennes géométriques des titres (RMGT) de l'OPA pour les 7 sérotypes supplémentaires variaient de 11,5 à 499,0, indiquant une réponse immunitaire post-vaccinale.

Tolérance

Essai B7471014

Chez les participants âgés de 5 ans à moins de 18 ans, les événements indésirables graves (EIG) sont rapportés dans le Tableau 18.

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquents (> 10 %) sont présentés de manière synthétique pour l'ensemble des trois tranches d'âge. Ils incluent : la douleur au site d'injection (66,0 % à 82,9 %), la douleur musculaire (26,5 % à 48,3 %), la rougeur au site d'injection (15,1 % à 39,1 %), la fatigue (27,8 % à 37,2 %), les céphalées (5,6 % à 29,3 %) et le gonflement au site d'injection (15,6 % à 27,1 %).

Un seul participant (cohorte des 5 à < 10 ans) a présenté un effet indésirable associé dans le mois suivant l'administration de VPC20, à savoir des douleurs abdominales hautes. Cet effet indésirable est apparu au jour 12, a duré 12 jours et était de gravité légère. L'investigateur l'a évalué comme étant associé au vaccin VPC20 en raison de la relation temporelle avec la vaccination et de l'absence d'autre cause identifiée.

Dans le tableau ci-dessous les événements indésirables graves (EIG) sont rapportés pour les quatre cohortes d'âge. Au total, cinq participants ont présenté des EIG au cours de l'essai. Aucun EIG n'a été évalué par l'investigateur comme étant lié à l'intervention de l'étude.

Tableau 18. Événements indésirables graves (EIG) - B7471014.

B7471014	N de participants	EIG signalé*	N lié au vaccin
15 à < 24 mois vaccinés antérieurement	209	2	0
De 2 à < 5 ans vaccinés antérieurement	216	0	0
De 5 à < 10 ans	201	0	0
De 10 à < 18 ans	205	3	0

***Les effets indésirables graves (EIG) signalés comprennent ceux qui sont survenus entre le moment de la vaccination et six mois après celle-ci.**

Parmi les deux participants de la cohorte de 15 à < 24 mois (cohorte 1), un participant a présenté une convulsion fébrile au jour 46.

Parmi les trois participants de la cohorte de 10 à < 18 ans (cohorte 4), un participant présentant un EIG de cancer papillaire de la thyroïde, diagnostiqué lors de la visite 1 post-randomisation, a été exclu de la population évaluable en termes d'immunogénicité car il ne répondait pas aux critères d'éligibilité.

Nombre de Sujets à Traiter pour observer un effet Indésirable (NSTI)

Aucune preuve d'un risque accru d'autres effets indésirables n'a été observée après l'administration des doses dans les essais cliniques menés auprès de ce groupe d'âge dans le Tableau 35.

Synthèse des principaux résultats chez l'enfant et l'adolescent : essai mono-bras B7471014

L'immunogénicité, la tolérance et la sécurité d'une dose de rattrapage avec le VPC20 dans une population pédiatrique âgée de 15 mois à moins de 18 ans dans l'essai B7471014. Au total, 622 participants ont complété l'étude.

Les résultats d'immunogénicité obtenus un mois après l'administration du VPC20 en dose de rattrapage sont présentés pour l'ensemble des quatre cohortes d'âge, représentant la population pédiatrique dans son ensemble.

Âges ≥ 15 mois à < 5 ans (cohortes 1 et 2)

– IgG (MGC) :
  - Pour les 13 sérotypes communs avec VPC13, réponse non-inferieure ;
  - Pour les 7 sérotypes supplémentaires, titres nettement supérieurs à ceux observées avant vaccination (MGC compris entre 27,9 à 1 847,7).

Âges ≥ 5 à < 18 ans (cohortes 3 et 4)

– OPA (MGC/CMFR) :
  - Pour les 13 sérotypes communs avec VPC13, réponse non-inferieure ;
  - Pour les 7 sérotypes supplémentaires, titres supérieurs aux valeurs observées avant vaccination (CMFR d'OPA comprises entre 11,5 à 499).

Enfants tous âges

– Sérotype 12F :
  - Concentrations IgG initiales plus faibles (≤ 0,38 µg/ml), mais augmentation post-vaccination : IgG > 20× dans toutes les cohortes ;
  - Réponses OPA robustes (GMT de 13 257 à 23 860 et GMFR > 319).

Les résultats de sécurité et tolérance obtenus un mois après l'administration du VPC20 sont présentés pour l'ensemble des quatre cohortes d'âge.

– **Réactions locales ou systémiques :**

Le VPC20 a été bien toléré, la plupart des réactions locales et des événements systémiques étant considérés comme légers ou modérés et disparaissant en 1 à 2 jours. La réaction locale la plus fréquemment rapportée dans les 4 cohortes d'âge était une douleur au site d'injection.

Les événements systémiques les plus fréquemment rapportés variaient selon la cohorte d'âge. Les maux de tête et les douleurs musculaires étaient les plus fréquemment rapportés dans les cohortes plus âgées. L'irritabilité était la plus fréquemment rapportée chez les enfants âgés de 15 à moins de 24 mois. La fatigue était la plus fréquemment rapportée chez les enfants âgés de 2 à moins de 5 ans. **Une fièvre supérieure à 38,9 °C** ou d'autres événements systémiques graves étaient **peu fréquents** dans toutes les cohortes d'âge.

– **EI** : Les taux d'événements indésirables dans le mois suivant l'administration du VPC20 se situaient entre 4,4 % et 23,9 %, le taux le plus élevé étant observé dans la cohorte la plus jeune.

Les effets indésirables étaient principalement des infections et d'autres **affections courantes chez les nourrissons et les jeunes enfants**. Les effets indésirables plus fréquents sont rapportés dans le Tableau 17 et, dans leur totalité dans le Tableau 66, Annexe 11.

– EIG : Les pourcentages de participants ayant signalé des EIG dans les 6 mois suivant l'administration du vaccin VPC20 étaient faibles (≤ 1,5 % dans chaque cohorte d'âge) et correspondaient aux événements médicaux pouvant survenir dans cette population.

Deux participants ont présenté des EI considérés comme graves dans le mois suivant l'administration du vaccin VPC20. Un participant âgé de 15 à moins de 24 mois (cohorte 1) a présenté un EI grave de quasi-noyade au jour 20, et un participant âgé de 5 à moins de 10 ans (cohorte 3) a eu un EI grave d'urticaire au jour 12, qui a duré 13 jours. **Aucun de ces événements indésirables graves n'a été évalué par l'investigateur comme étant lié à l'intervention de l'étude.**

– **NDCMC :** Un petit nombre de participants (≤ 3,3 % dans toutes les cohortes confondues) ont présenté des NDCMC après l'administration du vaccin VPC20.

Trois participants (tous issus de la cohorte 1) ont présenté des NDCMC, à savoir une allergie alimentaire, une hyperréactivité bronchique et une rhinite allergique dans le mois qui a suivi l'administration du vaccin VPC20. **Aucun NDCMC n'a été évalué par l'investigateur comme étant lié au vaccin VPC20.**

> En résumé, l'analyse des deux études menées chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 15 mois à moins de 5 ans et de 5 ans à moins de 18 ans montre qu'une dose de rattrapage de VPC20 présente **un profil immunogénique satisfaisant dans cette tranche d'âge**.
>
> Globalement, une dose de rattrapage de VPC20, administrée à des enfants âgés de 15 mois à moins de 5 ans, ayant précédemment reçu 3 ou 4 doses de VPC13, ainsi qu'à des enfants de 5 à moins de 18 ans, qu'ils aient ou non reçu le VPC13 auparavant, présente **un profil de sécurité et de tolérance satisfaisant**.

4.2.9. Chez les nourrissons et les enfants à risque d'IIP (prématures ou autre)

Efficacité vaccinale

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC20 dans la population pédiatrique à risque.

Immunogénicité

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'immunogenicité du VPC20 chez les enfants à risque.

Tolérance

Une seule étude dans le dossier clinique, l'étude B7471013, rapporte des données de sécurité et tolérance chez les **prématurés tardifs,** nés entre 34 et 37 semaines d'âge gestationnel. Ce sous-groupe présente 77 participants dans le groupe VPC20 et 34 participants dans le groupe VPC13, pour un total de 111 individus parmi la population de l'étude (n = 1 000), pour VPC20 **administré selon un schéma à quatre doses (3+1) et évalué en co-administration avec d'autres vaccins pédiatriques.**

Le profil de sécurité et de tolérance de VPC20 chez ces nourrissons prématurés est comparable à celui de VPC13, avec des événements indésirables principalement liés à la réactogénicité attendue des vaccins, sans effets graves liés au vaccin. Les réactions locales et les événements systémiques dans le sous-groupe des prématurés étaient similaires ou inférieurs à ceux des nourrissons nés à terme dans l'étude :

– Fréquence de toute réaction locale : 31,7 % à 55,3 % dans le groupe VPC20 ;
– Fréquence de toute événement systémique : 65,0 % à 85,5 % dans le groupe VPC20.

Nombre de Sujets à Traiter pour observer un effet Indésirable (NSTI)

Aucune preuve d'un risque accru d'autres effets indésirables n'a été observée après l'administration des doses dans les essais cliniques menés auprès de ce groupe d'âge (Tableau 35).

> Les données de tolérance recueillies dans l'étude B7471013 **chez les nourrissons prématurés** montrent que **le VPC20 présente un profil de sécurité similaire à VPC13** dans cette population particulière. À noter toutefois le faible nombre des participants dans l'analyse.

> **En conclusion, malgré l'absence de données chez les enfants à risque d'IP, les données d'immunogénicité disponibles confirment une réponse robuste et élargie du VPC20 chez la population pédiatrique (**nourrissons, enfants et adolescents**). Le vaccin VPC20 présente un profil de sécurité satisfaisant.**

Sujets retirés des études cliniques

Dans l'ensemble des sept essais, le pourcentage de participants ayant abandonné l'essai variait de 2,4 % (B7471014) à 18,7 % (B7471011). Les abandons étaient plus fréquents dans les essais chez les nourrissons, où la durée du programme et la durée du suivi pour un participant donné étaient supérieures à 15 mois. Les raisons les plus fréquentes d'abandon des participants étaient **la perte de suivi et l'abandon par le parent/tuteur** (Tableau 34, Annexe 9) (166).

4.2.10. Populations particulières

Aucune donnée avec VPC20 n'est disponible **dans les populations particulières (comme définies en section 3.4.1).**

Chez les nourrissons prématurés, aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible pour le VPC20. Toutefois, des données de sécurité ont été rapportées chez des nourrissons tardifs (n = 77 ont reçu un schéma vaccinal de 4 doses de VPC20) (voir la section 4.2.9).

Pour cette raison, les données de sécurité et d'immunogénicité de VPC13 (un vaccin pneumococcique conjugué composé de 13 polyosides conjugués également présents dans VPC20) dans les populations particulières ont été rapportées, et également pour VPC15 (un vaccin pneumococcique conjugué composé de 15 polyosides conjugués également présents dans VPC20).

Ces données sont disponibles chez les enfants et les adultes présentant un risque plus élevé d'infection pneumococcique, notamment :

- Enfants et adultes immunodéprimés infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (167) ;
- Enfants et adultes ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (168, 169) ;
- Enfants atteints de drépanocytose (170, 171)

De manière globale, ces études ont montré :

- Des réponses immunitaires significatives après plusieurs doses ;
- Une tolérance acceptable dans ces groupes à risque.

VPC13 : Informations supplémentaires concernant la sécurité et tolérance du vaccin chez les populations particulières

L'administration recommandée de VPC13 peut être prise en compte pour guider la vaccination avec VPC20 dans les populations à haut risque, selon les modalités précisées dans l'AMM et en accord avec les recommandations de la HAS chez l'adulte à risque d'IIP.

La HAS indique que, depuis 2023, le VPC20 remplace le schéma séquentiel VPC13 - VPP23 **chez l'adulte à risque**, ce qui implique explicitement que les adultes déjà vaccinés par VPC13 ou par la séquence VPC13 - VPP23 peuvent ensuite recevoir le VPC20 avec des intervalles précis entre les vaccinations (172).

- Les personnes ayant reçu une seule dose de VPC13 ou une seule dose de VPP23 reçoivent une dose de VPC20 si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ;
- Les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13 - VPP23 pourront recevoir une dose de VPC20 en respectant un délai de cinq ans après la précédente vaccination.

Chez la population pédiatrique à risque d'IIP :

- **Les participants âgés de 6 à < 18 ans et infectés par le VIH** présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles observées lors des études cliniques portant sur VPC20 (voir 2.5.1), à l'exception de la fièvre (11 % à 19 %), de la douleur articulaire (24 % à 42 %) et des vomissements (8 % à 18 %), qui sont très fréquents. Les participants âgés de ≥ 18 ans infectés par le VIH présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles du tableau 1, à l'exception de la fièvre (5 % à 18 %) et des vomissements (8 % à 12 %) qui ont été très fréquents et des nausées (< 1 % à 3 %) qui ont été fréquentes ;
- **Les participants âgés de 2 à < 18 ans ayant subi une GCSH** présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles du tableau 1, à l'exception de la douleur au site de vaccination entraînant une limitation des mouvements des membres (5 % à 15 %), des vomissements (6 % à 21 %), de la diarrhée (15 % à 32 %) et de la douleur articulaire (25 % à 32 %), qui sont très fréquents. Les participants âgés de ≥ 18 ans ayant subi une GCSH présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles observées lors des études cliniques portant sur VPC20, à l'exception de la fièvre (4 % à 15 %), des vomissements (6 % à 21 %) et de la diarrhée (25 % à 36 %) qui ont été très fréquents ;
- **Les participants âgés de 6 à < 18 ans atteints de drépanocytose** présentent des fréquences d'effets indésirables similaires à celles observées lors des études cliniques portant sur VPC20, à l'exception de la douleur au site de vaccination entraînant une limitation des mouvements des membres (11 % à 16 %), de la fièvre (21 % à 22 %), des vomissements (13 % à 15 %), de la diarrhée (13 % à 25 %) et de la douleur articulaire (40 % à 45 %), qui sont très fréquents.

Chez les patients drépanocytaires

Une étude sur les enfants drépanocytaires (< 18 ans), hospitalisés pour syndrome thoracique aigu (STA) en France entre 2007 et 2019 (n = 107 694 hospitalisations, n = 4 007 épisodes de STA) a montré un impact majeur de l'introduction du VPC13 sur la réduction du STA chez ces enfants (173). Cette diminution significative apporte des arguments forts sur le rôle du pneumocoque dans le STA et soutient la valeur des vaccins pneumococciques conjugués actuels et futurs dans cette population.

À titre d'aparté, en mars 2025, face aux cas récents d'IIP, la filière MGCRE (Maladies Constitutionnelles rares du Globule Rouge et de l'Érythropoïèse) a émis des recommandations pour privilégier la vaccination par le VPC20 chez les patients drépanocytaires (population pédiatrique et adulte).

Groupe de travail « Enfants à risque » : Proposition d'actualisation de la stratégie vaccinale par les experts

En l'absence des données, la HAS a mobilisé un groupe de travail avec une expertise pluridisciplinaire concernant les enfants à risque. Le détail des réunions et auditions est disponible en Annexe 2. Leurs principales positions concernant la stratégie vaccinale des enfants à risque sont présentées ci-après par thématique traitée :

Enjeu de santé publique

– Les infections invasives à pneumocoques restent fréquentes et graves chez les enfants à risque, avec un fardeau probablement sous-estimé ;
– Une protection renforcée est nécessaire pour les nourrissons, enfants immunodéprimés et porteurs de maladies chroniques spécifiques.

Place du VPC20

– Le VPC20 devrait être recommandé de manière préférentielle chez tous les enfants à risque, quel que soit l'âge ;
– Sa couverture sérotypique élargie offre un gain attendu majeur par rapport aux VPC13 et VPC15.

Vaccin VPP23

– Le VPP23 ne devrait plus être recommandé chez les enfants à risque. Cette décision repose sur son hyporéactivité immunitaire et sa faible efficacité clinique.

Schémas vaccinaux et rattrapage

– Les schémas avec VPC20 devraient suivre l'AMM selon l'âge et le statut vaccinal, comme indiqué dans le Tableau 19, qui reprend le tableau du calendrier vaccinal 2025 (page 33) (30) en incluant les propositions d'actualisation de la stratégie vaccinale des experts à partir de l'AMM du vaccin VPC20 (voir Annexe 5) ;
– Une dose de rattrapage VPC20 devrait être recommandée chez les enfants à risque précédemment vaccinés par VPC13 ou VPC15.

Doses supplémentaires

– Les doses supplémentaires devraient être administrées dès que le risque est identifié ; idéalement quatre mois après la précédente dose de vaccin conjugué pour une réponse immunitaire plus robuste ;
– Le délai pour VPC20 peut être avancé à 15 mois, à la place de 24 mois, selon son AMM.

Interchangeabilité

– Les vaccins VPC13, VPC15 et VPC20 sont interchangeables pour compléter une série vaccinale ;
– Le VPC20 devrait être privilégié pour finaliser les schémas.

Co-administration

– La co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine est validée chez les enfants à risque, comme pour les vaccins conjugés actuellement administrés (VPC13 ou VPC15) ;
– Elle s'applique aux nourrissons, aux enfants et aux adolescents selon le calendrier vaccinal et leur profil de risque.

Critères d'éligibilité

– Aucune nouvelle comorbidité ne devrait être ajoutée à la liste actuelle pour les population à risque d'IIP ;
– La précarité sociale est reconnue comme facteur de risque et elle devrait être discutée dans la recommandation.

Comparaisons internationales

– Les divergences avec d'autres pays s'expliquent par des contextes épidémiologiques et sérotypiques différents.

> **En conclusion, selon les experts, le VPC20 devrait devenir le vaccin de référence, administré à titre préférentiel, chez les enfants à risque, dans toutes les classes d'âge. Tandis que le VPP23 ne devrait plus être recommandé.**

Tableau 19. Schémas vaccinaux (Calendrier vaccinal 2025 en noir ; Proposition d'actualisation de la stratégie vaccinale : avis d'experts en bleu)

Nourrissons de moins de 2 ans	Enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IP
• Nourrissons âgés de 2 à 6 mois : Deux doses de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible) à l'âge de 2 mois et à l'âge de 4 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois. • Nourrissons âgés de 7 à 11 mois, non vaccinés antérieurement : Deux doses de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible) administrées à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de rappel un an plus tard. • Nourrissons âgés de 12 à 23 mois révolus, non vaccinés antérieurement : Deux doses de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible) administrées à au moins deux mois d'intervalle. • Prématurés et nourrissons à risque élevé d'IP : Trois doses de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible), administrées à l'âge de 2 mois, 3 mois et 4 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois. **Avis d'experts : Quatre doses de Prevenar20 (schéma 3+1), administrées à l'âge de 2 mois, 4 mois et 6 mois, suivies d'une dose de rappel à l'âge de 11 mois.** • **Nourrissons à risque âgés de 12 à 23 mois révolus, non vaccinés antérieurement :** **Avis d'experts : Deux doses de Prevenar20 administrées à partir de l'âge de 15 mois, idéalement quatre mois après la précédente dose de vaccin conjugué.**	• Enfants antérieurement vaccinés par Prevenar13 ou Vaxneuvance (avant l'âge de 24 mois) : Une dose de VPP23 administrée au moins deux mois après la précédente dose de vaccin conjugué. **Avis d'experts : Une dose de Prevenar20 administrée au moins deux mois après la précédente dose de vaccin conjugué.** • Enfants non vaccinés antérieurement par un vaccin conjugué : Deux doses de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible) administrées à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de VPP23 administrée au moins deux mois après la précédente dose d'un vaccin pneumococcique. **Avis d'experts : Deux doses de Prevenar20 administrées au moins à deux mois d'intervalle.**
Enfants et adolescents de plus de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IP	**Adultes**
• Enfants et adolescents non vaccinés antérieurement : Une dose de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible) suivie d'une dose de VPP23 au moins deux mois après la dose de vaccin conjugué. **Avis d'experts : Une dose de Prevenar20.** • Enfants et adolescents vaccinés antérieurement : – avec la séquence Prevenar13–VPP23 ou Vaxneuvance–VPP23 : une nouvelle injection de VPP23 en respectant un délai de cinq ans après la précédente injection de ce même vaccin. – avec le VPP23 : une injection de Prevenar13 ou de Vaxneuvance (si disponible) si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an ; l'injection ultérieure du VPP23 sera pratiquée avec un délai minimal de cinq ans par rapport à la date d'injection du VPP23. **Avis d'experts : Une dose de Prevenar20.**	• Adultes âgés de 18 ans et plus à risque élevé d'IP : Une dose unique de Prevenar20 ou de Capvaxive pour les personnes n'ayant reçu antérieurement qu'une seule dose de VPC13 ou qu'une seule dose de VPP23, si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an. Une dose de Prevenar20 ou de Capvaxive pour les personnes déjà vaccinées avec la séquence VPC13–VPP23, en respectant un délai minimal de 5 ans après la précédente injection de VPP23. • Tous les adultes âgés de 65 ans et plus : Une dose unique de Prevenar20 ou de Capvaxive.

4.2.11. Chez les adultes de 65 ans et plus

Efficacité vaccinale

Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC20 dans la population des adultes de 65 ans et plus.

Une analyse montre des données d'efficacité en vie réelle sur la protection contre les IIP, les pneumonies toutes causes confondues et les infections des voies respiratoires inférieures fournies par le VPC20 chez les adultes de 65 ans et plus aux États-Unis (174).

Ces données viennent d'une étude de cohorte rétrospective qui a suivi des adultes dans la base de données Medicare aux États-Unis de juillet 2022 à juin 2024 pour un premier épisode d'IIP ou de pneumonie toutes causes confondues, identifié dans les bases de données d'hospitalisation grâce aux codes CIM-10. L'efficacité réelle du vaccin a été estimée en comparant l'incidence des infections à pneumocoques dans une cohorte éligible vaccinée avec le VPC20 (n = 2 008 313) à une cohorte éligible non vaccinée (n = 16 043 884) à l'aide du rapport de risque. Les patients ont été exclus de la cohorte si leurs dossiers médicaux indiquaient qu'ils avaient reçu le VPC20 avant juillet 2022, le VPP23 depuis juillet 2020, le VPC13 depuis juillet 2017 ou le VPC15 depuis juillet 2022.

L'efficacité du vaccin en vie réelle contre les IIP dues à n'importe quel sérotype pneumococcique était de 25,6 % [IC 95 % : 17,4 ; 33,0] et de 15,2 % [IC 95 % : 14,5 ; 15,9] contre la pneumonie toutes causes confondues (Tableau 20). Les estimations étaient similaires lorsqu'elles étaient limitées aux personnes à faible risque (personnes âgées de 65 ans et plus sans maladie chronique ni immunosuppression), avec respectivement 33,8 % [IC 95 % : 9,6 ; 51,5] et 17,3 % [IC 95 % : 15,4 ; 19,1]. L'efficacité du vaccin en vie réelle contre les infections à pneumocoques causées par des sérotypes spécifiques n'était pas disponible en raison d'un manque de données sur les sérotypes dans la base de données Medicare utilisée.

Tableau 20. Efficacité pondérée non ajustée du vaccin VPC20 contre les infections invasives à pneumocoques (IIP), la pneumonie pneumococcique (PP), la pneumonie toutes causes confondues (PTCC) et les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) chez des adultes de 65 ans et plus.

EV [IC 95 %]	IIP	PP	PTCC	IVRI
Estimation globale	25,6 % [17,4 ; 33,0]	23,3 % [16,3 ; 29,8]	15,2 % [14,5; 15,9]	7,4 % [6,9 ; 7,8]
65 à 74 ans	35,4 % [22,6 ; 46,0]	35,0 % [24,1 ; 44,3]	20,2 % [19,0 ; 21,4]	9,6 % [8,8 ; 10,4]
75 à 84 ans	24,0 % [10,7 ; 35,3]	17,5 % [5,7 ; 27,8]	15,9 % [14,8 ; 17,0]	7,1 % [6,2 ; 7,9]
85 ans et plus	16,6 % [-1,4 ; 31,4]	16,9 % [1,3 ; 30,1]	12,5 % [11,1 ; 13,9]	7,1 % [5,9 ; 8,3]
Personnes immunodéprimées	25,0 % [13,0 ; 35,3]	23,6 % [12,6 ; 33,2]	16,5 % [15,5 ; 17,6]	9,0 % [8,1 ; 9,8]
Personnes souffrant de maladies chroniques	22,6 % [9,8 ; 33,6]	18,9 % [8,0 ; 28,5]	14,6 % [13,6 ; 15,7]	6,9 % [6,1 ; 7,6]
Personnes à faible risque	33,8 % [9,6 ; 51,5]	28,7 % [9,1 ; 44,1]	17,3 % [15,4 ; 19,1]	8,0 % [6,8 ; 9,2]

Les sujets de l'analyse observationnelle étaient légèrement plus âgés que ceux de l'étude CAPITA (175), qui a évalué l'efficacité du vaccin VPC13 contre les IIP et les PAC chez les adultes âgés de 65 ans et plus ne présentant pas d'immunodéficience (âge médian de 75 ans (IQR 70 à 80)

pour les adultes vaccinés avec le VPC20, contre un âge médian de 71,6 ans (IQR 61,9 à 101,1) pour les adultes vaccinés avec le VPC13 dans l'étude CAPITA).

L'étude CAPITA a rapporté une efficacité vaccinale de 51,8 % [IC 95 % : 22,4 ; 70,7] contre les IIP causées par toute souche pneumococcique dans l'analyse *per protocol* (48,5 % [IC 95 % : 20,9 ; 67,0] dans l'analyse en intention de traiter modifiée), des estimations statistiquement similaires aux 33,8 % [IC 95 % : 9,6 ; 51,5] rapportées pour les personnes à faible risque dans cette analyse observationnelle pour le VPC20. Cependant, la comparaison directe des données d'essais cliniques randomisés avec contrôle et des données observationnelles doit toujours être considérée avec prudence.

L'analyse a été réalisée à partir des données de 2022 à 2024 et l'ACIP a recommandé la vaccination des nourrissons avec le VPC20 en juin 2023 (164). L'impact de la vaccination des nourrissons après cette date sur l'incidence des infections à pneumocoques chez les adultes âgés de 65 ans et plus n'est pas clair.

Immunogenicité

Une étude sur l'immunogénicité, la tolérance et la sécurité de la **co-administration de VPC20 et d'un vaccin COVID-19** - NVX-CoV2601 (NUVAXOVID, adapté Omicron XBB,1,5) (176) – a été menée par Novavax, Inc. et évaluée dans le cadre du dossier. Pour rappel, la co-administration du VPC20 est possible avec les vaccins saisonniers, dont les vaccins contre la grippe (non adjuvants, et avec adjuvant, chez les adultes âgés de 65 ans et plus) et la COVID-19 (étude clinique pour le vaccin à ARN messager, BNT162b2 – Pfizer, avec participants âgés de 65 ans ou plus (177)), selon la HAS, conformément à son AMM.

La nouvelle étude est un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de non-infériorité (Protocole : NCT05767606).

Population : adultes âgés de 60 ans et plus. Parmi les 279 participants recrutés dans un centre à Vienne (Autriche), 256 ont été randomisés pour recevoir soit :

– NVX + VPC20 (groupe combiné, n = 64) ;
– NVX + placebo (groupe NUVAXOVID XBB,1,5, n = 65) ;
– VPC20 + placebo (groupe VPC20, n = 64) ;
– Placebo + placebo (groupe placebo, n = 63).

Les caractéristiques de base étaient comparables entre groupes (**âge médian 64 ans** ; 41 % hommes, 85,2 % avec antécédent d'infection, **environ 90 % avec ≥ 1 comorbidité**). Les détails méthodologiques et les résultats sont rapportés en Annexe 13.

> En résumé, la co-administration NUVAXOVID + VPC20 chez des personnes âgées de 60 ans et plus n'altère pas l'immunogénicité anti-Spike (non-infériorité atteinte), et préserve une forte réponse antipneumococcique (augmentation du GMC d'environ 11 fois en co-administration - groupe combiné - et 10 fois dans le groupe VPC20), avec un profil de tolérance acceptable. Ce vaccin est parmi les vaccins COVID-19 disponibles et recommandés en France, selon l'avis de la HAS du 5 février 2026 (178). À noter que ces résultats ont été collectés chez un nombre limité de participants et issus d'un seul centre d'étude.

Tolérance

Aucune donnée nouvelle n'est disponible concernant la tolérance du VPC20 dans la population des adultes de 65 ans et plus.

Durée de protection

Il n'existe aucune donnée avec VPC20 pour la durée de protection.

La nécessité d'un rappel après VPC20 n'est pas encore établie (3).

La relation entre la concentration d'IgG après la primovaccination et la protection à long terme nécessite des recherches supplémentaires pour les vaccins pneumococciques, car **il n'existe pas encore de corrélats de protection validés permettant de prédire la durée de la protection simplement en mesurant les anticorps**.

Les essais d'immunogénicité de VPC20 **chez l'adulte** disponibles à ce jour ne dépassent pas 12 mois de suivi systématique de la persistance des anticorps (179), ce qui limite la quantification directe de la durée de protection clinique. Les documents d'information destinés aux adultes proposés par le laboratoire indiquent une « protection durable » en s'appuyant sur des données de **VPC13** montrant **une protection d'environ 5 ans** (étude CAPiTA, Pays-Bas, ≥ 65 ans (180)), en soulignant la similarité de plateforme et de 13 sérotypes communs entre VPC13 et VPC20.

Une extrapolation prudente à partir des données du VPC13 chez l'enfant peut être envisagée pour les sérotypes communs. Peu d'études ont rapporté la durée de la protection avec le VPC13 :

- Une étude menée sur 500 enfants indique que les schémas vaccinaux avec rattrapage (2+1 ou 3+1) sont associés à **une persistance prolongée des IgG, le plus souvent maintenues au-dessus des seuils considérés comme protecteurs pendant environ 5 ans, et pouvant atteindre jusqu'à 10 ans pour certains sérotypes**[36] (programme national de rattrapage VPC13 à Taiwan entre 2013 et 2014 (181)) ;
- Une étude de séro-surveillance au Malawi a mis en évidence **une diminution rapide des titres d'IgG dès un mois après la vaccination** chez les enfants de moins de 5 ans, avec un minimum entre 11 et 27 mois selon le sérotype (n = 638 échantillons de plasma entre 2016 et 2018) (182).

> **Dans l'ensemble, les données relatives au VPC13 soulignent l'importance d'intégrer des stratégies de rappel dans les programmes de vaccination pédiatrique afin de garantir une immunité plus durable.**

4.2.12. VPC21 : Panorama des études du dossier clinique population adulte 18 à 64 ans à risque et 65 et plus

En décembre 2024, la HAS recommandait d'élargir la vaccination contre l'infection pneumococcique à tous les adultes âgés de 65 ans et plus, tous niveaux de risque inclus, sans limite d'âge supérieure (5). En juillet 2025, elle intégrait le VPC21 dans cette stratégie (7). Ce vaccin peut être utilisé, au même titre que le VPC20, dans la stratégie actuelle de vaccination, en dose unique chez les adultes à risque accru d'infection à pneumocoques (≥ 18 ans) et chez tous les adultes de 65 ans et plus, selon les critères d'éligibilité actuels.

Le dossier clinique du VPC21 comprend neuf études (huit études de phase III et une étude de phase I) Une seule étude, STRIDE-3, a évalué l'immunogénicité et la tolérance du VPC21, en le comparant

[36] Les IgG spécifiques des sérotypes 19A et 19F restaient au-dessus de 0,35 µg/mL pendant ≥ 10 ans, les autres sérotypes demeuraient protégés ≥ 5 ans, exclu le sérotype 3 (IgG spécifiques en dessous du seuil) en particulier chez les enfants ayant bénéficié d'un rattrapage.

directement au VPC20. Les détails de l'évaluation du dossier clinique sont rapportés dans la recommandation vaccinale (7).

Deux figures représentent la construction de l'étude, la population cible, les principaux résultats en termes d'immunogénicité et de tolérance du vaccin VPC21 et le comparateur, et l'analyse du risque de biais. Le détail par tranches d'âge, niveau de risque, taille des populations étudiées et schéma de vaccination est présenté (Figure 18, Figure 19).

Tranches d'âge

- Adultes 18 à 49 ans : Un essai (STRIDE-4) ;
- Adultes 18 ans et plus : Quatre essais (STRIDE-2, STRIDE-3, STRIDE-7, STRIDE-8) ;
- Adultes de 50 ans et plus : Cinq essais (STRIDE-3 avec la cohorte 1, STRIDE-5, STRIDE-6, STRIDE-10, et STRIDE-9 avec une cohorte de 65 ans et plus).

Populations particulières

- Les facteurs de risque d'IIP ont été pris en compte dans huit sur les neuf études, avec des pourcentages allant de 34,8 % à 100 %. Parmi les comorbidités les plus fréquentes : diabète, hypertension artérielle, maladies pulmonaires ;
- Deux études portaient spécifiquement sur des populations à risque (STRIDE-7, avec 100 % de personnes infectées par le VIH, et STRIDE-8, avec des adultes de 18 à 64 ans à risque).

Schémas vaccinaux

- Une dose unique.

Comparaison vaccinale

- VPC21 vs VPC20 : STRIDE-3 (pivot) ;
- VPC21 vs VPP23 : STRIDE-2, STRIDE-4, STRIDE-7, STRIDE-9, STRIDE-10.

Coadministration

- Administration concomitante ou séquentielle (30 jours plus tard) avec le vaccin grippal quadrivalent (STRIDE-5, n = 538 adultes de 50 ans et plus vaccinés avec le VPC21) ;
- Á noter que les critères de non-infériorité n'ont pas été atteints pour la souche grippale A/H3N2.

Les études sont de bonne qualité méthodologique et semblent transposables au contexte français, en raison de la multiplicité et représentativité des populations étudiées.

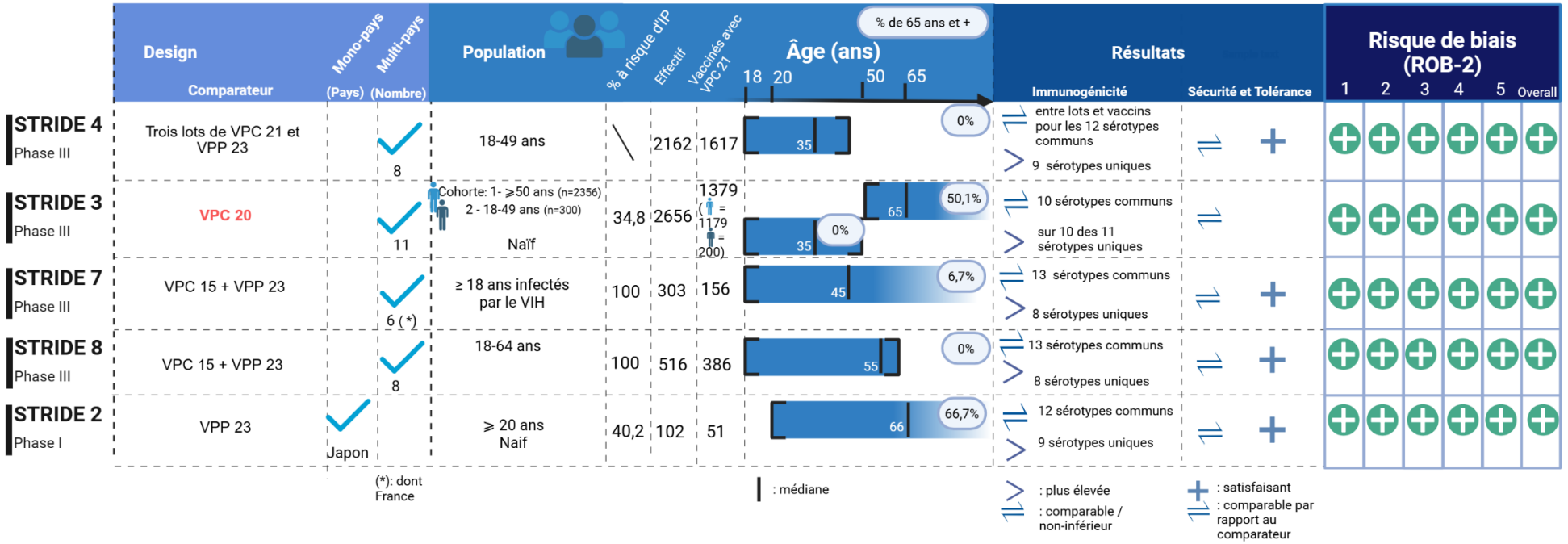


Figure 18. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC21 chez les adultes de 18 ans et plus

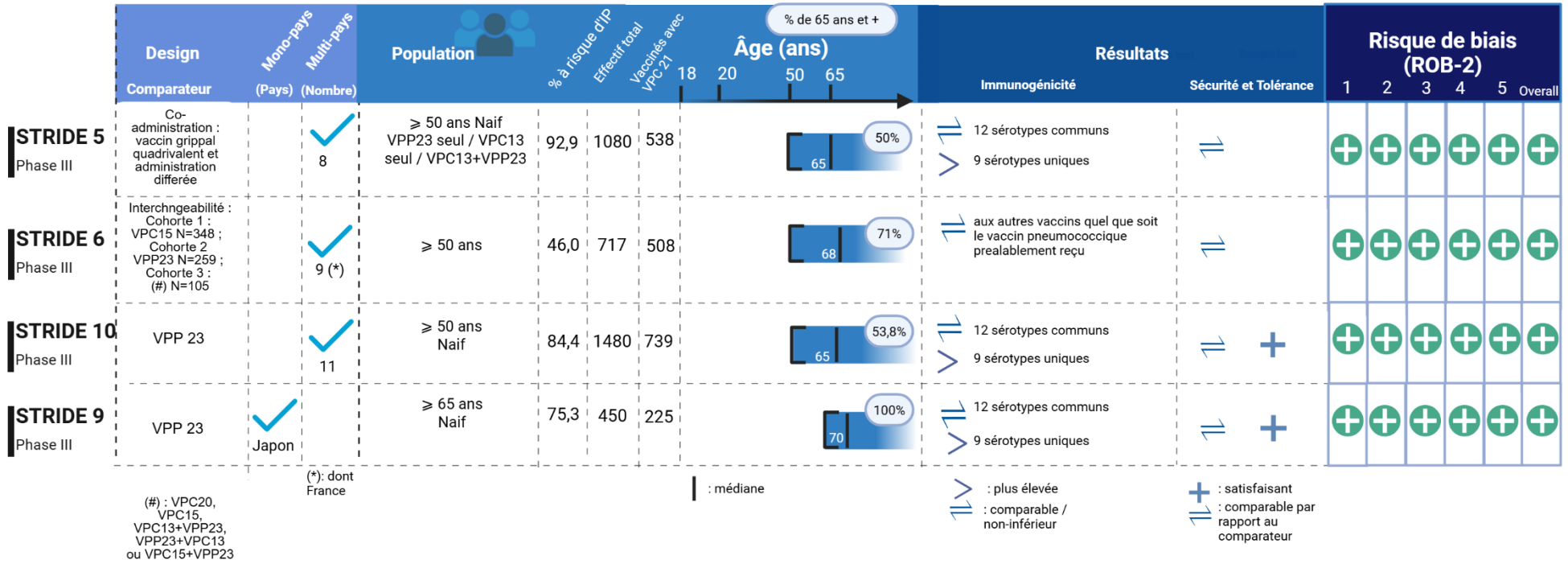


Figure 19. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du VPC21 chez les adultes de 50 ans et plus

4.2.13. Chez les adultes à risque de 18 à 64 ans

Efficacité vaccinale

– Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC21 dans cette population.

Immunogénicité

– Chez les 18 à 49 ans (STRIDE-3, cohorte 2), le vaccin VPC21 a montré des **réponses immunitaires non inférieures pour l'ensemble des 21 sérotypes par rapport à la cohorte des 50 à 64 ans** (*immunobridging*) ;
– Chez les 18 à 64 ans à risque d'IP (STRIDE-8), VPC21 était **immunogène pour les 21 sérotypes**, avec des réponses comparables pour les sérotypes communs, ou supérieures pour les sérotypes uniques à la séquence vaccinale VPC15 + VPP23 ;
– Chez les adultes immunodéprimés, infectés par le VIH (STRIDE-7), immunogénicité comparable à VPC15 + VPP23 pour les sérotypes communs, et **plus élevée pour les sérotypes uniques au VPC21**.

Tolérance

– **Dans cette classe d'âge, profil globalement satisfaisant** et comparable aux autres vaccins (VPC20, VPC15 + VPP23, ou VPP23 seul), avec des effets indésirables légers à modérés (douleur au site d'injection, fatigue, céphalées), de courte durée (≤ 3 jours) ;
– Un risque accru d'au moins un effet indésirable (80,4 % des participants vaccinés avec le VPC21 contre 74,9 % des participants vaccinés avec le VPP23), d'au moins une réaction locale (74,3 % contre 61,9 %, respectivement), d'effets indésirables liés à la vaccination (78,5 % contre 71,3 %, respectivement), d'une réaction locale liée à la vaccination (74,3 % contre 61,7 %, respectivement), d'un effet indésirable rapporté (78,2 % contre 71,5 %, respectivement), et d'une réaction locale sollicitée (74,2 % contre 61,7 %, respectivement) par rapport à la vaccination avec le VPP23 (Tableau 36) ;
– Deux événements indésirables graves liés au VPC21 ont été rapportés (bronchospasme et cellulite), tous résolus favorablement.

Administration concomitante

– Aucune donnée disponible chez les adultes de 18 à 49 ans.

Interchangeabilité avec d'autres vaccins antipneumococciques

– Aucune donnée disponible à ce jour sur l'interchangeabilité entre VPC21 et VPC20 ou sur une administration séquentielle.

4.2.14. Chez les adultes de 65 ans et plus

Efficacité vaccinale

– Aucune donnée n'est disponible dans le dossier clinique concernant l'efficacité vaccinale du VPC21 dans cette population.

Immunogénicité

– STRIDE-3 (≥ 50 ans) : VPC21 **non inférieur à VPC20 pour les sérotypes communs**, et **supérieur pour 10 des 11 sérotypes uniques** (sauf 15C) ;
– STRIDE-10 (≥ 50 ans, naïfs) : VPC 21 **non inférieur à VPP23 pour les sérotypes communs**, et **supérieur pour 8 des 9 sérotypes uniques** ;

– STRIDE-6 (≥ 50 ans, préalablement vaccinés) : **réponses comparables pour les sérotypes communs, supérieures pour les sérotypes uniques**.

Tolérance

– **Profil de sécurité comparable à VPC20** et VPP23, y compris chez les ≥ 65 ans (STRIDE-9) ; effets indésirables légers à modérés, aucun décès lié au vaccin.

Administration concomitante

– STRIDE-5 : chez les ≥ 50 ans, co-administration avec le **vaccin antigrippal quadrivalent (QIV)** non inférieure pour 20 des 21 sérotypes pneumococciques et 3 des 4 souches grippales, tolérance similaire à l'administration séquentielle.

Pas de données pour la co-administration avec d'autres vaccins (COVID-19, DTP, VRS, zona).

Interchangeabilité avec d'autres vaccins antipneumococciques

– Aucune donnée disponible à ce jour sur l'interchangeabilité entre VPC21 et VPC20 ou sur une administration séquentielle.

> En résumé, le vaccin VPC21 présente **un profil satisfaisant en termes d'immunogénicité**, dans toutes les populations évaluées, selon les différents critères et groupes d'âge. Il se distingue par une homogénéité et une supériorité pour ses sérotypes uniques, avec des performances comparables (non inférieures) aux vaccins de référence sur les sérotypes communs, y compris en co-administration avec le vaccin antigrippal.
>
> Le VPC21 présente **un profil satisfaisant en termes de sécurité et tolérance** et généralement comparable à celui des autres vaccins antipneumococciques, y compris chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Le VPC21 reste sûr lorsqu'il est administré en même temps qu'un vaccin antigrippal dans une population de personnes de 50 ans et plus.

Effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation

Le VPC20 est commercialisé depuis 2024 (mise à disposition des officines la semaine du 29 avril 2024, avec une disponibilité effective en pharmacie à partir du tout début mai 2024), avec un remboursement initial limité aux **adultes à risque (≈ 17 millions potentiels**), puis depuis octobre 2025 étendu aux **personnes de 65 ans et plus (≈ 14 millions potentiels**). Le VPC21 est commercialisé depuis 2025 (mise à disposition des officines la semaine du 6 décembre 2025) et il est administré au même titre dans les mêmes populations.

Le suivi de pharmacovigilance de VPC21, mis en place en France depuis sa commercialisation en 2024, porte à ce jour sur les premières doses distribuées, avec un profil de tolérance conforme aux essais STRIDE.

Nouvelles données de pharmacovigilance disponibles

Synthèse des données des rapports européens (PSUSA) – Europe

Ce bilan a été fourni par l'ANSM en date du 29 septembre 2025, et mis à jour avec le dernier avis du 16 janvier 2026. Il repose sur l'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance par substance active (PSUSA, PSUR *single assessment*) validés par le PRAC pour les vaccins antipneumococciques actuellement recommandés (VPC13, VPC15, VPP23 chez la population pédiatrique et VPC20, VPC21 chez la population adulte).

Le résumé des conclusions des derniers PSUSA de ces vaccins pour les 0 à < 18 ans et 18 ans et plus, ainsi qu'un renvoi aux RCP actuels de ces vaccins est rapporté (Tableau 21).

Tableau 21. Résumé de la sécurité des vaccins antipneumococciques.

Vaccin	Date du dernier PSUSA	Signal de sécurité identifié	Risques importants identifiés/potentiels	Informations manquantes	Profil de sécurité
VPC13	09/01/2023	Aucun signal de sécurité identifié. Aucun signal depuis cette date au niveau Européen	Aucun	Aucune	Correspondant à son RCP
VPC20	07/06/2024	Aucun signal de sécurité identifié. Aucun signal depuis cette date au niveau Européen	Aucun	Aucune	Correspondant à son RCP
VPC15	15/01/2025	Aucun signal de sécurité identifié. Aucun signal depuis cette date au niveau Européen	Aucun	Aucune	Correspondant à son RCP
VPC21	16/01/2026	Aucun signal de sécurité identifié à ce jour au niveau Européen	Aucun	Aucune	Correspondant à son RCP
VPP23	16/01/2026	Aucun signal de sécurité identifié à ce jour au niveau Européen	Hypersensibilité, convulsion fébrile, Syndrome Guillain-Barré	Aucune	Correspondant à son RCP (avec un ajout de l'EI : nécrose au site d'injection)

À la date du 16 janvier 2026, les profils de sécurité de ces différents vaccins correspondent à leur RCP respectif, reflétant les effets indésirables observés lors des essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation (Tableau 66).

> **Les données de sécurité et l'expérience post-commercialisation des vaccins antipneumococciques conjugués, notamment VPC20 et VPC21, ne soulèvent aucun problème de sécurité d'après les PSUR.**

4.3. Autres études publiées dans la littérature, y compris la littérature grise

4.3.1. Vaccination avec VPC20 chez les nourrissons et les enfants

La recherche documentaire n'a permis d'identifier aucun article répondant aux critères définis.

Les thématiques explorées lors de la recherche documentaire, ainsi que les motifs d'exclusion des études, sont présentées, afin de garantir la transparence du processus de sélection et la pertinence des données retenues (Tableau 72, Tableau 73, Annexe 16).

Étant donné que les essais d'efficacité contrôlés par placebo ne sont ni réalisables ni éthiques, selon les recommandations de l'OMS (156), et en l'absence d'études cliniques comparatives directes entre le VPC15 et le VPC20 chez les nourrissons, les données issues d'études de comparaison indirecte ont été incluses et discutées avec prudence, compte tenu de la similarité des populations étudiées et des critères de jugement évalués. Toutefois, ces résultats sont moins probants que ceux des comparaisons directes et doivent être interprétés avec précaution.

Quatre études de comparaison indirecte VPC15 versus VPC20 ont été identifiées (Tableau 22).

Tableau 22. Tableau des études comparatives VPC15 versus VPC20.

Étude	Financement	Type d'étude / Population	Schéma	Méthodes	Résultats principaux	Conclusion	Limites / Remarques
Mt-Isa *et al.*, 2023 (183)	Merck & Co.	Essais cliniques, nourrissons sains	3+1	Comparaison VPC15 vs VPC20 par rapport à VPC13. Indicateurs : RRD IgG ≥ 0,35 µg/mL, ratio MGC IgG post-dose 3 & 4	VPC15 ≈ ou > VPC20, surtout ST3. Non-infériorité vs VPC13	VPC15 alternative efficace à VPC20 en 3+1	Comparaison indirecte, critères immunogéniques, pas d'EV en observationnel
Mt-Isa *et al.*, 2025 (184)	Merck & Co.	Essais cliniques, nourrissons & enfants	2+1	Comparaison indirecte via VPC13. Indicateurs : RRD & RMGT (post-primovaccination et rappel)	VPC15 > VPC20 pour plusieurs sérotypes (RRD/RMGT), surtout ST3	VPC15 ≈ ou > VPC20 en 2+1	Comparaisons indirectes, pas d'EV en observationnel
Ryman *et al.*, 2024 (185)	Merck & Co.	Modélisation EV sérotype-spécifique, nourrissons & enfants (Etats Unis/Porto Rico)	2+1 (référence)	Lien IgG ↔ seuils protecteurs historiques (VPC7/VPC13)	VPC15 EV prédite > VPC20 pour majorité des sérotypes. ST3 : 93 % vs 47 à 65 %	Signaux en faveur de VPC15, surtout ST3	Prédictions indirectes, pas d'EV en observationnel
Bakker *et al.*, 2025 (186)	Merck & Co.	Modélisation dynamique, nourrissons & enfants (France)	2+1 vs 2+1/3+1	Calibration 2000–2019, horizon 20 ans, résultats : IIP sérotypes du VPC13	VPC15 (2+1) > VPC20 (2+1 ou 3+1) en EV prédiction populationnelle	Préférence potentielle pour VPC15 en 2+1	Résultats modélisés en comparaison indirecte, pas d'EV en observationnel

EV : efficacité vaccinale ; ST3 : sérotype 3

Les détails méthodologiques et le résumé des résultats des quatre études sont présentés ci-dessous.

Dans l'étude de comparaison indirecte de Mt-Isa *et al*., 2023 (183) entre **le VPC15 et le VPC20, selon un schéma vaccinal 3+1,** chez des nourrissons en bonne santé, comparés à VPC13[37], les indicateurs immunologiques comparés ont été les suivants :

- Taux de réponse en IgG (IgG *reponse rate difference*, RRD, ≥ 0,35 µg/mL dans le test ELISA de référence de l'OMS, exclu les sérotypes 5 (0,23 µg/mL), 6B (0,10 µg/mL), and 19A (0,12 µg/mL)) 30 jours post-dose 3 ;
- Rapport des concentrations géométriques d'IgG (ratio de MGC IgG) post-dose 3 et post-dose 4 (rappel) ;
- Ces indicateurs ont été mesurés en deux temps : après la série principale (post-primovaccination) et après la dose de rappel. Les données des essais cliniques de VPC15 ont été ajustées pour pouvoir être comparables avec les données de VPC20 (*matching-adjusted pooled trials*) pour les sérotypes partagés.

En résumé, l'étude a rapporté que le VPC15 présentait une immunogénicité comparable, voire supérieure, à celle du VPC20, notamment pour le sérotype 3, tout en démontrant une non-infériorité pour l'ensemble des sérotypes partagés avec le VPC13.

Dans l'étude de comparaison indirecte de Mt-Isa *et al*., 2025 (184) entre **le VPC15 et le VPC20, selon un schéma vaccinal 2+1,** chez des nourrissons et enfants en bonne santé, comparés à VPC13[38], les indicateurs immunologiques comparés ont été les suivants :

- Réponse en proportion de répondeurs ayant atteint un niveau de réponse immunitaire prédéfini (*reponse rate difference*, RRD) ;
- Rapport des concentrations géométriques d'IgG (*Geometric Mean Concentration Ratio*, RMGT) ;
- Les données des essais cliniques de VPC15 ont été ajustées / regroupées pour pouvoir être comparables avec les données de VPC20 (*matching-adjusted pooled trials*) pour les sérotypes partagés ;
- **En résumé, l'étude a rapporté que VPC15 est supérieur à VPC20 selon RRD pour plusieurs sérotypes** (1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 23F)**, et pour certains sérotypes selon RMGT** (notamment 3, 4, 5, 6B, 9V, 23F). Pour les sérotypes supplémentaires (non contenus dans VPC13 mais inclus dans VPC15 ou VPC20, comme 22F et 33F), les RRD sont non-inférieurs pour VPC15 par rapport à VPC20 aux deux temps mesurés (primovaccination et rappel).

Dans l'étude de Ryman *et al*. (185), une prédiction de l'efficacité vaccinale (EV) spécifique aux sérotypes des vaccins VPC15 et VPC20 contre les IIP chez les enfants a été comparée aux vaccins VPC7 et VPC13, avec un schéma standard 2+1 (2 doses la première année, rappel la deuxième). Pour le vaccin VPC20, les données d'immunogénicité de l'étude pivot ont été utilisées (B7471011[39]). Sur l'ensemble des sérotypes VPC7/VPC13, **le modèle suggère que VPC15 « conserve » une efficacité plus élevée que VPC20 pour la majorité des sérotypes déjà couverts par les anciens vaccins**, alors que les efficacités sérotype-spécifiques prédites sont généralement plus basses que celles de VPC13 pour de nombreux sérotypes partagés (4, 19F, 23F, 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). Selon ce modèle, l'EV prédite contre les IIP **pour le sérotype 3, qui reste fréquent et problématique, est nettement**

[37] Comparaison entre deux essais de phase 3 utilisant un calendrier vaccinal pédiatrique 3+1 (doses à 2, 4, 6 et 12-15 mois) : l'essai NCT03893448 comparant VPC15 (N = 858) à VPC13 (N = 856) et l'essai NCT04382326 comparant VPC20 (N = 1 001 - **B7471011**) à VPC13 (N = 987).

[38] Comparaison entre 2 essais cliniques de VPC15 en schéma 2 + 1 (clinicaltrials.gov : NCT04031846 : à 2, 4, et 11–15 mois ; NCT04016714 : à 3, 5, et 12 mois) et un essai clinique de VPC20 (**B7471012**) en schéma 2 + 1 à 2–3, 4–5, et 11–12 mois.

[39] https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003305-10/results

plus élevée avec VPC15 qu'avec VPC20 (par exemple 93 % vs 47 à 65 % selon le scénario et le comparateur).

En 2025, une autre étude de modélisation dynamique, dans le cadre de la population française, **semble confirmer la supériorité du VPC15 - en termes de prédiction d'EV - administré selon le schéma 2+1** chez les nourrissons de 0 à 12 mois comparé à VPC20 en schéma 2+1 ou 3+1 (186). Le modèle de Bakker *et al.* a été calibré à partir de données françaises sur les maladies pneumococciques, stratifiées par sérotype et par âge, couvrant la période 2000–2019 et issues de sources institutionnelles (CNRP, SpF/EPIBAC). Toutefois, cette calibration repose sur l'hypothèse que ces données sont exhaustives et représentatives sur l'ensemble de la période étudiée, malgré d'éventuelles évolutions des pratiques de surveillance, de diagnostic et de notification. Par ailleurs, le critère principal d'intérêt - l'incidence des IIP attribuables aux sérotypes inclus dans le VPC13 - est projeté sur un horizon de 20 ans, ce qui introduit une incertitude substantielle quant à la stabilité des tendances observées et à la validité des extrapolations à long terme.

> Dans l'ensemble, l'évaluation de l'efficacité vaccinale des VPC à valence élevée doit être considérée avec prudence, compte tenu :
>
> - de la variabilité démontrée dans les études de prédiction montrant des variations dans le corrélat de protection estimé et l'efficacité vaccinale prédite entre les sérotypes, les schémas posologiques et les critères d'évaluation post-rappel par rapport aux critères d'évaluation post-vaccination primaire ;
> - du fait que ces modèles n'intègrent pas pleinement l'évolution épidémiologique post-COVID, les changements de pratiques de prescription d'antibiotiques, l'utilisation d'autres vaccins, ni certains effets indirects tels que l'immunité de groupe et le remplacement sérotypique à long terme, la dynamique réelle des sérotypes pourrait s'en trouver modifiée.

Aucune donnée disponible concernant l'effet du vaccin VPC20 sur le portage n'a été identifiée. A ce jour, sont seulement disponibles des études mesurant l'effet de la vaccination par le vaccin VPC13 sur le portage nasopharyngé des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae.*

4.3.2. Études en cours et à venir : population pédiatrique

Le vaccin VPC20

À ce jour, des études sont menées par le laboratoire Pfizer en prévision d'une révision de l'autorisation de mise sur le marché du VPC20 chez les nourrissons selon un schéma 2+1.

Une seule analyse *a posteriori* a été conduite par le laboratoire pour le schéma 2+1 (187). Conformément aux standards réglementaires internationaux, l'analyse s'appuie implicitement sur le corrélat immunologique agrégé IgG ≥ 0,35 µg/mL, reconnu par l'OMS comme seuil associé à une protection contre les IIP, et historiquement utilisé pour l'AMM des vaccins conjugués pneumococciques. À noter que ce seuil ne constitue ni un corrélat sérotype-spécifique, ni un corrélat validé pour la prévention du portage ou des infections à pneumocoques.

L'analyse descriptive *a posteriori* de l'essai clinique en schéma 2+1 (B7471012) réalisée par Kline *et al.* (187) **a évalué l'immunogénicité du VPC20 selon le schéma vaccinal (2+1 vs 3+1) et le timing de la primovaccination (2–4 mois vs 3–5 mois),** à partir de deux essais cliniques de phase 3 comparant le VPC20 au VPC13 chez le nourrisson. Les critères d'évaluation sont exclusivement immunologiques (IgG sérotype-spécifiques et OPA), mesurés à 30 jours après la primovaccination et

après la vaccination complète (rappel inclus). Une analyse détaillée des réponses immunitaires avec les différents schémas 2+1 (M2-M4-M11 ou M3-M5-M11) et le schéma 3+1 autorisé (M2-M4-M6-M11) est présentée dans l'Annexe 9 (Tableau 52, Tableau 53).

Les résultats de l'analyse *a posteriori* ont montré que les réponses immunogéniques du schéma 2+1 sont globalement comparables à celles du schéma 3+1 à 30 jours après la vaccination complète, mais apparaissent moins favorables à 30 jours après la primovaccination.

En particulier :

- **Les auteurs rapportent une réponse potentiellement meilleure pour plusieurs sérotypes du VPC20 avec le schéma 2+1 administré à 3 et 5 mois par rapport à 2 et 4 mois.** Toutefois, l'analyse détaillée indique que, malgré cette amélioration, les réponses immunogéniques du schéma 2+1 restent inférieures à celles du schéma 3+1 pour plusieurs sérotypes : 8 sérotypes sur 20 pour le schéma M3-M5 (correspondant aux sérotypes responsables de 14,4 % des cas d'IIP signalés chez les enfants de moins de 16 ans en 2023[40]) et jusqu'à 16 sérotypes sur 20 pour le schéma M2-M4 (correspondant aux sérotypes responsables de 33,9 % des cas d'IIP signalés chez les enfants de moins de 16 ans en 2023[41]), traduisant une protection moindre contre les infections à pneumocoques avant l'administration du rappel à 11 mois, par rapport au schéma 3+1 comportant trois doses de primovaccination ;
- Le pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini après la série de primovaccination (1 mois après la 2e dose du schéma 2+1 et 1 mois après la troisième dose du schéma 3+1) pour les 20 sérotypes du VPC20 était similaire pour neuf sérotypes (3, 4, 8, 11A, 14, 15B, 19A, 19F, 15B et 22F), mais pour les 11 sérotypes restants (1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 10A, 12F, 18C, 23F et 33F), les pourcentages étaient plus élevés pour le schéma 3+1. Les différences entre les schémas de vaccination n'étaient plus visibles après la dose de rappel, à l'exception des sérotypes 6B, 18C et 23F, pour lesquels les pourcentages sont restés plus élevés pour le schéma 3+1 ;
- La tolérance était similaire entre les différents schémas.

> Cette analyse post-hoc suggère qu'un espacement d'un mois entre les doses de primovaccination du VPC20 selon un schéma 2+1 améliore les réponses immunitaires par rapport à celles observées avec le VPC13 administré à 2 et 4 mois. Toutefois, avec deux doses de primovaccination, la protection précoce avant le rappel demeure plus limitée : quel que soit le calendrier (M2-M4 ou M3-M5), les nourrissons vaccinés selon un schéma 2+1 présenteraient une protection moindre avant la dose de rappel à 11 mois, comparativement au schéma 3+1 autorisé.
>
> Les résultats immunologiques étaient similaires à ceux observés pour le schéma 3+1 après la dose de rappel du schéma 2+1, à l'exception des sérotypes 6B, 18C et 23F, pour lesquels les pourcentages sont restés plus élevés pour le schéma 3+1.

Le vaccin VPC21

D'autre part, le laboratoire MSD a publié les résultats d'une étude récente (STRIDE-13) visant à étendre l'indication aux enfants et adolescents, dès 2 ans à moins de 18 ans, à risque (présentant une ou plusieurs maladies chroniques - asthme sévère, cardiopathies, immunodépression, etc.) pour

[40] Source : Analyse de la HAS des rapports annuels du CNRP.
[41] Source : Analyse de la HAS des rapports annuels du CNRP.

VPC21 par rapport à VPP23[42]. **La révision de l'AMM est attendue en 2026, avec l'avis du CHMP attendu au premier trimestre.**

4.3.3. Études en cours et à venir : population adulte

Le vaccin VPC21

Une seule étude observationnelle d'efficacité du vaccin VPC21 en vie réelle a été identifiée lors de l'évaluation en 2025 et discutée comme suit. Cette étude menée aux Etats-Unis a été présentée lors du 13e meeting de l'*International Society of Pneumonia and Pneumococcal Diseases* (ISPPD 2024) dans un abstract[43]. L'étude PNEUMO U.S. a évalué la répartition des sérotypes pneumococciques chez les adultes de 50 ans et plus hospitalisés pour une pneumonie aiguë communautaire, PAC (n = 2 065). Cette forme non invasive des maladies pneumococciques a été étudiée entre 2018 et 2022 dans trois hôpitaux du Tennessee et de Géorgie. Les échantillons d'urine des patients ont été évalués pour la détection des antigènes de 30 sérotypes de pneumocoques à l'aide de nouveaux tests de détection d'antigènes urinaires uniques au sérotype (SSUAD). Cette approche inclut l'ensemble des sérotypes des vaccins VPC15, VPC20 et VPC21 (à l'exception du 15B). Parmi les 242 sérotypes identifiés par les tests SSUAD, environ 84 % étaient couverts par le VPC21, contre environ 64 % par le VPC20. Dans le cadre de cette étude, le laboratoire a constaté que 25 % des sérotypes détectés chez les patients hospitalisés pour une PAC étaient couverts uniquement par le VPC21, et non par le VPC15 ou le VPC20.

Une revue systématique de la littérature portant sur 15 études observationnelles, en plus des rapports de surveillance des bactéries actives (ABC) des CDC, décrivant l'épidémiologie et la résistance aux antimicrobiens des sérotypes couverts par VPC21 chez les adultes nord-américains a été présentée lors de l'IDWeek 2025 (Atlanta, Etats-Unis)[44]. Les résultats de cette revue ont été rapportés par MERCK/MSD[45] et discutés avec prudence dans le cadre de cette évaluation. La revue montre que certains sérotypes touchent disproportionnellement les adultes et présentent une forte résistance aux antibiotiques courants.

Principaux résultats :

- **Prévalence** : En 2023, chez les personnes ≥ 65 ans, la pneumonie invasive due aux sérotypes uniques à VPC21 représentait 34,8 %, soit plus de trois fois celle des sérotypes uniques à VPC20 (8,5 %). Chez les 50 à 64 ans : environ 30 % (VPC21) vs ≈ 15 % (VPC20) ;
- **Résistance aux antimicrobiens** : Observée pour 7 sérotypes VPC21 et 1 sérotype VPC20 chez les adultes hospitalisés (2009 à 2017).

Chez les adultes hospitalisés (≥ 18 ans), les sérotypes les plus résistants :

- 35B : pénicilline 96 %, érythromycine 89 % ;
- 23A : pénicilline 72 %, érythromycine 46 % ;
- Multirésistance : 19F (VPC20) 42 %, 23A (VPC21) 27 %.

À noter que le sérotype 19F est couvert par le VPC20 ; les sérotypes 35B et 23A sont couverts par le VPC21.

---

[42] CAPVAXIVE® (Pneumococcal 21-valent Conjugate Vaccine) Demonstrates Positive Immune Responses in Children and Adolescents at Increased Risk of Pneumococcal Disease - Merck.com

[43] CAPVAXIVE Pneumococcal Conjugate Vaccine — Vax-Before-Travel

[44] L'IDWeek est une réunion annuelle conjointe de l'*Infectious Diseases Society of America*, de la *Society for Healthcare Epidemiology of America*, de la *HIV Medicine Association*, de la *Pediatric Infectious Diseases Society* et de la *Society of Infectious Diseases Pharmacists*.

[45] Systematic Review of 15 Studies Focused on Epidemiology and Antimicrobial Resistance of Pneumococcal Serotypes Covered by CAPVAXIVE® (Pneumococcal 21-valent Conjugate Vaccine) in U.S. Adults

Selon les auteurs, les sérotypes inclus dans VPC21 sont non seulement plus fréquents chez les adultes mais aussi associés à des taux élevés de résistance, ce qui justifie leur prise en compte dans les stratégies vaccinales.

Selon la HAS, la revue soutient la pertinence théorique de la couverture vaccinale offerte par VPC21, mais ne fournit aucune donnée directe sur l'efficacité vaccinale du vaccin lui-même. En outre, elle ne peut être analysée de manière critique parce que le manuscrit n'est pas publié dans une revue à comité de lecture. Enfin, une étude cas-témoins à test négative est prévue afin d'évaluer l'efficacité en vie réelle du VPC21 chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans la prévention de la PAC[46].

4.3.4. L'immunogénicité réduite des vaccins conjugués contre le pneumocoque avec des vaccins à valence plus élevée

Une analyse de Wong *et al.* a examiné les différences d'immunogénicité des VPC et leur lien avec l'efficacité réelle contre la colonisation pneumococcique à l'aide d'un modèle statistique paramétré à partir de deux bases de données (188) :

- Un essai contrôlé randomisé sur l'immunogénicité des VPC7 et VPC13 et le risque de colonisation nasopharyngée chez les nourrissons, avec 8 échantillons nasopharyngés prélevés entre 2 et 24 mois chez les nourrissons inscrits ayant reçu l'un ou l'autre vaccin selon un schéma 3+1 (189) ;
- Les données d'un essai comparatif direct entre le VPC13 et le VPC7, le VPC15 et le VPC13, et le VPC20 et le VPC13, issues d'une revue exploratoire (190).

Cette analyse a été menée afin d'évaluer le phénomène potentiel de diminution progressive de la réponse immunitaire aux sérotypes communs avec l'inclusion d'un plus grand nombre de sérotypes dans les VPC à valence plus élevée, telles que les VPC15 et VPC20, connu sous le nom de « glissement immunogénique » (191).

Le modèle statistique a estimé que, si le VPC15 et le VPC20 sont supposés offrir une protection contre les nouveaux sérotypes qu'ils couvrent, ils auront une efficacité légèrement inférieure contre le portage de certains sérotypes communs au VPC13.

Plus précisément, les VPC à valence plus élevée ont été estimés comme offrant un effet protecteur réduit contre le portage de plusieurs sérotypes clés (Tableau 23). Le seul sérotype pour lequel aucune réduction estimée de la protection contre la colonisation n'a été observée est le sérotype 3, un sérotype qui n'est généralement pas considéré comme pouvant être prévenu par la vaccination (76).

Tableau 23. Risque relatif (RR) de colonisation par les sérotypes pneumococciques du VPC7 et les 6 sérotypes supplémentaires du VPC13, en comparant le VPC20 au VPC13.

RR [IC 95 %]	VPC20 versus VPC13
Les sept sérotypes du VPC7	
4	1,14 [1,04 ; 1,23]
6B	1,18 [1,08 ; 1,30]
9V	1,11 [1,03 ; 1,19]
14	1,07 [1,02 ; 1,13]
18C	1,12 [1,04 ; 1,22]
19F	1,07 [1,02 ; 1,12]

[46] https://catalogues.ema.europa.eu/node/4543/administrative-details

23F	1,26 [1,11 ; 1,43]
Les six sérotypes supplémentaires du VPC13	
1	1,12 [1,02 ; 1,24]
3	Pas de différence notable (résultat précis non indiqué)
5	1,14 [1,03 ; 1,26]
6A	1,14 [1,07 ; 1,22]
7F	1,17 [1,07 ; 1,28]
19A	1,06 [1,01 ; 1,11]

Les résultats suggèrent une légère diminution de l'efficacité des vaccins pneumococciques conjugués à haute valence par rapport aux vaccins VPC7 et VPC13 contre la colonisation, mais les auteurs ont ajouté que dans une population bénéficiant d'un programme de vaccination conjuguée contre le pneumocoque bien établi et d'une couverture vaccinale élevée pour la dose de rappel, ces différences modestes pourraient ne pas avoir d'impact significatif sur le niveau de population en termes de portage et de transmission du pneumocoque. Ces données ne permettent toutefois pas d'écarter les compromis entre le maintien de la protection au niveau de la population et l'augmentation du nombre de sérotypes couverts lors de la comparaison de différents VPC.

4.3.5. Analyses par modélisation

La revue de la littérature a permis de recenser vingt-deux analyses de modélisation portant sur les modifications apportées aux programmes de vaccination des adultes ou des enfants. Les détails de ces études sont rapportés dans le Tableau 70. Une analyse s'est concentrée exclusivement sur l'impact épidémiologique des nouvelles stratégies de vaccination contre le pneumocoque, tandis que toutes les autres ont examiné à la fois les impacts épidémiologiques et économiques.

Sept des analyses se concentrent sur les modifications apportées aux stratégies de vaccination existantes contre les infections à pneumocoques chez les adultes en comparant l'impact du VPC21 à celui d'autres vaccins tels que le VPC20, le VPC15 et le VPP23. Sur les 15 analyses restantes, 13 se sont concentrées sur les modifications apportées aux stratégies de vaccination pédiatrique existantes en comparant le VPC20 à deux autres vaccins antipneumococciques, le VPC15 et le VPC13, tandis que les 2 autres se sont concentrées sur les modifications apportées simultanément aux stratégies de vaccination pédiatrique et adulte.

Les résultats des évaluations économiques seront abordés dans la section 6.

Modélisation des programmes de vaccination pour les nourrissons et les enfants

Il existe une distinction claire entre les approches de financement et de modélisation utilisées dans ces études. Sur les 16 évaluations examinées, 11 ont été financées par des fonds privés provenant de fabricants de vaccins, principalement Pfizer ou Merck. Les cinq autres études ont été financées par des fonds publics ou menées par des agences nationales de santé en Allemagne, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni.

Douze des 15 études ont utilisé des modèles statiques de Markov ou de cohorte pour estimer l'impact épidémiologique. Seules trois études ont utilisé des modèles de transmission dynamiques, qui sont généralement considérés comme plus efficaces pour saisir les effets indirects de la vaccination et les complexités du remplacement des sérotypes.

L'impact épidémiologique chez les enfants

Les conclusions concernant le VPC20 sont largement positives dans toutes les analyses, bien que l'ampleur des bénéfices varie considérablement. La plupart des études financées par les fabricants concluent que le VPC20 est une stratégie très efficace par rapport au VPC13 ou au VPC15. Par exemple, des analyses menées en Argentine, en France et au Japon ont estimé que le VPC20 pourrait éviter des milliers de cas de pneumonie infectieuse et de pneumonie toutes causes confondues.

En revanche, les études financées par des fonds publics présentent une perspective plus nuancée ou plus prudente. L'analyse britannique de Choi *et al.* (2024) suggère que si le VPC20 était susceptible d'avoir un avantage substantiel pour la santé publique, le VPC15 pourrait en réalité augmenter la charge globale des IIP en raison de la dynamique de remplacement des sérotypes. De même, le rapport néerlandais du RIVM estime que le VPC20 pourrait potentiellement prévenir des cas supplémentaires chez les enfants, mais que l'avantage global serait très sensible au remplacement futur des sérotypes. Plus récemment, une modélisation dynamique de transmission développée au Royaume-Uni par Keeling *et al.* (2026) a permis d'évaluer l'impact du VPC20, en intégrant explicitement le portage, la transmission et le remplacement sérotypique sur des horizons de long terme (25 à 50 ans). Bien que reposant sur un schéma pédiatrique différent (1+1) et des indicateurs économiques distincts, cette analyse confirme l'importance de la vaccination infantile comme moteur des effets indirects chez l'adulte, tout en soulignant la forte sensibilité des résultats aux hypothèses d'efficacité contre le portage et à ladurée de la simulation des IIP considérée.

La divergence des résultats découle souvent d'hypothèses fondamentales concernant la protection indirecte (effet populationnel) et le remplacement des sérotypes :

- Les modèles statiques appliquent généralement des hypothèses fixes et exogènes concernant la réduction des maladies de type vaccinal dans les populations non vaccinées. Les modèles dynamiques calculent ces effets en interne, ce qui conduit souvent à des conclusions différentes sur le bénéfice net pour la population lorsque le remplacement des sérotypes est pleinement pris en compte ;
- La plupart des modèles utilisaient une durée de la simulation des IIP de dix ans. Des horizons plus longs ou des modèles sur toute la durée de vie peuvent permettre de saisir davantage de bénéfices, mais introduisent également une plus grande incertitude concernant l'affaiblissement à long terme et le remplacement des sérotypes ;
- Tous les modèles s'appuient sur des données d'immunogénicité pour estimer l'efficacité du vaccin. La plupart supposent une parité avec le VPC13 pour les sérotypes communs et une efficacité similaire pour les nouveaux sérotypes, bien que certains ajustent l'atténuation potentielle de l'immunogénicité à mesure que la valence augmente ;
- Les hypothèses courantes pour l'efficacité directe incluent une protection initiale contre l'IIP d'environ 80 à 90 % pour les sérotypes vaccinaux. Les hypothèses relatives à la diminution varient. Certains modèles supposent une protection constante pendant quelques années, suivie d'une diminution linéaire, tandis que d'autres appliquent un taux de diminution annuel constant. Par exemple, une analyse allemande a supposé une protection constante pendant quatre ans après la dernière dose, suivie d'une réduction linéaire de 10 % par an ;
- L'analyse réalisée par Kuhlmann en 2025 en Allemagne suggère que l'impact clinique du VPC20 ne dépend pas uniquement de sa couverture plus large, mais également de sa capacité à maintenir le niveau élevé de contrôle déjà atteint sur les sérotypes VPC13. Le modèle suggère que pour que le VPC20 reste une stratégie efficace, son efficacité contre les 13 sérotypes communs doit être presque identique à celle de ses prédécesseurs. Si l'élargissement de la valence se fait au détriment d'une réduction significative de la protection contre les sérotypes principaux, la transition

épidémiologique pourrait paradoxalement augmenter l'incidence nationale des pneumonies infectieuses invasives et des pneumonies à pneumocoques. L'analyse indique que si la surveillance post-commercialisation révèle une baisse significative de l'efficacité contre les sérotypes communs, le passage au VPC20 pourrait entraîner une augmentation globale du poids des maladies pneumococciques dans la population allemande.

Modélisation des programmes de vaccination pour les adultes

Les sept analyses, qui portaient toutes exclusivement sur la vaccination des adultes, ont comparé l'impact du VPC21 à celui d'autres vaccins antipneumococciques : les sept analyses ont pris en compte le VPC20 comme vaccin alternatif, tandis que trois d'entre elles ont également envisagé une deuxième alternative, à savoir la vaccination séquentielle par le VPC15 puis le VPP23. Toutes les analyses ont pris en compte un schéma à dose unique pour chaque vaccin modélisé.

L'une des analyses a été réalisée à l'aide d'un modèle de transmission dynamique, tandis que les six autres ont utilisé des modèles statiques. Le modèle de transmission dynamique a permis d'estimer la protection indirecte offerte par la vaccination des adultes en évaluant l'impact de la vaccination sur le portage pneumococcique chez les adultes. Les six autres analyses ont supposé que la vaccination des adultes n'offrît aucune protection indirecte.

La durée de la simulation des IIP de chaque analyse correspondait à la durée de vie, à l'exception d'une analyse qui estimait l'impact de la vaccination contre les infections à pneumocoques sur 65 ans.

Quatre des analyses ont été financées par des fonds publics (les bailleurs de fonds étaient le NIAID, les CDC aux Etats-Unis, l'université de Pittsburgh et l'Agence de la santé publique du Canada). Les trois autres analyses ont toutes été financées par des fonds privés, provenant exclusivement de MSD.

Les sept analyses ont pris en compte la vaccination des populations à risque séparément dans leur modélisation, mais les groupes d'âge ciblés par la vaccination variaient : une analyse américaine a pris en compte la vaccination de la population noire âgée de 50 à 65 ans ; une analyse française a pris en compte la vaccination des adultes à risque âgés de 18 à 64 ans ainsi que de la population adulte générale âgée de 65 ans et plus ; une analyse japonaise et deux analyses américaines ont modélisé la vaccination des adultes âgés de 65 ans et plus ; une analyse américaine a estimé l'impact de la vaccination de la population générale des adultes âgés de 65 ans et plus ainsi que des jeunes adultes à risque, en choisissant l'âge de 42 ans comme âge moyen pondéré auquel ce groupe d'âge a tendance à se faire vacciner ; et l'analyse canadienne a examiné la vaccination de tous les adultes âgés de 65 ans et plus, en plus de la vaccination des adultes à risque, soit à l'âge moyen pondéré de 33 ans, soit à partir de 50 ans.

Toutes les analyses ont examiné l'impact des nouvelles stratégies de vaccination sur le poids des maladies pneumococciques invasives et certaines formes de pneumonie : une analyse a examiné la charge de la pneumonie communautaire à pneumocoques, tandis que les six autres analyses ont examiné la charge de la pneumonie à pneumocoques non bactériémique.

L'impact épidémiologique chez les adultes

La majorité des analyses examinées ont utilisé des modèles de cohortes markoviens statiques pour estimer l'impact de la vaccination sur toute la durée de vie. Plus précisément, six des sept évaluations ont utilisé des modèles statiques. Seule l'analyse réalisée par MSD a utilisé un modèle de transmission dynamique, qui permet d'estimer explicitement les effets indirects (immunité de groupe) et le remplacement des sérotypes au sein de la population.

En ce qui concerne le financement, quatre de ces évaluations ont été financées par des institutions publiques ou universitaires, telles que le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* aux Etats-

Unis (NIAID), les CDC et l'Agence de la santé publique du Canada. Les trois autres analyses (Yi et al. 2024, Mueller et al. 2025 et le modèle MSD) ont été financées par le fabricant de vaccins MSD. Étant donné qu'il n'existe actuellement aucun essai clinique de phase 3 démontrant l'efficacité clinique des nouveaux vaccins conjugués, tous les modèles s'appuient sur des hypothèses dérivées des données d'immunogénicité, des panels Delphi ou des données d'essais cliniques antérieurs du VPC13. Une tendance commune à tous les modèles statiques est l'hypothèse d'une efficacité vaccinale spécifique au sérotype égale pour tous les vaccins conjugués. **Pour les IIP, l'efficacité vaccinale** est souvent fixée à environ 75 % pour les sérotypes vaccinaux, à l'exception du sérotype 3, auquel on attribue systématiquement une efficacité inférieure, comprise entre 8,7 % et 26 %. **Pour les PPNB, l'efficacité vaccinale** initiale supposée varie généralement entre 40 % et 66 %.

- La plupart des modèles supposent que cette protection reste stable pendant les 5 premières années suivant la vaccination, puis diminue de manière linéaire jusqu'à 0 % au cours des 10 années suivantes, ce qui donne une durée totale de protection de 15 ans. Le modèle dynamique MSD suppose un profil légèrement différent, avec une durée médiane de protection de 10 ans ;
- La prise en compte de la protection indirecte offerte par la vaccination pédiatrique varie considérablement et constitue un facteur majeur de divergence des résultats. Les modèles statiques intègrent souvent les effets indirects à travers des scénarios fixes. Une hypothèse fréquente est que les maladies chez l'adulte causées par les sérotypes ajoutés aux programmes pédiatriques (par exemple, ceux du VPC15 ou du VPC20) finiront par diminuer d'environ 50 % ;
- L'impact de ces hypothèses dépend du vaccin évalué. Par exemple, certains modèles montrent que si les programmes destinés aux enfants réduisent efficacement la prévalence de certains sérotypes dans la communauté, le bénéfice supplémentaire de la vaccination des adultes pour ces types spécifiques est diminué. Le VPC21 est souvent considéré comme ayant un impact supérieur dans ces scénarios, car il cible les sérotypes responsables d'une partie importante des maladies chez l'adulte qui ne sont pas contenus dans les vaccins destinés aux enfants, ce qui rend ses résultats moins sensibles aux fluctuations de l'immunité collective pédiatrique ;
- Les évaluations concluent systématiquement que le VPC21 prévient davantage de cas des IIP et des PNPB que le VPC20 chez les populations âgées, en raison de sa couverture plus large des sérotypes spécifiques aux adultes. Aux États-Unis, on estime que le VPC21 couvre environ 85 % des cas des IIP chez les adultes âgés de 65 ans et plus, contre environ 54 % pour le VPC20. Au Canada, le VPC21 représentait 79,4 % des isolats des IIP dans le groupe des 65 ans et plus en 2022, tandis que le VPC20 en couvrait 58,2 % ;
- Cependant, la supériorité épidémiologique d'un vaccin par rapport à un autre est très sensible à la prévalence locale des sérotypes. Un facteur critique identifié par Stoecker *et al.* (2026) est l'absence du sérotype 4 dans le VPC21. Dans les régions où le sérotype 4 reste une cause fréquente de maladie, comme certaines communautés de la nation Navajo ou l'Alaska, le VPC20 devrait prévenir plus de maladies et de décès que le VPC21.
- Les modèles indiquent que si le sérotype 4 est responsable de plus de 30 % des maladies pneumococciques locales, les avantages cliniques du VPC20 pourraient l'emporter sur ceux du VPC21. L'impact prévu du VPC21 par rapport au VPC20 est généralement favorable au VPC21 dans les populations générales en raison de son alignement sur l'épidémiologie des maladies chez les adultes. Néanmoins, le tableau d'ensemble reste hétérogène.

> Les modèles mathématiques évaluant l'impact des VPC à valence plus élevée indiquent que **l'élargissement de la couverture sérotypique est généralement corrélé à une réduction de l'impact de la maladie**. Chez les populations pédiatriques, le VPC20 devrait offrir des avantages supérieurs en matière de santé publique par rapport au VPC13 ou au VPC15, car

il cible des sérotypes supplémentaires responsables d'IIP et de diverses formes de pneumonie. Cependant, l'ampleur de ces avantages dépend de la dynamique du remplacement des sérotypes. Si de nombreux modèles prévoient une réduction substantielle du nombre de cas, des évaluations indépendantes de santé publique suggèrent que l'émergence de sérotypes non vaccinaux pourrait partiellement compenser ces gains, en particulier chez les populations âgées, par le biais d'effets indirects.

Le choix de la structure du modèle influence considérablement les projections épidémiologiques. Les **modèles statiques de Markov** ou de cohorte, qui ont été utilisés dans la majorité des études évaluées, reposent souvent sur des hypothèses fixes concernant la protection indirecte. En revanche, les **modèles de transmission dynamiques** fournissent une analyse plus complexe de l'immunité collective et du remplacement des sérotypes. Par exemple, la modélisation dynamique en Allemagne suggère que le succès clinique d'une transition vers le VPC20 dépend du maintien d'une efficacité élevée contre les 13 sérotypes d'origine ; une baisse significative de la protection contre ces sérotypes fondamentaux pourrait paradoxalement entraîner une augmentation de la charge de morbidité nationale.

Dans les populations adultes, l'accent épidémiologique se déplace vers la comparaison entre le VPC20 et le VPC21. Les données suggèrent que le VPC21 couvre une proportion plus élevée d'isolats spécifiques aux maladies chez l'adulte, représentant environ 85 % des cas d'IIP aux États-Unis et près de 80 % au Canada. Cette couverture est nettement supérieure à celle offerte par le VPC20. Néanmoins, l'avantage épidémiologique du VPC21 est très sensible à la prévalence locale du sérotype 4. Comme le VPC21 n'inclut pas le sérotype 4, le VPC20 peut rester la stratégie la plus efficace dans certaines régions ou sous-populations spécifiques où ce sérotype reste un facteur principal d'infection.

Les projections pour les deux groupes d'âge sont actuellement limitées par le manque de données cliniques de phase 3 sur l'efficacité des nouvelles formulations. Les modèles s'appuient donc sur les **données d'immunogénicité** pour estimer la protection. Les hypothèses concernant **la durée de l'immunité** varient également, la plupart des cadres supposant une protection stable pendant cinq ans, suivie d'un déclin linéaire, ce qui donne une fenêtre de protection totale d'environ 15 ans. L'impact estimé est en outre influencé par l'inclusion de la pneumonie pneumococcique non bactériémique, pour laquelle les hypothèses d'efficacité du vaccin sont généralement inférieures à celles relatives aux maladies invasives.

4.4. Données non disponibles

Dans le dossier du vaccin VPC20 :

- Aucune étude n'a inclus des nourrissons, enfants et adolescentes avec des comorbidités associées à un risque élevé d'infections à pneumocoques. **Cette lacune a été comblée grâce à la consultation d'un groupe de travail composé d'experts pour la population pédiatrique à risque ;**
- À ce jour, il n'existe pas d'études cliniques à long terme évaluant directement l'efficacité clinique ou la durée de protection du VPC20 contre les infections à pneumocoques. Absence de données d'efficacité clinique ;
- Les essais disponibles pour le VPC20 sont principalement des études d'immunogénicité. Concernant l'immunogénicité, les études ne vont pas au-delà de 30 jours après vaccination. Des données à plus long terme auraient permis d'évaluer la persistance de la réponse immunitaire et estimer la durée de protection.

4.5. Résultats de la modélisation épidémiologique

4.5.1. Validation du modèle

Le modèle de portage calibré sur les données de l'ère pré-vaccinale est validé en comparant les simulations obtenues entre 2001 et 2024 aux données historiques en France. L'évolution temporelle de la répartition des sérotypes en portage observée chez l'enfant entre 2001 (période pré-vaccinale) et 2024 comparée à celle prédite par le modèle est présentée dans Figure 20 et Figure 21. Les dynamiques sont montrées en regroupant les sérotypes selon leur appartenance aux vaccins (Figure 20), et individuellement par sous-groupe du modèle (Figure 21).

Ces deux comparaisons suggèrent une bonne adéquation du modèle aux données historiques françaises de portage chez l'enfant, montrant que le modèle est capable de reproduire de manière cohérente l'évolution des sérotypes circulants dans la population pédiatrique.

La Figure 20 met en évidence une bonne concordance globale entre l'évolution simulée et observée de la proportion des grands groupes de sérotypes, définis selon leur inclusion dans les vaccins successifs. Le modèle reproduit correctement la chute rapide des sérotypes PCV7 après l'introduction du vaccin, l'augmentation transitoire liée au remplacement par les sérotypes PCV13nonPCV7, puis la diminution de ces mêmes sérotypes après 2010 suite à l'introduction du PCV13. Il capture également l'émergence progressive des groupes non vaccinaux (PCV20nonPCV15, PCV21nonPCV20 et NVT) qui s'installe à mesure que les sérotypes vaccinaux disparaissent. Les intervalles de confiance des simulations et des données de portage (ACTIV) se chevauchent largement sur l'ensemble de la période étudiée, démontrant que le modèle reproduit fidèlement les dynamiques globales de remplacement sérotypique chez les enfants de 4 mois à 4 ans. Cette cohérence valide la capacité du modèle à décrire les tendances de portage à un niveau agrégé.

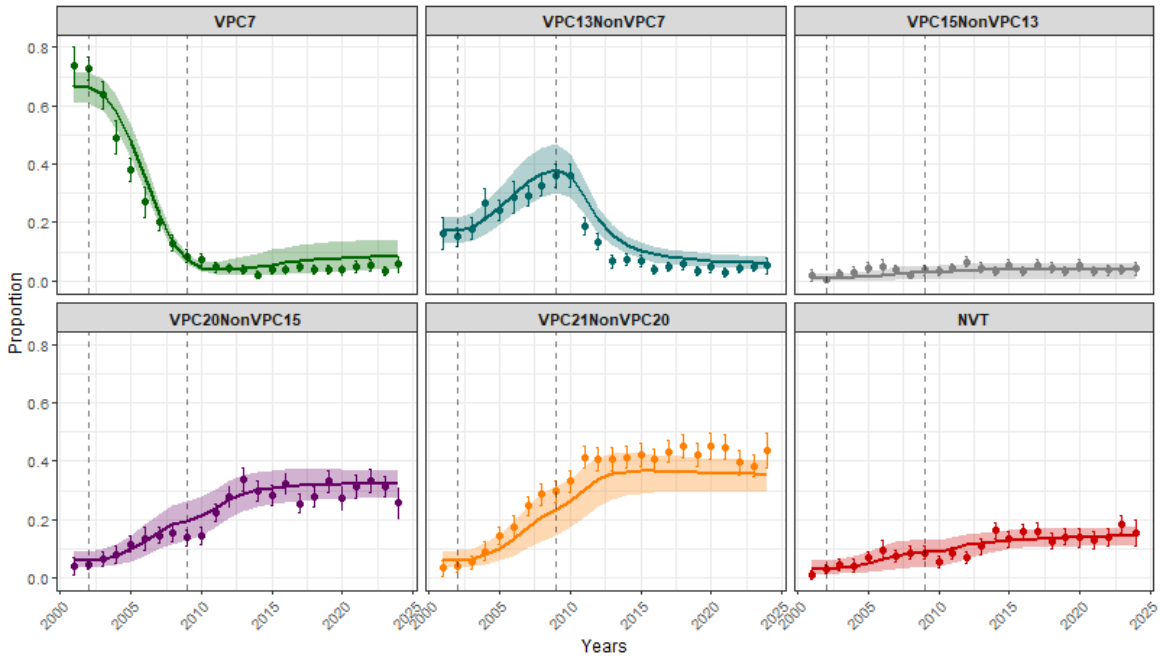


Figure 20. Validation du modèle en portage, par groupe de sérotypes.

Proportion des différents groupes de sérotypes regroupés selon l'inclusion dans les vaccins, en portage, observée (données ACTIV, points et intervalles de confiance à 95 %) et simulée (lignes et bande de crédibilité à 95 %) par le modèle entre 2001 et 2024 chez les enfants de 4 mois à 4 ans. Les années d'introduction des vaccins conjugués VPC7 et VPC13 sont indiquées en pointillés. Les paramètres du modèle sont calibrés sur la période 2001 à 2003.

La Figure 21 confirme que le modèle restitue de manière satisfaisante les trajectoires de portage individuelles des 27 sérotypes ou groupes de sérotypes intégrés. Le modèle reproduit la disparition quasi complète des sérotypes ciblés par les vaccins (ex : 9V, 6B, 23F), les dynamiques plus complexes ou transitoires des sérotypes comme 19F ou 6C et la progression des sérotypes non vaccinaux (ex :15B, 23A). A noter que pour les sérotypes peu retrouvés en portage dans l'ère pré-vaccinale (années 2001 à 2003), les estimations de transmissibilité présentent de larges intervalles de confiance. Ceci génère des intervalles de prédictions importants sur le reste de la période d'étude, visibles sur les projections des proportions des sérotypes en portage (7F, 1, 5, 8, 12F, 23B, 35B) (Figure 21). Toutefois, la correspondance générale entre les données observées et simulées confirme la robustesse du modèle pour représenter les dynamiques fines du portage par sérotype ou groupe de sérotypes.

Pour l'analyse des scénarios de vaccination (section 4.5.2), seuls les taux de transmission associés à des trajectoires compatibles avec l'épidémiologie observée sur la période 2003 à 2024 ont été conservés.

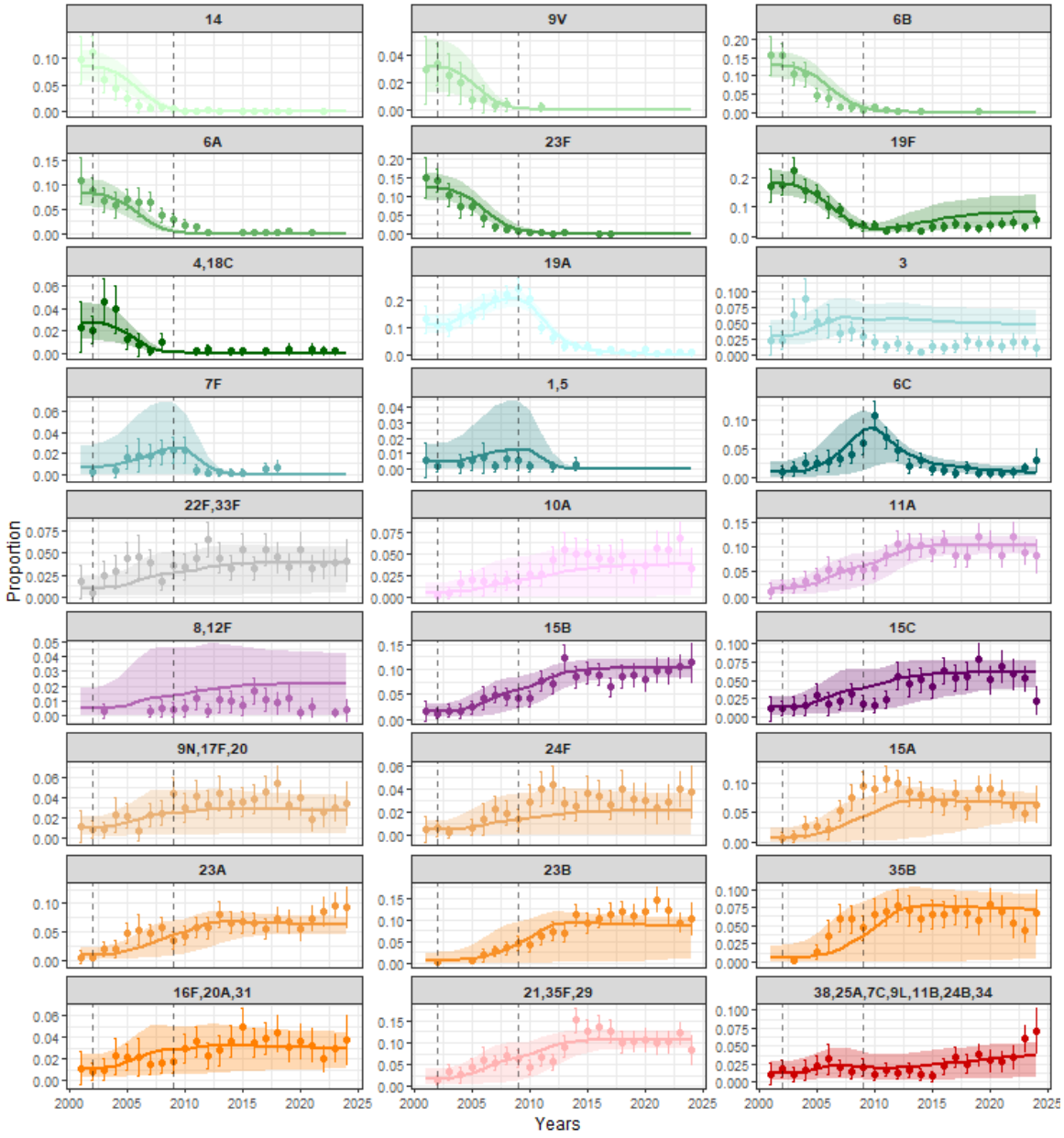


Figure 21. Validation du modèle en portage, par sérotype.

Proportion des 27 sérotypes ou groupes de sérotypes inclus dans le modèle, en portage, observée (données ACTIV, points et intervalles de confiance à 95 %) et simulée (lignes et bande de crédibilité à 95 %) par le modèle entre 2001 et 2024 chez les enfants de 4 mois à 4 ans. Les années d'introduction des vaccins conjugués VPC7 (2003) et VPC13 (2010) sont indiquées en pointillés. Les paramètres du modèle sont calibrés sur la période 2001 à 2003.

Afin de valider le modèle d'infection, les simulations du modèle sont ensuite comparées à la dynamique observée des cas d'IIP entre 2001 et 2024 (Figure 22), par groupe de sérotypes selon leur appartenance aux vaccins et par âge.

La Figure 22 montre une bonne adéquation entre les simulations et les données historiques d'IIP (EPIBAC et CNRP) chez l'enfant et l'adulte entre 2001 et 2024. Le modèle restitue correctement la diminution marquée des sérotypes ciblés par les vaccins PCV7 puis PCV13 après l'introduction de la vaccination des nourrissons, ainsi que l'augmentation progressive des infections invasives liées aux sérotypes non vaccinaux (PCV20nonPCV15, PCV21nonPCV20 et NVT) qui s'installe à mesure que les sérotypes vaccinaux disparaissent. Cette dynamique de remplacement sérotypique est correctement capturée dans toutes les classes d'âge. Chez les adultes, le modèle restitue bien l'impact indirect de la vaccination des nourrissons, avec une diminution des sérotypes vaccinaux et une forte augmentation du nombre de cas d'IIP associées aux sérotypes non vaccinaux (PCV20nonPCV13, PCV21nonPCV20 et NVT). Les intervalles de crédibilité des simulations englobent les observations, traduisant une bonne capacité du modèle à reproduire les niveaux et l'évolution temporelle des cas d'IIP pour l'ensemble des groupes de sérotypes et dans toutes les classes d'âge. Cette correspondance conforte la robustesse du modèle pour estimer l'évolution attendue de l'incidence selon les différentes stratégies vaccinales évaluées.

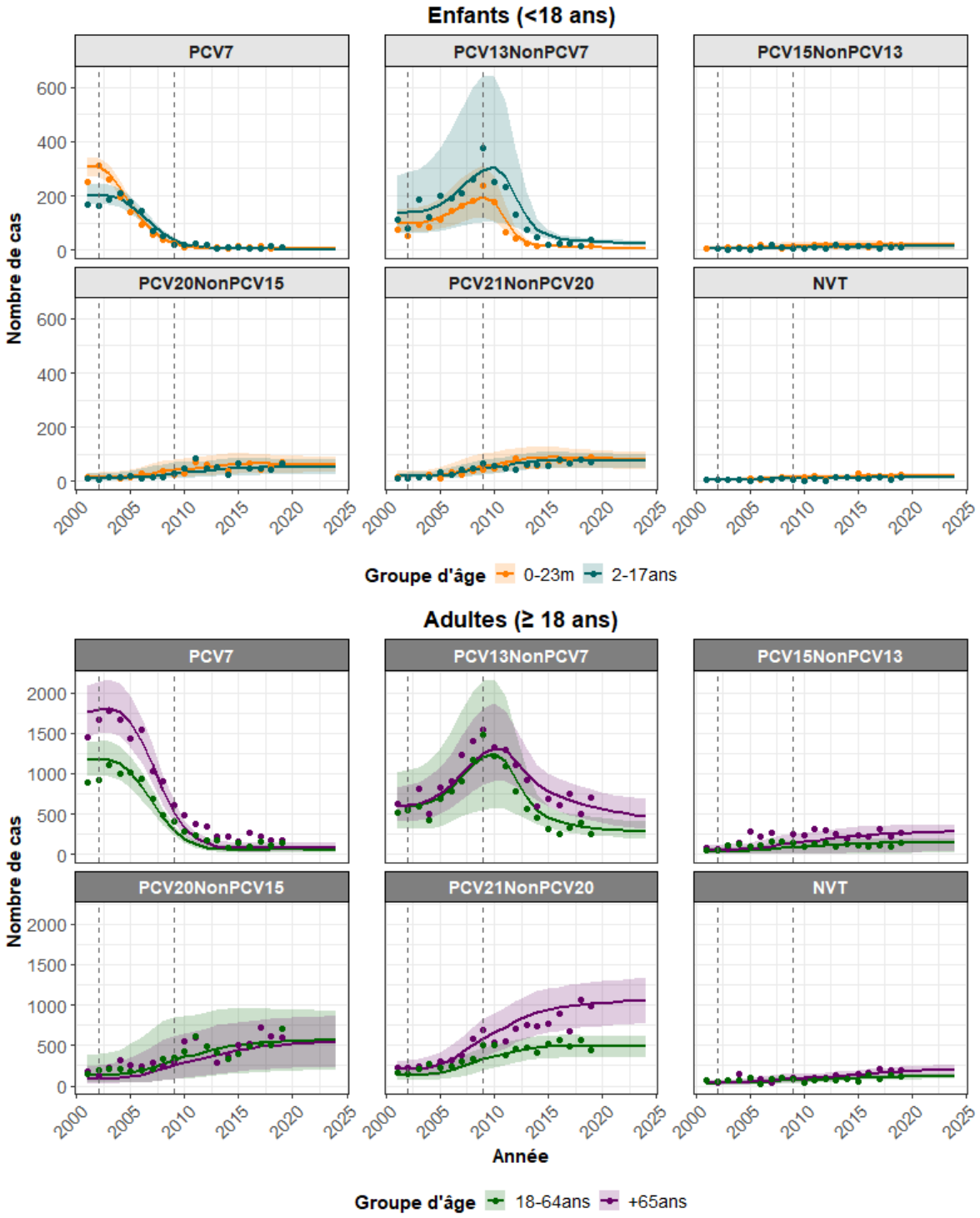


Figure 22. Validation du modèle en infections, par groupe de sérotypes et par âge.

Nombre de cas annuels d'IIP observés (points, sources EPIBAC et CNRP) et nombre de cas simulés par le modèle entre 2001 et 2024 (traits pleins et bande de crédibilité à 95 %), par groupe de sérotypes regroupés selon l'inclusion dans les vaccins, en fonction de l'âge (orange : < 2 ans ; bleu : 2 à 17 ans ; vert : 18 à 64 ans ; violet : > 65 ans). Les années d'introduction des vaccins conjugués VPC7 (2003) et VPC13 (2010) sont indiquées en pointillés. Les paramètres du modèle sont calibrés sur la période 2001 à 2003.

4.5.2. Projections de scénarios évaluant l'impact du passage au VPC20 chez l'enfant

Une fois le modèle calibré sur les données historiques, les scénarios de vaccination de l'enfant et de l'adulte sont évalués par simulation avec introduction d'une nouvelle stratégie vaccinale au 1er janvier 2026 et projection jusqu'en 2035 (horizon 10 ans). Pour rappel, le scénario de référence (S0, Figure 3) considéré dans ce qui suit est le scénario de vaccination actuel en France : VPC13 ou VPC15 chez l'enfant (avec une répartition 25 % / 75 %, une approximation sur la base des données de vente en 2025), et VPC20 ou VPC21 chez l'adulte (avec une répartition 50 % / 50 %).

Les scénarios explorés sont les suivants :

- maintien de la situation vaccinale actuelle (S0a) ;
- recommandation exclusive du VPC15 chez l'enfant (S1) ;
- introduction du VPC20 chez l'enfant en alternative (S2) ou pas (S3) avec le VPC15, et part variable du VPC21 chez l'adulte (sous-scénarios b ou c).

Il est important de préciser que le scénario S2 (50 % VPC15 et 50 % VPC20 chez l'enfant) constitue un scénario théorique et peu réaliste en pratique. L'expérience passée a montré que la recommandation d'un nouveau vaccin de valence supérieure était largement suivie par un remplacement important du vaccin en prescription. Ce scénario, sans doute réaliste à court terme (un an), ne l'est plus du tout sur le plus long terme. **Douze scénarios différents sont donc explorés au total.**

Ces scénarios sont analysés sous l'hypothèse d'une augmentation progressive de la couverture vaccinale de l'adulte de 15 % par an pendant trois ans, partant de 30 % observé en 2025 et atteignant 75 % fin 2028 (Annexe 17, Figure 33 et Figure 34 pour l'évolution du nombre de doses administrées et de la couverture vaccinale par année de 2026 à 2035); des hypothèses alternatives concernant l'évolution de la couverture vaccinale seront explorées dans la partie suivante (section 4.5.3).

Tous les résultats présentés ci-dessous ont été générés avec 50 jeux de paramètres distincts de transmissibilité relative des sérotypes. Ces 50 jeux de paramètres ont été tirés dans la distribution postérieure obtenue lors de la phase de calibration sur les années 2001 à 2003, en rejetant les jeux de paramètres associés à des trajectoires incompatibles avec l'historique observé en France sur la période 2001 à 2024. **Quatre horizons temporels ont été considérés (HT 3, 5, 7 et 10 ans), l'horizon de 5 ans étant utilisé comme référence.** Toutefois, il est important de noter avant toute interprétation des résultats que **l'incertitude associée aux projections du modèle augmente très fortement avec le temps**, comme attendu dans ce type d'approche.

La Figure 23 montre que tous les scénarios conduisent à une diminution notable de l'incidence globale des IIP dans les années suivant 2026, avec des dynamiques spécifiques selon les groupes d'âge. Chez les enfants de moins de 2 ans, l'incidence diminue rapidement après 2026, avec une réduction plus marquée pour les scénarios utilisant le VPC20 que le VPC15. La part du VPC21 chez l'adulte influence faiblement l'incidence dans cette tranche d'âge par effet indirect. Toutefois, dans les scénarios introduisant le VPC20, le modèle prédit un remplacement sérotypique progressif conduisant à une ré-augmentation du nombre de cas d'IIP à partir de 2029, liée aux sérotypes non couverts par le VPC20, avec un retour aux niveaux pré-vaccinaux à horizon 7 ou 8 ans. Chez les adultes de plus de 65 ans, tous les scénarios entraînent une réduction marquée de l'incidence, d'autant plus importante que la proportion de sujets vaccinés par le VPC21 augmente. Ces projections s'accompagnent d'une incertitude importante sur l'amplitude et la vitesse du remplacement sérotypique. Le modèle ne prend pas en compte l'émergence possible de sérotypes actuellement peu détectés et inclut une incertitude

importante sur la transmissibilité des sérotypes initialement rares avant l'introduction du VPC7, reflétée par les larges intervalles d'incertitude à 7 et 10 ans.

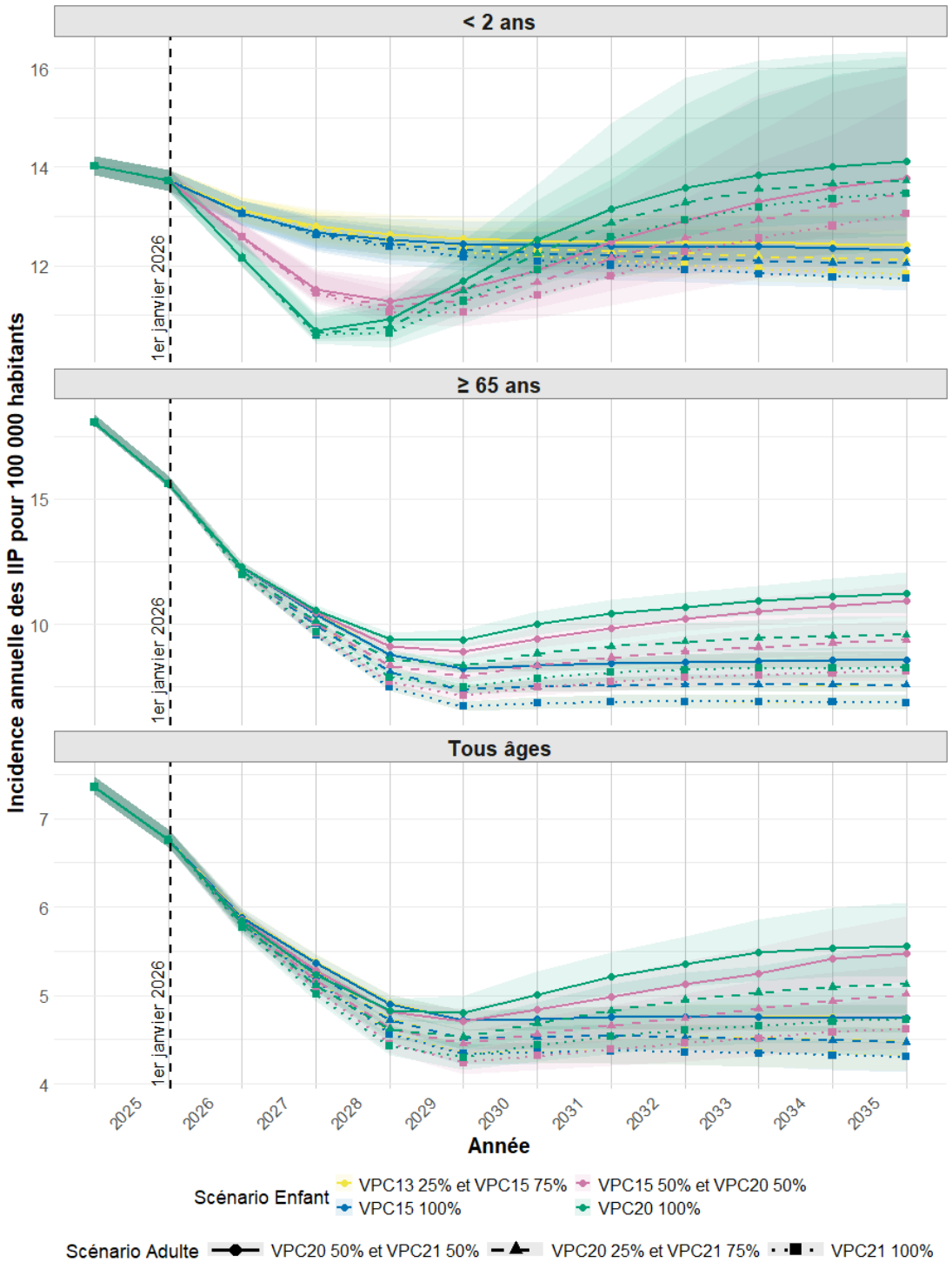


Figure 23. Projections de l'évolution du nombre de cas d'IIP pour 100 000 habitants selon différents scénarios vaccinaux et groupes d'âge.

Les valeurs présentées correspondent aux projections du modèle sur la période 2024 à 2035, pour différents groupes d'âge : enfants de moins de 2 ans, adultes de plus de 65 ans ou tous âges confondus, en supposant une couverture vaccinale de l'adulte atteignant 75 % fin 2028. Les scénarios vaccinaux sont introduits à partir de janvier 2026. Les résultats sont obtenus à partir de 50 simulations indépendantes visant à prendre en compte les incertitudes sur les paramètres

épidémiologiques des sérotypes associés au remplacement. Pour chaque année, les points représentent la médiane des 50 simulations, et les bandes colorées plus claires indiquent l'intervalle d'incertitude autour de la médiane qui inclue les valeurs de 50 % des simulations autour de la médiane. La couleur des projections indique le scénario associé de vaccination de l'enfant (jaune et bleu sans introduction du VPC20 ; violet et vert, avec introduction du VPC20) et le type de ligne le scénario associé de l'adulte.

Le nombre de cas d'IIP évités en une année pour 100 000 habitants pour l'année 3 (fin 2028), l'année 5 (fin 2030), l'année 7 (fin 2032) et l'année 10 (fin 2035) post-introduction est présenté en Figure 24, pour les différents scénarios, par rapport au scénario de référence.

Jusqu'à 5 ans post-introduction, la majorité des barres sont positives, confirmant que presque toutes les stratégies évaluées sont bénéfiques à court et moyen terme. Le scénario introduisant le VPC21 à 100 % chez l'adulte (barres avec pointillés) est systématiquement le plus favorable, quel que soit la durée de la simulation des IIP considérée.

Chez les enfants de moins de 2 ans, les stratégies introduisant le VPC20 sont les plus efficaces aux années 3 et 5 post-introduction. Cependant, en raison du remplacement sérotypique, ce sont les stratégies sans VPC20 qui deviennent plus bénéfiques aux années 7 et 10. Chez les adultes de plus de 65 ans, les scénarios les plus efficaces sont ceux sans introduction du VPC20 chez l'enfant, combinés à une protection directe de cette population par le VPC21.

Pour l'ensemble de la population, la meilleure stratégie à l'année 3 (fin 2028) est l'association 100 % VPC20 chez l'enfant et 100 % VPC21 chez l'adulte. À l'année 5 (fin 2030), c'est l'association 50 % VPC15/50 % VPC20 chez l'enfant et 100 % VPC21 chez l'adulte qui devient optimale. À partir de 2032, les stratégies sans introduction du VPC20 chez l'enfant combinées au VPC21 à 100 % chez l'adulte deviennent les plus favorables. Comme mentionné précédemment, les projections s'accompagnent d'une incertitude importante sur l'amplitude et la vitesse du remplacement sérotypique, et les résultats au-delà de 5 ans doivent être interprétés avec précaution.

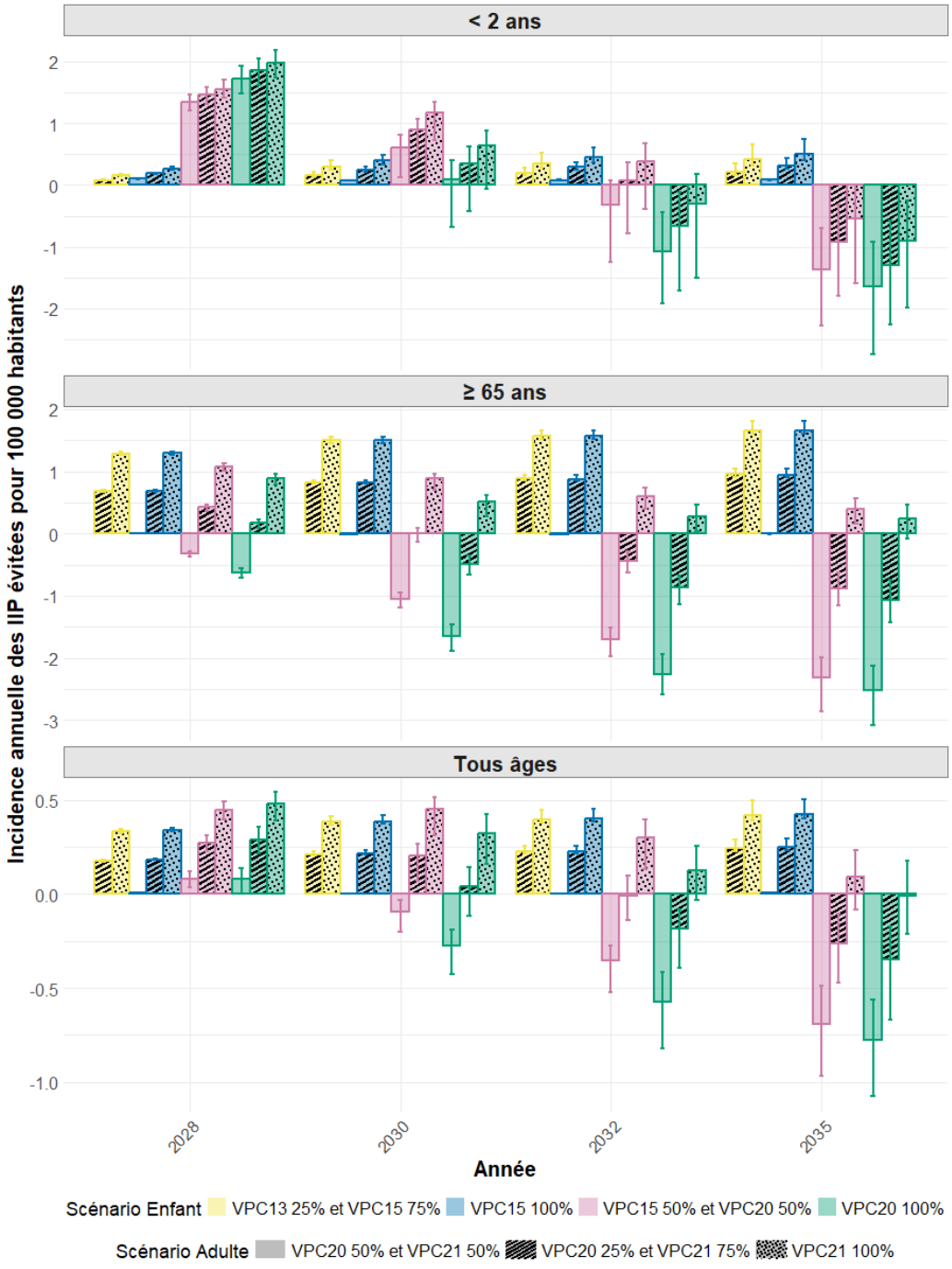


Figure 24. Nombre de cas d'IIP annuels évités pour 100 000 habitants selon différents scénarios vaccinaux et groupes d'âge.

Les valeurs présentées correspondent aux prédictions du modèle en termes de nombre de cas d'IIP évités sur l'année pour 100 000 habitants pour l'année 3 (fin 2028), 5 (fin 2030), 7 (fin 2032) et 10 (fin 2035) après la mise en place des différents scénarios vaccinaux, par rapport au scénario de référence (maintien des recommandations vaccinales actuelles). Ils sont présentés pour différents groupes d'âge : enfants de moins de 2 ans, adultes de plus de 65 ans ou tous âges confondus, en supposant une couverture vaccinale de l'adulte atteignant 75 % fin 2028. Ils sont obtenus à partir de 50 simulations indépendantes, pour prendre en compte l'incertitude sur les paramètres épidémiologiques des sérotypes de remplacement. Pour chaque année, les hauteurs des barres correspondent à la valeur médiane calculée sur les 50 simulations, et les barres d'incertitudes indiquent l'intervalle d'incertitude à 50 %. La couleur des projections indique le scénario associé de vaccination de l'enfant (jaune et bleu sans introduction du VPC20 ; violet et vert, avec introduction du VPC20) et le type de ligne le scénario associé de l'adulte.

Le nombre cumulé de cas d'IIP évités au total sur la période à horizons 3, 5, 7 et 10 ans pour les différents scénarios, par rapport au scénario de référence, est présenté en Figure 25. Tous ces résultats sont fournis pour les enfants de moins de 2 ans, les adultes de plus de 65 ans, et l'ensemble de la population.

Jusqu'à 7 ans post-introduction, la majorité des barres sont positives, confirmant que presque toutes les stratégies évaluées sont bénéfiques à court et moyen termes. Le scénario introduisant le VPC21 à 100 % chez l'adulte (barres avec pointillés) est systématiquement le plus favorable, quel que soit l'horizon considéré.

Chez les enfants de moins de 2 ans, les stratégies introduisant le VPC20 restent les plus efficaces à tous les horizons temporels. Chez les adultes de plus de 65 ans, les scénarios les plus efficaces sont ceux sans introduction du VPC20 chez l'enfant, combinés à une protection directe par le VPC21.

Pour l'ensemble de la population, la stratégie optimale évolue au fil du temps. À horizon 3 ans, c'est l'association 100 % VPC20 chez l'enfant et 100 % VPC21 chez l'adulte qui est la plus favorable. À horizon 5 ans, les deux scénarios introduisant le VPC20 chez l'enfant avec 100 % VPC21 chez l'adulte restent optimaux. À horizon 7 ans, l'association 50 % VPC15/50 % VPC20 chez l'enfant et 100 % VPC21 chez l'adulte devient la meilleure option. Enfin, à horizon 10 ans, les stratégies sans introduction du VPC20 chez l'enfant combinées au VPC21 à 100 % chez l'adulte deviennent les plus favorables. A nouveau, ces projections s'accompagnent d'une incertitude importante sur l'amplitude et la vitesse du remplacement sérotypique, et les résultats au-delà de 5 ans doivent être interprétés avec précaution.

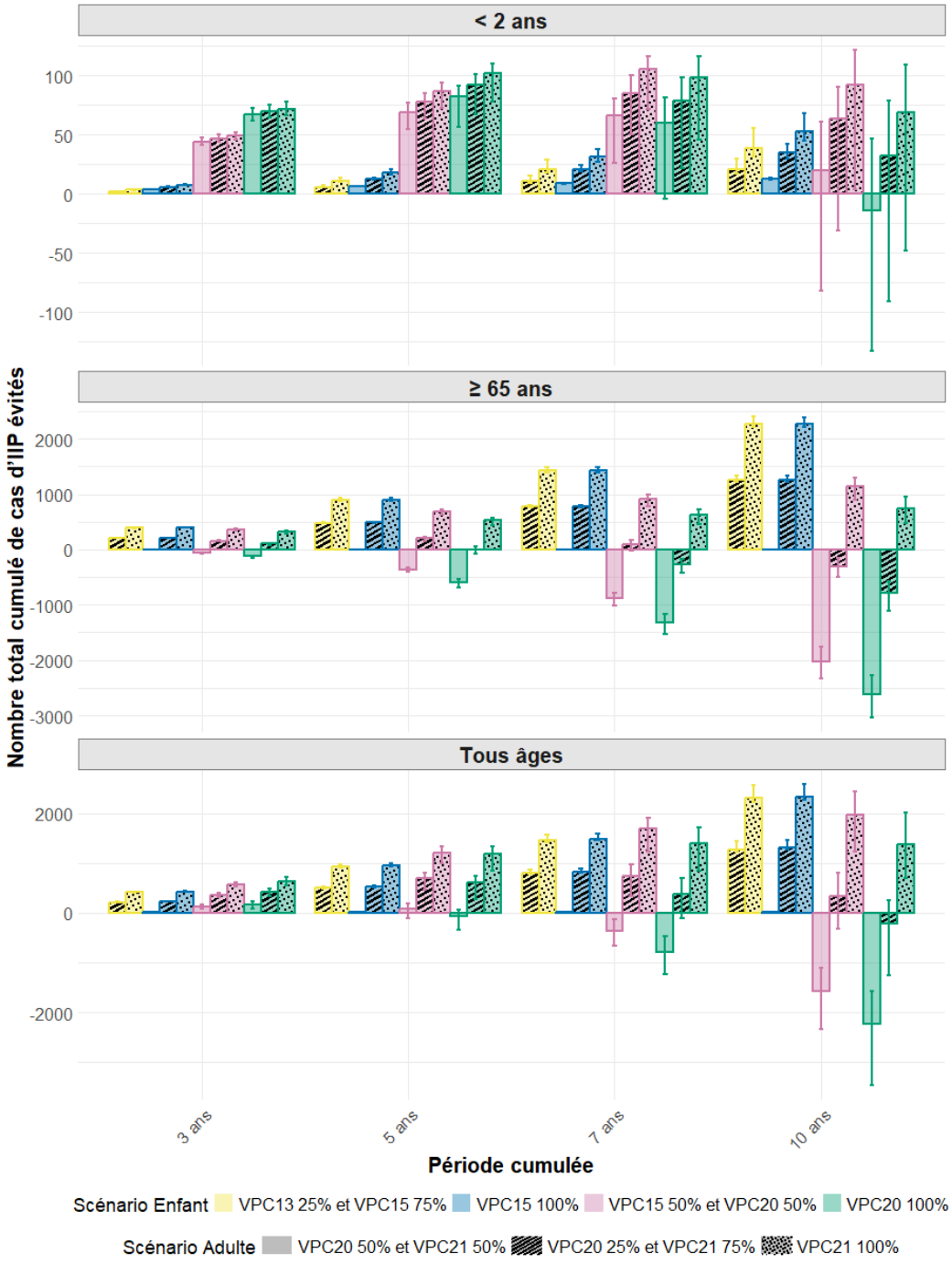


Figure 25. Nombre total cumulé de cas d'IIP évités selon différents scénarios vaccinaux et groupes d'âge.

Les valeurs présentées correspondent aux prédictions du modèle en termes de nombre total cumulé de cas d'IIP évités à horizons 3 ans, 5 ans, 7 ans et 10 ans après la mise en place des différents scénarios vaccinaux, par rapport au scénario de référence (maintien des recommandations vaccinales actuelles). Ils sont présentés pour différents groupes d'âge : enfants de moins de 2 ans, adultes de plus de 65 ans ou tous âges confondus, en supposant une couverture vaccinale de l'adulte atteignant 75 % fin 2028. Ils sont obtenus à partir de 50 simulations indépendantes, pour prendre en compte l'incertitude sur les paramètres épidémiologiques des sérotypes de remplacement. Pour chaque année, les hauteurs des barres correspondent à la valeur médiane calculée sur les 50 simulations, et les barres d'incertitudes indiquent l'intervalle d'incertitude à 50 %. La couleur des projections indique le scénario associé de vaccination de l'enfant (jaune et bleu sans introduction du VPC20 ; violet et vert, avec introduction du VPC20) et les différentes textures de remplissage (couleur pleine, hachures obliques, pointillé) le scénario associé de l'adulte.

Les Figure 24 et Figure 25 sont complémentaires : l'efficacité instantanée (elle montre le nombre de cas évités dans un scénario donné par rapport au scénario de référence, une année donnée après la

mise en place de la recommandation) est présentée sur la Figure 24 ; l'efficacité totale cumulée (elle montre le nombre de cas évité total cumulé depuis la mise en place de la recommandation est présentée sur la Figure 25.

Les principaux résultats obtenus dans ces projections sont les suivants :

En l'absence d'introduction du VPC20 chez l'enfant, le modèle anticipe que l'incidence des IIP diminue légèrement chez l'enfant dans les années à venir (un peu moins de 10 % en 10 ans). Chez l'adulte de plus de 65 ans, le modèle prédit une réduction marquée de cette incidence pour 100 000, due à l'introduction récente des vaccins conjugués à plus haute valence (VPC20, VPC21) dans ce groupe d'âge. Cette réduction est d'autant plus importante que la proportion des individus vaccinés par le VPC21 augmente (Figure 23).

Dans les scénarios où le VPC20 devient le seul vaccin pneumococcique recommandé chez l'enfant (100 % VPC20), sans changement de recommandation chez l'adulte, la protection directe conférée par la vaccination des nourrissons conduit à une réduction rapide du nombre annuel de cas d'IIP chez l'enfant, qui atteint un maximum, de l'ordre de 20 %, la 3ème année. Néanmoins, un remplacement sérotypique est observé, et le modèle prédit à partir de 2029 une ré-augmentation du nombre de cas d'IIP due à des sérotypes non couverts par le VPC20 chez l'enfant, jusqu'à retrouver les niveaux d'incidence annuels pré-vaccinaux à horizon 7 ou 8 ans (Figure 23). Il convient toutefois de noter que, en termes de nombre cumulé de cas évités, ce scénario reste le plus favorable après 5 ans, et figure parmi les plus avantageux aux horizons de 7 et 10 ans (Figure 25). Il convient également de souligner l'existence d'une incertitude très importante sur l'amplitude et la vitesse de remplacement sérotypique attendues. D'une part, l'expérience passée des stratégies vaccinales pneumococciques depuis VPC7 a montré qu'il existe une incertitude large sur les sérotypes de remplacement avec la possibilité d'une émergence de sérotypes non détectés actuellement. Ce phénomène n'est pas pris en compte dans le modèle. D'autre part, comme déjà évoqué, le modèle intègre une importante incertitude en transmissibilité sur les sérotypes initialement peu présents en France avant l'introduction du VPC7. Cette incertitude est représentée par de larges intervalles d'incertitude aux horizons de 7 et 10 ans.

Dans les scénarios où le VPC20 est proposé chez l'enfant en alternative au VPC15 (50 %/50 %), les effets vont dans le même sens mais sont moins marqués. Jusqu'en 2029, la diminution du nombre de cas est moins importante, et ce scénario est moins favorable qu'une recommandation reposant uniquement sur le VPC20 (Figure 23). Les dynamiques de remplacement étant plus lentes pour ce scénario, celui-ci pourrait devenir le plus favorable pour les enfants à partir de 2030, bien que cette projection s'inscrive dans une durée de la simulation des IIP plus éloignée, caractérisé par une incertitude accrue (Figure 24).

Chez l'adulte de plus de 65 ans, la réduction prédite du nombre de cas d'IIP est significativement plus importante avec le VPC21 seul (100 % VPC21), ou, dans une moindre mesure, en alternative avec VPC20 (recommandation actuellement en vigueur, au même titre que VPC21) que celle attendue avec le VPC20 seul (100 % VPC20), quelle que soit la recommandation vaccinale chez l'enfant. A partir de l'horizon de 7 ans, l'introduction du VPC21 seul constitue le seul scénario, chez l'adulte, permettant de limiter le remplacement sérotypique induit par l'introduction du VPC20 chez l'enfant, et de maintenir un nombre positif de cas évités aux horizons de 7 et 10 ans (Figure 25). Chez les personnes de plus de 65 ans, les scénarios les plus favorables sont ceux n'incluant pas l'introduction du VPC20 chez l'enfant, tout en assurant une protection directe de cette population (par le VPC21 ou le VPC20). Ces scénarios (S0 et S1) permettent d'éviter un plus grand nombre de cas d'IIP, que ce soit sur une année ou de manière cumulée (Figure 24 et Figure 25). Leur efficacité supérieure dans cette population s'explique par l'absence d'une forte dynamique de remplacement sérotypique, qui serait induite par la vaccination des nourrissons.

La politique vaccinale chez l'adulte a un impact modéré sur le nombre de cas d'IIP prédits chez l'enfant, et donc sur le scénario vaccinal recommandé chez l'enfant, avec néanmoins des résultats toujours plus favorables lorsque le VPC21 seul est recommandé chez l'adulte.

Comme l'illustre la Figure 22, les données historiques observées après l'introduction du VPC7 montrent une réduction rapide et substantielle des cas d'IIP tant chez les enfants que chez les adultes, malgré l'émergence progressive d'un remplacement sérotypique. Bien que ce phénomène demeure difficile à anticiper sur des horizons de simulation prolongés, les enseignements de cette période post-VPC7 suggèrent que ces incertitudes n'annulent pas les bénéfices initiaux de la vaccination. De façon cohérente avec ces observations, les modélisations indiquent qu'un nombre substantiel de cas d'IIP serait évité à court et moyen termes : environ 20 327 [19 985 ; 20 877] cas cumulés à 5 ans chez les adultes (Figure 26) et 832 [808 ; 873] chez les nourrissons (Figure 27), dans l'hypothèse d'une stratégie combinée (VPC20 à 100 % chez les enfants et VPC21 à 100 % chez les adultes) et d'une couverture vaccinale adulte maintenue au taux actuel de 30 %.

4.5.3. Projections de scénarios évaluant l'impact d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte

Dans cette section, l'identification du scénario optimal de vaccination est examinée pour différents niveaux d'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte. Le scénario de référence (S0a, Figure 3) repose toujours sur la répartition actuelle des vaccins, ajustée à chaque projection de couverture.

Le nombre cumulé total de cas d'IIP prédits à un horizon de 5 ans (horizon de référence) en population générale est présenté en Figure 26, pour les différents scénarios vaccinaux envisagés, et selon plusieurs hypothèses d'évolution de la couverture vaccinale totale chez l'adulte : constante à 30 %, en augmentation de 10 % par an pendant 3 ans (jusqu'à atteindre 60 % de couverture vaccinale), en augmentation de 15 % par an pendant 3 ans (jusqu'à atteindre 75 % de couverture vaccinale – scénario présenté dans la partie précédente), et en augmentation de 20 % par an pendant 3 ans (jusqu'à atteindre 90 %).

La Figure 26 montre que l'écart en nombre de cas entre l'un des scénarios les plus favorables(100 % VPC20 chez l'enfant, 100 % VPC21 chez l'adulte) et le statu quo (enfant : 25 % VPC13 et 75 % VPC15 chez l'enfant, 50 % VPC20 et 50 % VPC21 chez l'adulte) se situe entre 348 [-33 ; 537] et 1 428 [1 142 ; 1 569] cas d'IIP, selon l'hypothèse de couverture vaccinale (de la plus faible à la plus élevée, de 30 % à 90 %). Pour le scénario 100 % VPC20 chez l'enfant, 100 % VPC21 chez l'adulte, on passe de 20 327 [19 985 ; 20 877] cas lorsque la couverture vaccinale adulte est supposée constante, à 14 756 [14 395 ; 15 150] cas lorsqu'elle augmente progressivement jusqu'à 90 % après 3 ans, soit une réduction de 5 579 [5 431 ; 5 795] cas cumulés à 5 ans.

Si l'on compare l'un des scénarios les plus favorables (100 % VPC20 chez l'enfant, 100 % VPC21 chez l'adulte), associé à l'hypothèse la plus optimiste d'augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte (jusqu'à 90 % après 3 ans) au scénario de référence correspondant au maintien de la situation actuelle (25 % VPC13 et 75 % VPC15 chez l'enfant, 50 % VPC20 et 50 % VPC21 chez l'adulte), avec une couverture vaccinale adulte constante, le modèle estime qu'environ 5 928 [5 493 ; 6 322] cas cumulés d'IIP seraient évités sur 5 ans. En comparant ce même scénario favorable avec une augmentation de la couverture vaccinale jusqu'à 75 % après 3 ans au scénario de maintien des couvertures actuelles, le nombre de cas évités sur 5 ans est estimé à 4 384 [3 996 ; 4 706].

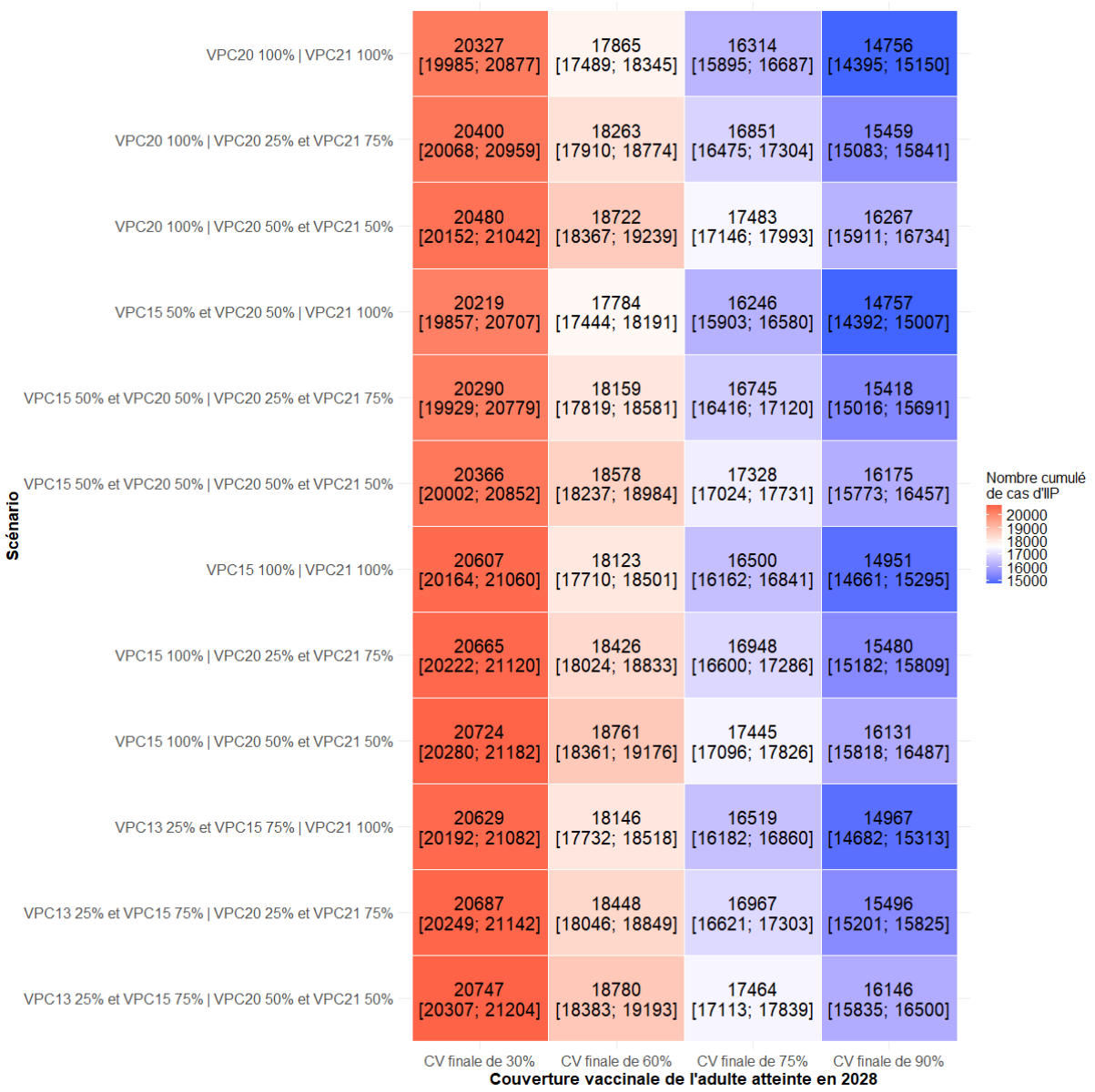


Figure 26. Projection du nombre total cumulé de cas d'IIP à 5 ans dans la population française selon l'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte.

Nombre cumulé de cas d'IIP prédits par le modèle à horizon 5 ans, dans toute la population selon différents scénarios vaccinaux, en fonction de l'hypothèse faite concernant l'évolution de la couverture vaccinale (CV) chez l'adulte : constante, en augmentation de 10 % par an pendant 3 ans (jusqu'à 60 %), en augmentation de 15 % par an pendant 3 ans (jusqu'à 75 % - scénario présenté dans la partie précédente), et en augmentation de 20 % par an pendant 3 ans (jusqu'à 90 %). Chaque cellule affiche la médiane des cas cumulés, avec un intervalle d'incertitude à 50 % [IC à 25 % ; IC à 75 %] calculé à partir de 50 simulations indépendantes pour prendre en compte l'incertitude sur les paramètres épidémiologiques des sérotypes de remplacement.

Les mêmes analyses, centrées sur le nombre total de cas d'IIP prédits chez les nourrissons (enfants de moins de 2 ans) à un horizon de 5 ans sont présentées en Figure 27.

La Figure 27 présente le nombre total cumulé de cas d'IIP prédits chez les nourrissons à un horizon de 5 ans. Le scénario recommandé chez l'enfant (100 % VPC20) reste identique, quelles que soient les couvertures vaccinales chez l'adulte. Les modifications des recommandations chez l'adulte en termes de schéma vaccinal ont peu d'impact sur le nombre de cas d'IIP prédits, dans la mesure où c'est le niveau de couverture vaccinale chez l'adulte qui influence l'impact épidémiologique chez l'enfant. Dans le scénario le plus favorable (100 % VPC20 chez l'enfant, 100 % VPC21 chez l'adulte), le

nombre de cas d'IIP chez les nourrissons passe de 832 [808 ; 873] avec une couverture adulte maintenue à 30 % à 794 [775 ; 830] si elle atteint 90 % fin 2028, soit environ 33 [30 ; 42] cas évités à 5 ans pour un gain de 60 points de couverture chez l'adulte.

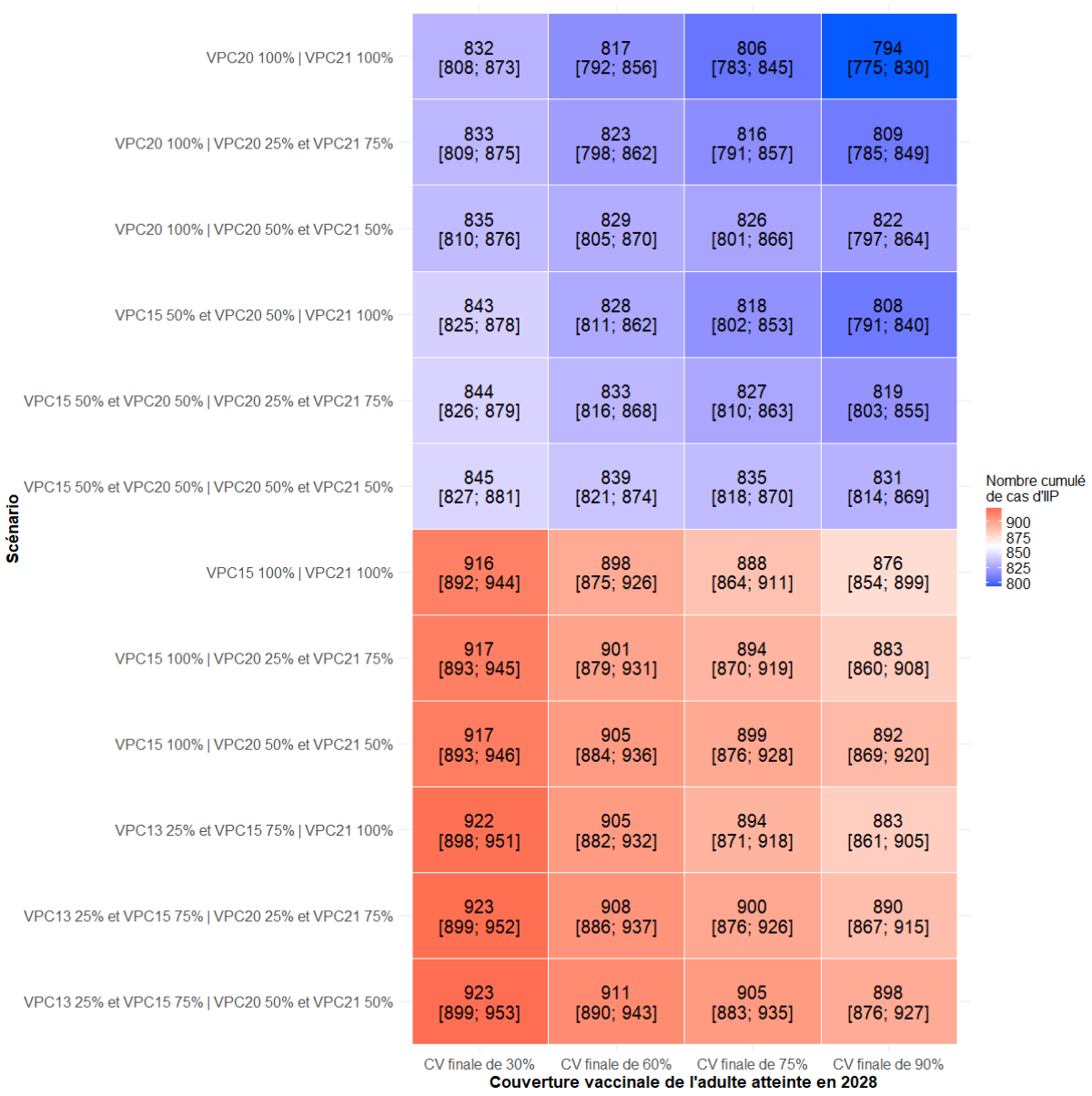


Figure 27. Projection du nombre total cumulé de cas d'IIP à 5 ans chez les nourrissons (< 2 ans) selon l'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte.

Les estimations comparent différentes stratégies vaccinales selon quatre scénarios d'évolution de la couverture vaccinale (CV) chez l'adulte (colonnes), atteignant des couvertures finales de 30 % (constante), 60 %, 75 % (scénario présenté dans la partie précédente) et 90 %. Chaque cellule affiche la médiane des cas cumulés, avec un intervalle d'incertitude à 50 % [IC à 25 % ; IC à 75 %] calculé à partir de 50 simulations indépendantes pour prendre en compte l'incertitude sur les paramètres épidémiologiques des sérotypes de remplacement.

Enfin, le nombre de cas de méningites évités chez le nourrisson suivant les différents scénarios et niveaux de couverture vaccinale de l'adulte, par rapport au scénario de référence (maintien des recommandations vaccinales actuelles), est présenté en Figure 28.

La Figure 28 montre qu'en termes de nombre de cas de méningites évités chez le nourrisson suivant les différents scénarios et niveaux de couverture vaccinale chez l'adulte, le scénario 100 % VPC20

chez l'enfant, 100 % VPC21 chez l'adulte entraîne une réduction d'environ 41 cas [32 ; 45] de méningites chez le nourrisson, en cumulé sur 5 ans, pour une couverture vaccinale adulte atteignant 75 %. Il convient de noter que l'incidence des méningites est estimée comme une proportion des IIP, sans prise en compte du risque spécifique associé à chaque groupe de sérotypes.

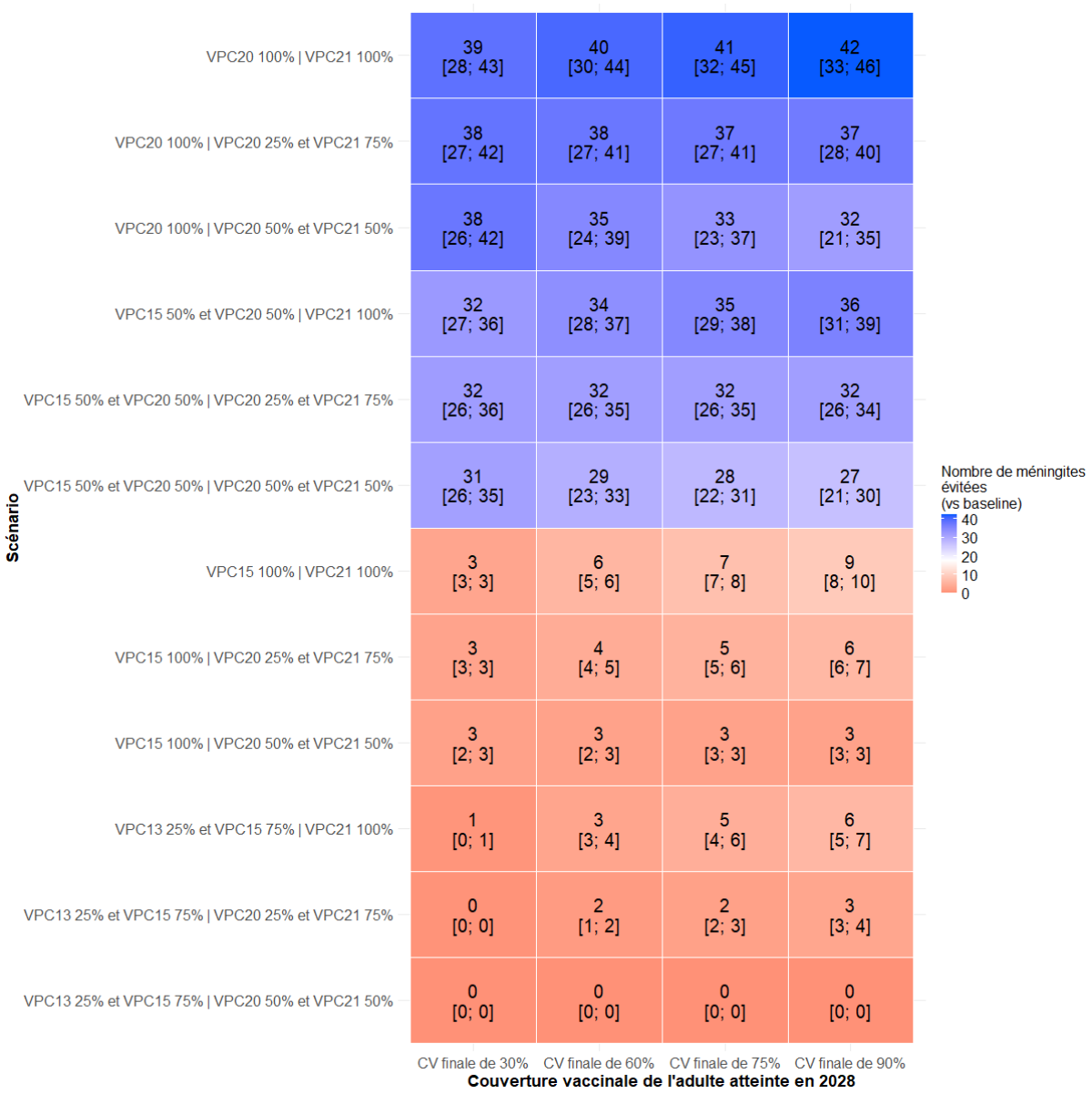


Figure 28. Projection du nombre cumulé total de méningites évitées chez les nourrissons (< 2 ans) sur une période de 5 ans après les modifications des recommandations.

Les estimations comparent différentes stratégies vaccinales (lignes) selon quatre scénarios d'évolution de la couverture vaccinale (CV) chez l'adulte (colonnes), atteignant des couvertures finales de 30 % (constante), 60 %, 75 % et 90 %. Chaque cellule affiche la médiane des cas évités, par rapport au scénario de référence (maintien des recommandations vaccinales actuelles), avec un intervalle d'incertitude à 50 % [IC à 25 % ; IC à 75 %] calculé à partir de 50 simulations indépendantes pour prendre en compte l'incertitude sur les paramètres épidémiologiques des sérotypes de remplacement. L'incidence des méningites est estimée comme une proportion des IIP, sans prise en compte du risque spécifique associé à chaque groupe de sérotypes.

Les principaux résultats obtenus dans ces projections sont les suivants :

Quelle que soit l'hypothèse d'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte, l'ordre des scénarios en termes d'efficacité reste inchangé. Les scénarios les plus favorables à 5 ans sont ceux introduisant le VPC20 chez l'enfant (100 % VPC20 chez l'enfant ou 50 % VPC15 et 50 % VPC20 chez l'enfant) et recommandant exclusivement le VPC21 chez l'adulte.

Il est important de rappeler que le scénario partiel (50 % VPC15 et 50 % VPC20 chez l'enfant) est théorique et non réaliste en pratique. En effet, l'expérience passée a montré que, lorsqu'un nouveau vaccin était recommandé, les médecins prescrivaient préférentiellement les vaccins à plus grande valence, et un remplacement rapide des anciens vaccins par les nouveaux vaccins était observé en pratique.

4.5.4. Synthèse des résultats et discussion

Conclusions principales

- **Pour la population générale les scénarios les plus favorables consistent à introduire le VPC20 chez l'enfant et le VPC21 chez l'adulte**. Sur un horizon de 5 ans, les scénarios S2c (VPC15 50 % et VPC20 50 % chez l'enfant, VPC21 100 % chez l'adulte) et S3c (VPC20 100 % chez l'enfant, VPC21 100 % chez l'adulte) constituent les options préférentielles ;
- **Les scénarios les plus favorables pour l'enfant** consistent à introduire le VPC20 chez l'enfant et le VPC21 chez l'adulte. Sur un horizon de 5 ans, le scénario S3c (100 % VPC20 chez l'enfant, 100 % VPC21 chez l'adulte) constitue l'option préférentielle ;
- **Les scénarios les plus favorables pour les 65 ans et plus** reposent sur l'introduction du VPC21 à 100 % chez l'adulte, quel que soit le scénario appliqué chez l'enfant. Sur un horizon de 5 ans, les scénarios les plus favorables sont ceux n'introduisant pas le VPC20 chez l'enfant (scénarios S0c et S1c, Figure 3) ;
- **L'augmentation de la couverture vaccinale de l'adulte d'ici fin 2028 renforce l'efficacité de la vaccination** et accroît le nombre de cas évités dans les deux populations (enfants et adultes), sans modifier la hiérarchie des scénarios recommandés.

Eléments à prendre en compte dans l'interprétation des résultats présentés

- **L'amplitude et la vitesse du remplacement sérotypique projetées dans les simulations sont très incertaines**, en raison des larges intervalles de confiance sur la transmissibilité des sérotypes peu retrouvés en portage dans le pré-vaccinal (2001 à 2003) et du rôle déterminant des paramètres d'immunité croisée fixés dans le modèle. Par ailleurs, il n'est pas possible d'anticiper les sérotypes susceptibles d'émerger à la suite de l'introduction du vaccin ;
- **L'incertitude associée aux projections du modèle augmente très fortement avec le temps**, comme attendu dans ce type d'approche. Plus l'horizon de projection est éloigné, plus l'incertitude est importante ;
- Enfin, **le scénario partiel (50 % VPC15 et 50 % VPC20 chez l'enfant) est théorique et peu réaliste en pratique.** Comme mentionné précédemment, l'expérience passée a montré que la recommandation d'un nouveau vaccin de plus grande valence est généralement suivie d'une adoption rapide de celui-ci, en remplacement des vaccins précédents.

5. Valeurs et préférence de la population cible

5.1. Vaccination pneumococcique en population pédiatrique

En France, la vaccination contre le pneumocoque est obligatoire dans le calendrier français, dès l'âge de 2 mois chez tous les nourrissons nés depuis le 1er janvier 2018.

Les couvertures vaccinales dans la population pédiatrique sont très élevées, supérieures à 90 % (section 3.4.6), ce qui traduit une acceptabilité globalement forte chez les parents lorsque le vaccin est perçu comme « standard » du programme pédiatrique. **Les parents valorisent surtout la protection contre les formes graves :** les méningites, les septicémies et autres IIP, identifiées comme potentiellement mortelles ou responsables de séquelles lourdes chez le jeune enfant (192). Les parents tolèrent relativement bien le schéma multi-doses et la réactogénicité locale dès lors que le vaccin est recommandé par les autorités et par le pédiatre/médecin traitant (193).

5.2. Acceptabilité d'une dose supplémentaire dans le schéma vaccinal pour les nourrissons contre les infections à pneumocoques

5.2.1. Sondage Ipsos

Un sondage en ligne a été réalisé auprès de soignants, de parents et de professionnels de santé en France, en Allemagne, en Espagne et en Grèce en 2023 afin d'évaluer les préférences des parents en matière de vaccination contre les infections à pneumocoques, tout en tenant compte des différents schémas posologiques et des différents degrés de protection (194).

L'enquête a également évalué les préférences des professionnels de santé en matière de couverture sérologique accrue et l'acceptation d'une dose supplémentaire et d'un éventuel rendez-vous supplémentaire chez le pédiatre en dehors du calendrier de rendez-vous habituel pour les nourrissons.

Le sondage a été réalisé par Ipsos Insights et financé par Pfizer.

Critères d'inclusion

Soignants et parents en garde des enfants

- Âgés de 18 à 55 ans ;
- Résidant en Allemagne, en France, en Espagne ou en Grèce ;
- Parents ou gardiens légaux d'au moins un enfant âgé de 0 à 5 ans ou femmes actuellement dans leur troisième trimestre de grossesse ;
- Responsables (ou partageant la responsabilité) de la prise de décisions concernant la santé de leur enfant.

Les soignants ou parents ont été exclus s'ils n'étaient pas disposés à donner leur consentement éclairé, s'ils se considéraient comme totalement opposés aux vaccins ou s'ils travaillaient actuellement dans le secteur de la publicité ou du marketing, dans les relations publiques ou dans l'industrie pharmaceutique ou médicale.

Professionnels de santé

- Pédiatre ou médecin généraliste en exercice (France) ou infirmier (Grèce) ;

– Exerçant depuis 3 à 30 ans dans un cabinet médical ;
– Ayant administré ou recommandé des vaccins à des patients.

Les professionnels de santé ont été exclus s'ils n'étaient pas disposés à donner leur consentement éclairé, s'ils devaient obtenir le consentement d'un employeur, d'une organisation ou d'une association professionnelle pour participer à la recherche, s'ils exerçaient dans un hôpital ou une clinique privée, s'ils consacraient moins de 75 % de leur temps professionnel aux soins directs aux patients, s'ils voyaient moins de 300 patients pédiatriques par mois (ou moins de 200 patients pédiatriques par mois en tant que médecin généraliste en France), les patients âgés de 0 à 5 ans représentaient moins de 20 % de leur population de patients (ou moins de 10 % en tant que médecin généraliste en France), n'avaient pas prescrit ou recommandé de vaccins pneumococciques spécifiques, ou s'ils étaient affiliés à une société pharmaceutique ou à un fabricant de produits de santé.

Résultats

Au total, 1 954 parents et tuteurs d'enfant et 601 professionnels de santé ont été recrutés.

L'acceptabilité chez les parents et tuteurs d'enfant

– **74 % étaient favorables à une dose supplémentaire** dans le schéma vaccinal si celle-ci offrait une couverture supplémentaire significative, c'est-à-dire plutôt d'accord ou tout à fait d'accord pour dire que si leur enfant était protégé contre des souches de pneumocoques plus importantes sur le plan médical, si davantage de vies étaient sauvées ou si des cas plus graves étaient évités ;
– **81 % ont déclaré que le nombre de doses de vaccin nécessaires n'avait pas d'incidence sur leur décision** de faire vacciner leur enfant contre les infections à pneumocoques ;
– **87 % ont déclaré que le nombre de rendez-vous chez le médecin n'avait aucune incidence** sur leur décision de faire vacciner leur enfant contre les infections à pneumocoques ;
– **90 % ont déclaré qu'ils accepteraient la contrainte d'un rendez-vous supplémentaire chez le médecin** si cela signifiait que leur enfant bénéficiait d'une couverture supplémentaire contre les infections à pneumocoques ;
– **75 % étaient disposés à payer davantage pour une dose supplémentaire** du vaccin antipneumococcique afin de garantir à leur enfant une couverture plus large contre la maladie. La vaccination pneumococcique chez le nourrisson est généralement remboursée à 100 % en Allemagne, Espagne, en Grèce, tandis qu'en France elle est couverte à 65 % par l'Assurance Maladie, complétée (ou non) par la mutuelle.

L'acceptabilité chez les professionnels de santé

– **93 % ont convenu qu'une couverture sérotypique plus large contre les infections à pneumocoques chez les enfants était un besoin important non satisfait** ;
– 92 % ont un sens de l'urgence à vacciner les enfants ;
– 92 % ont convenu qu'ils feraient tout leur possible pour recommander un vaccin nécessitant une dose supplémentaire si cela signifiait une meilleure protection contre les infections à pneumocoques ;
– **93 % accepteraient le temps et les efforts nécessaires pour informer les parents et les soignants sur la dose supplémentaire** ;
– 94 % ont convenu qu'il serait avantageux d'avoir un schéma de vaccination identique pour les prématurés et les nourrissons nés à terme.

Les résultats de ce sondage réalisé par Ipsos suggèrent une acceptabilité élevée de l'ajout d'une dose supplémentaire dans le schéma vaccinal antipneumococcique chez les soignants, les parents et les professionnels de santé. Cependant, il est important de souligner plusieurs limites de l'étude, qui ont été identifiées lors de l'évaluation de son niveau de preuve.

5.2.2. Enquête Egora

Une enquête de pratique réalisée en 2026 (février-mars) via la plateforme Egora auprès de médecins généralistes en France apporte également un éclairage sur la perception du calendrier vaccinal pédiatrique[47].

Résultats

Au total, 250 médecins généralistes ont participé.

L'acceptabilité chez les professionnels de santé

- 61,6 % anticipent un possible impact négatif d'un changement de schéma vaccinal sur la complétion de la vaccinale ;
- 74 % anticipent un possible impact négatif sur l'acceptabilité par les parents ;
- 58,4 % considèrent le calendrier actuel complexe, mais compréhensible, tandis que 18,8 % le considèrent trop complexe.

Globalement, les médecins interpellés ont souligné l'importance de la lisibilité du calendrier vaccinal dans l'appropriation par les professionnels et l'adhésion aux stratégies vaccinales par la population, estimant qu'un changement de schéma pourrait en altérer la compréhension et ainsi entraîner une baisse potentielle de l'adhésion.

Cette enquête doit toutefois être interprétée avec prudence en raison de sa nature déclarative, du faible nombre de participants et de biais de sélection potentiels (aucune information n'est fournie sur l'âge et la localisation géographique des participants), qui peuvent affecter la généralisation des résultats. Plus de la moitié des médecins interrogés (54,8 %) déclarent avoir une faible activité pédiatrique, avec moins de 10 % de leurs patients âgés de moins de 2 ans. Cette situation peut limiter l'interprétation des résultats concernant la stratégie vaccinale pédiatrique.

5.2.3. Limites des études d'acceptabilité

Les résultats de ces deux études doivent être interprétés avec prudence, au regard de plusieurs limites méthodologiques communes aux deux enquêtes, susceptibles d'en affecter la robustesse et la portée.

- Il faut noter qu'il s'agit d'études **déclaratives, reposant sur des intentions** et perceptions et non sur des comportements observés, exposée à un **biais de désirabilité sociale** ;
- Les scénarios proposés par le sondage sont hypothétiques et simplifiés, présentant des bénéfices cliniques importants, peuvent avoir majoré l'adhésion exprimée ;
- L'acceptabilité et la préférence par rapport aux différences selon les vaccins conjugués disponibles ne sont pas évaluées, limitant l'interprétation comparative entre stratégies ;
- **Le nombre de parents et de membres du personnel médical ayant participé aux sondages est limité.** En outre, la représentativité de l'échantillon n'est pas documentée, limitant la généralisation des résultats ;

[47] Enquête de pratique sur le calendrier vaccinal pédiatrique. Fiche de synthèse [En ligne] 2026. https://www.calameo.com/books/006181690aef7a37d43cf

– **Le faible nombre de médecins généralistes** ayant répondu sur l'acceptabilité d'un schéma vaccinale chez les nourrissons, malgré leur activité pédiatrique réduite ;
– Résultats en partie fondés sur des anticipations, présentent une incertitude quant à leur validité prédictive en conditions réelles et ne permettant pas d'analyser les écarts de perception entre parents et professionnels influençant l'adhésion effective.

> Selon un sondage mené par Ipsos Insights, financé par Pfizer, dans quatre pays européens auprès de 1 954 parents et tuteurs d'enfant et 601 professionnels de santé, l'ajout d'une dose supplémentaire dans le schéma vaccinal contre les infections à pneumocoques chez les nourrissons, ainsi qu'à une consultation médicale supplémentaire, seraient globalement bien acceptés s'ils permettent d'améliorer la protection contre ces infections. Ces résultats sont partiellement cohérents avec ceux issus de l'enquête Egora auprès de 250 médecins généralistes, qui mettent en évidence des perceptions globalement favorables sur la simplification de la stratégie vaccinale mais assorties de préoccupations quant à l'acceptabilité et à la complétion du schéma à quatre doses chez les nourrissons.
>
> Toutefois, en l'absence d'étude systématique publiée à grande échelle, ces données reposent sur des sondages réalisés auprès d'échantillons limités. Par ailleurs, le contraste avec la faible couverture vaccinale observée chez l'adulte invite à une interprétation prudente de ces résultats.

5.3. Vaccination pneumococcique en population adulte

En France, depuis avril 2025, la vaccination est élargie à l'ensemble des personnes de 65 ans et plus, présentant ou non des facteurs de risque. La vaccination est recommandée chez les adultes de 18 à 64 ans présentant des facteurs de risque d'infection invasive ou de forme grave de pneumonie à pneumocoques.

Chez l'adulte, la couverture vaccinale reste significativement inférieure aux attentes, estimée entre 10 % et 20 % chez les patients présentant des comorbidités et des déficiences immunitaires, respectivement (section 3.4.6), **et les préférences sont plus hétérogènes.** La population générale accorde une valeur variable à la prévention de la pneumonie à pneumocoques. Les adultes tendent à préférer des schémas simplifiés (une seule injection, pas de séquentiel) et des vaccins perçus comme « récents » et plus larges en couverture sérotypique. Les adultes à risque (BPCO, immunodépression, comorbidités) et leur soignants attachent davantage d'importance à la réduction des hospitalisations et des formes invasives sévères (195).

Pour l'ensemble des **personnes de 65 ans et plus (catégorie « les personnes âgées »** (196)), outre le pneumocoque, les recommandations vaccinales comprennent :

– **COVID-19** (recommandée chaque automne) ;
– **Grippe saisonnière** (recommandée chaque année) ;
– **Diphtérie, Tétanos, Poliomyélite, Coqueluche** : Rappel à 65 ans, puis tous les dix ans ;
– **Zona** : Pour toutes les personnes à partir de 65 ans ;
– **Bronchiolites / infections à VRS** : Pour l'ensemble des personnes de 75 ans et plus, et chez les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque).

Au niveau international, une enquête canadienne publiée en 2026 souligne l'importance des campagnes d'information pour l'acceptabilité de la vaccination contre le pneumocoque chez les adultes de 65 ans et plus (197), en améliorant les connaissances et les attitudes des personnes non vaccinées. Cette étude montre que les principales barrières implicites à la vaccination sont **le manque d'information ou de compréhension**, des **attitudes négatives ou hésitantes**, ainsi que des variations régionales (au Canada) influençant l'accès, la perception et l'adoption du vaccin. Parmi les 720 participants âgés non vaccinés, 59 % se disent prêts à recevoir le vaccin, 20 % ne le souhaitent pas et 21 % demeurent indécis.

En France, les autorités sanitaires ont fait des 65 ans et plus une cible prioritaire explicite pour la vaccination antipneumococcique. Cette priorisation s'accompagne d'une **communication et de campagnes d'information centrées sur les les personnes âgées** ciblant les personnes âgées, pour les sensibiliser à la forte incidence et à la gravité des infections respiratoires, y compris à pneumocoques, dans cette tranche d'âge. D'après une enquête Ipsos, financée par MSD, réalisée auprès de 400 adultes âgés de 65 à 85 ans, il apparaît nécessaire de continuer à sensibiliser aux stratégies de prévention, puisque seuls 29 % des personnes de 65 ans et plus connaissent les vaccins disponibles[48]. De plus, il est important de souligner les perceptions de la population âgée rapportées dans cette enquête :

- Forte influence de **la recommandation du médecin** dans la décision, pour 64 % des participants ;
- Attention forte aux bénéfices « cliniques » (réduction des hospitalisations, formes graves), avec 60 % qui prennent en compte leur **âge** et **état de santé** ;
- Forte perception de la gravité, avec 92 % des personnes connaissant l'infection qui pensent qu'elle peut être **grave.**

> La couverture vaccinale chez l'adulte devrait progresser graduellement à partir de 2025, comme résultat des dernières recommandations. Les deux vaccins conjugués à large valence (VPC20 et VPC21), le schéma à dose unique, l'âge clé de 65 ans, une information transparente sur les bénéfices et les risques, ainsi que la confiance dans la recommandation des autorités sanitaires et du personnel soignant sont des déterminants majeurs de l'acceptabilité dans la population cible.

[48] Vaccination contre le pneumocoque : seulement 29 % des les personnes âgées connaissent l'existence du vaccin | Ipsos

6. Utilisation et coûts des soins de santé

Cette section passe en revue les évaluations économiques des programmes de vaccination pédiatrique et adulte pris en compte dans plusieurs des analyses de modélisation épidémiologique mentionnées dans la section 4.3.5, ainsi que la modélisation réalisée par la HAS et l'Institut Pasteur.

Les évaluations économiques trouvées dans la littérature ont été évaluées à l'aide de la liste de contrôle CHEERS, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 69 en Annexe 14.

6.1. La littérature sur l'impact économique des stratégies de vaccination chez les nourrissons

La caractéristique la plus marquée des données actuelles issues des 16 évaluations économiques est la grande diversité des résultats pour les mêmes régions géographiques (Tableau 71 en Annexe 15). En Allemagne, par exemple, les analyses financées par l'industrie suggèrent que le VPC20 est soit dominant, soit avec un RDCR très faible. À l'inverse, la modélisation indépendante réalisée par l'université de Lübeck (59) estime un RDCR de près de 480 000 €/QALY. Ces différences sont principalement attribuables au choix de la structure du modèle.

- Les évaluations utilisant des modèles statiques s'appuient souvent sur des multiplicateurs fixes pour estimer la protection indirecte. Ces modèles projettent fréquemment des bénéfices substantiels pour l'ensemble de la population grâce à la couverture élargie des sérotypes ;
- En revanche, les modèles de transmission dynamiques tiennent compte des interactions complexes entre la circulation et le remplacement des sérotypes ;
- L'analyse indépendante allemande souligne que lorsqu'un programme VPC20 est déjà en place pour les adultes, le bénéfice marginal de l'introduction du VPC20 pour les nourrissons est considérablement réduit, car l'impact de la maladie chez les adultes est déjà pris en charge. Une hypothèse essentielle dans ces modèles est l'ampleur de l'immunité collective ou de la protection indirecte ;
- L'efficacité du VPC20 est très sensible à la mesure dans laquelle il réduit les IIP et la pneumonie chez les populations âgées non vaccinées. Les modèles statiques qui supposent un taux élevé et constant de protection indirecte pour les sept sérotypes supplémentaires du VPC20 ont tendance à produire des RDCR plus favorables ;
- Cependant, le bénéfice de la valence élargie est contrebalancé par le remplacement des sérotypes. Les modèles avec des horizons temporels plus courts, tels que 10 ans, peuvent ne pas refléter pleinement l'impact de ce remplacement par rapport aux horizons temporels à vie ou aux projections sur 20 ans ;
- Le schéma de vaccination est un facteur de coût important. Plusieurs évaluations, notamment en Europe (France, Allemagne et Angleterre), modélisent le VPC20 en utilisant un schéma 3+1 tout en le comparant au VPC13 ou au VPC15 administré selon un schéma 2+1. La nécessité d'une dose supplémentaire augmente considérablement les coûts directs du programme et constitue un déterminant majeur des résultats médico-économiques pédiatriques. Pour que le VPC20 reste coût-efficace ou dominant dans ces scénarios, le vaccin doit démontrer une réduction substantielle de l'impact clinique qui l'emporte sur le coût de la quatrième dose et de son administration ;
- La perspective analytique influence également le résultat. Les études adoptant une perspective sociétale favorisent systématiquement le VPC20 par rapport à celles qui utilisent une perspective de payeur de soins de santé. En effet, une perspective sociétale tient compte des pertes de productivité, telles que les absences des parents au travail pour s'occuper d'enfants atteints d'otite moyenne ou de PPNB. Notamment dans le modèle britannique de Keeling *et al.* (2026),

l'intégration des coûts indirects, notamment ceux liés aux PAC-P et aux épisodes fréquents de maladies respiratoires chez l'enfant, contribue de manière significative à améliorer le positionnement économique du VPC20 à long terme (198). Étant donné que le VPC20 cible davantage de sérotypes contribuant à ces événements fréquents et de moindre gravité, les économies de coûts indirectes font souvent pencher la balance en faveur du vaccin à valence plus élevée ;

– Les hypothèses d'efficacité sur les sérotypes additionnels constituent un déterminant critique. Si l'efficacité réelle pour les sérotypes supplémentaires est même légèrement inférieure à celle des sérotypes VPC13 de base, les gains de santé prévus pour les IIP et les PAC-P pourraient être surestimés. En outre, l'impact sur l'OMA reste incertain, car la relation entre l'immunogénicité et la prévention des infections muqueuses est moins clairement définie que pour les IIP, ce qui constitue une source majeure d'incertitude dans l'estimation globale des bénéfices cliniques.

6.2. La littérature sur l'impact économique des stratégies de vaccination chez les adultes

Sur les sept analyses comparant l'impact économique des programmes de vaccination antipneumococcique chez l'adulte avec le VPC21 à celui des mêmes programmes avec le VPC20 (Tableau 71 en Annexe 15) :

– Quatre ont indiqué que le VPC21 dominait le VPC20 (c'est-à-dire que le programme de vaccination était à la fois moins coûteux et plus efficace pour réduire l'impact épidémiologique et sanitaire de la maladie) ;
– Une analyse seuil a indiqué que le coût supplémentaire par dose du VPC21 par rapport au VPC20 devrait être compris entre 7 113 et 8 117 JPY pour rester coût-efficace avec un seuil de coût-efficacité de 5 000 000 JPY par QALY (un coût supplémentaire par dose equivalent de 38,89 € à 44,38 €) ;
– Une analyse a indiqué que le RDCR du VPC21 par rapport au VPC20 pour la population adulte à risque et tous les adultes âgés de 65 ans et plus aux États-Unis serait de 28 061 dollars par QALY, tandis qu'une autre a indiqué un RDCR de 88 478 dollars par QALY pour une recommandation ciblant la population noire et de 127 436 dollars par QALY pour une recommandation similaire ciblant la population non noire ;
– Dans une analyse, le résultat dépendait de la population visée par les recommandations de vaccination et de la prévalence des IIP couverts par les VPC20 et VPC21.

Les trois analyses financées de manière privée, toutes financées par MSD, ont rapporté soit la domination du VPC21 sur le VPC20, soit le coût supplémentaire important par dose du VPC21 par rapport au VPC20 pour rester coût-efficace au Japon avec un seuil de coût-efficacité de 5 000 000 JPY par QALY. Lorsque le VPC21 dominait le VPC20, le coût supposé par dose du VPC21 était soit identique au coût par dose du VPC20, soit 26,96 $ plus élevé que celui du VPC20.

Parmi les quatre autres analyses financées par des fonds publics :

– L'analyse financée par l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) aux États-Unis a supposé un coût supplémentaire par dose de 84 $ par rapport au VPC20 et a tout de même conclu que le VPC21 était plus avantageux que le VPC20 ;
– L'analyse financée par l'université de Pittsburgh a également supposé un coût supplémentaire par dose de 84 $ et a indiqué des RDCR de 88 478 $ par QALY pour les recommandations de vaccination ciblant la population noire et de 127 436 $ par QALY pour celles ciblant la population non noire.

– L'analyse financée par les CDC aux États-Unis a supposé un coût supplémentaire par dose de 30,77 $ et a rapporté un RDCR de 28 061 dollars par QALY.

Le choix de la structure du modèle semble avoir une incidence sur les résultats. Les modèles à cohortes multiples, tels que ceux utilisés par Yi *et al.* et Mueller *et al.*, suivent simultanément plusieurs groupes d'âge et donnent souvent des résultats plus favorables, car ils reflètent un impact immédiat plus important de la maladie dans l'ensemble de la population. En revanche, les modèles à cohorte unique qui ne suivent que les personnes âgées de 65 ans tout au long de leur vie peuvent donner des RDCR plus élevés, car ils représentent une population vaccinée initiale plus réduite.

La valeur relative du VPC21 dépend fortement de la prévalence locale des sérotypes. Dans les juridictions où les sérotypes VPC21 représentent une part nettement plus importante des IIP et des PPNB, comme chez les adultes canadiens plus âgés (couverture de 79,4 % pour le VPC21 contre 58,2 % pour le VPC20), le VPC21 tend à dominer. Cependant, dans certaines populations spécifiques où la prévalence du sérotype 4 est élevée (supérieure à 30 % à 35 %), le VPC20 peut prévenir davantage de maladies et devenir la stratégie dominante.

Les évaluations stratifiées par race soulignent que le VPC21 offre de meilleurs gains en matière de santé chez les populations noires en raison des risques de maladie de base plus élevés et de la distribution spécifique des sérotypes prévalente dans ces cohortes.

Les résultats sont sensibles au prix supposé du VPC21. Au Japon, le VPC21 reste coût-efficace tant que le coût supplémentaire par dose par rapport au VPC20 ne dépasse pas environ 7 113 à 8 117 JPY, selon la perspective. Les modèles canadiens ont également montré que les résultats étaient sensibles au prix du vaccin dans la plupart des scénarios.

Les hypothèses concernant l'immunité collective générée par les programmes de vaccination des enfants avec le VPC20, le VPC15 ou le VPC13 ont une incidence sur les modèles pour adultes. Si les programmes de vaccination des enfants parviennent à réduire la prévalence des sérotypes communs dans la communauté, le bénéfice supplémentaire de la vaccination des adultes diminue. Cependant, le VPC21 reste favorable même lorsque ces effets indirects sont pris en compte, en grande partie parce qu'il cible des sérotypes moins courants dans les formulations pédiatriques.

Étant donné que les PPNB représentent une charge clinique beaucoup plus importante que les IIP, l'efficacité supposée du vaccin contre les PPNB est un facteur déterminant des résultats du modèle. Les analyses de sensibilité réalisées dans le cadre de ces évaluations économiques montrent systématiquement que les variations de l'efficacité contre les PPNB ont l'impact le plus important sur le bénéfice monétaire net du programme de vaccination.

> Les analyses économiques des stratégies de vaccination contre le pneumocoque révèlent une nette divergence entre les études en fonction de leurs sources de financement et des juridictions concernées. Parmi les évaluations réalisées pour les programmes pédiatriques, une grande majorité ont été financées par les fabricants de vaccins. Ces études du secteur privé concluent souvent que l'adoption du VPC20 est une stratégie coût-efficace ou dominante. À l'inverse, les évaluations financées par les autorités de santé publique au Royaume-Uni, aux Pays-Bas et en Allemagne ont tendance à être plus prudentes, concluant souvent que le coût élevé du vaccin n'est pas entièrement justifié par les gains sanitaires escomptés lorsque l'on tient compte du remplacement des sérotypes.
>
> Pour les populations adultes, les modèles économiques suggèrent systématiquement que le VPC21 représente une intervention coût-efficace, voire coûte moins cher, dans les juridictions à revenu élevé, par rapport au VPC20 ou aux schémas séquentiels VPC15/VPP23. La valeur

économique du VPC21 repose principalement sur son alignement avec les isolats de maladies spécifiques aux adultes, ce qui réduit les coûts de santé associés aux hospitalisations pour maladies invasives et pneumonies. Toutefois, l'avantage économique relatif du VPC21 est sensible à deux variables principales : le supplément de prix demandé par rapport au VPC20 et la prévalence locale du sérotype 4. Dans les régions où le sérotype 4 est responsable de plus de 30 % des cas, les avantages cliniques et économiques du VPC20 peuvent l'emporter sur ceux du VPC21.

Le cadre de modélisation utilisé joue également un rôle dans la détermination des ratios de coût-efficacité. Les modèles multi-cohortes, qui suivent simultanément l'impact sur différents groupes d'âge, donnent généralement des résultats économiques plus favorables que les modèles à cohorte unique. Cela est particulièrement pertinent lorsqu'il s'agit d'évaluer la valeur à long terme d'un vaccin sur toute une vie par rapport à une période plus courte de 10 ans.

Enfin, les coûts de mise en œuvre sont un facteur essentiel dans l'évaluation économique globale. L'utilisation d'un calendrier de vaccination 3+1 (trois doses primaires et un rappel) pour le VPC20 augmente considérablement le coût total d'un programme national de vaccination par rapport aux calendriers 2+1 souvent utilisés pour les vaccins à valence inférieure. Par conséquent, la décision finale d'adopter ces nouvelles formulations reste subordonnée à une évaluation détaillée des coûts d'achat et des priorités budgétaires spécifiques des programmes de santé nationaux.

6.3. Résultats de la modélisation économique

Les résultats des simulations détaillés dans l'étude épidémiologique ont été utilisés comme données d'entrée dans le **modèle économique afin d'estimer l'impact sanitaire et économique des IIP en France, ainsi que l'efficience des différentes stratégies vaccinales envisagées dans le cadre de cette recommandation**.

L'impact sanitaire est exprimé en nombre d'hospitalisations, de séquelles et de décès, consécutifs à une IIP. L'impact économique correspond au coût de la prise en charge des IIP et de leurs séquelles, incluant les coûts liés aux vaccins et aux consultations.

Les principaux éléments de méthode (section 2.5.2) nécessaires à l'interprétation des résultats de l'analyse principale, correspondant à une analyse coût-utilité, sont rappelés ci-dessous.

- Les simulations sont à l'échelle de la population française ;
- Le scénario de référence correspond à la répartition actuelle des vaccins en France avec, chez l'enfant, 25 % VPC13 et 75 % VPC15 et, chez l'adulte, 50 % VPC20 et 50 % VPC21 ;
- Le nombre d'IIP cumulé dans le temps est estimé sur 5 ans (durée de la simulation de référence) ;
- Certains paramètres économiques ont fait l'objet de variations progressives dans le cadre des analyses de sensibilité ;
- Il est fait l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an sur trois ans, pour atteindre 75 % en 2028, suivie par une stabilisation ;
- Les coûts estimés recouvrent les prestations de soins remboursées par l'Assurance maladie ainsi que le reste à charge pour les patients ou les assurances complémentaires, ainsi que les coûts de production des séjours hospitaliers.

Des analyses de sensibilité sont présentées sur la durée de la simulation des IIP, la couverture vaccinale, le taux d'actualisation, les coûts d'hospitalisation et les coûts des séquelles.

6.3.1. Impact sanitaire et économique des IIP en France et projections de l'impact économique selon les différents scénarios vaccinaux

Il est important de rappeler que ces résultats dépendent fortement de l'horizon temporel retenu pour l'analyse, comme indiqué dans les résultats épidémiologique (section 4.5) de ce rapport. Les conséquences du choix de la durée de la simulation des IIP sur le rapport coût-résultat des différentes stratégies vaccinales sont détaillées dans les sections suivantes.

Projections à 5 ans dans le scénario vaccinal de référence

Les résultats présentés sont estimés sur 5 000 simulations (moyenne, quantiles [25 % à 75 %]).

Dans le scénario représentant la stratégie vaccinale actuelle (scénario vaccinal de référence), les projections sur 5 ans de l'impact des IIP en France simulent un nombre cumulé moyen de :

– **17 426** [17 111 ; 17 842] hospitalisations ;
– **3 198** [3069 ; 3 338] cas de séquelles post-aiguës ;
– **2 799** [2 594 ; 2 997] décès.

La prise en compte des séquelles et des décès précoces sur la vie entière permet d'estimer que les IIP survenus sur une période de 5 ans entraîneraient une perte moyenne de 42 415 [39 553 ; 45 135] AV et de 54 411 [50 719 ; 58 339] QALY. Le coût total estimé sur 5 ans du scénario de référence est estimé à 1,509 milliards d'euros.

Le coût des soins associés aux IIP et à leurs séquelles représente :

- **233,7 millions d'euros** [181,1 ; 279,4] pour la prise en charge hospitalière des IIP ;
- **70,0 millions d'euros** [43,6 ; 86,7] pour le traitement des séquelles post-aiguës en considérant une durée de soins de 5 ans.

Le coût associé à la vaccination est estimé à 970,5 millions d'euros pour les doses de vaccin et à 234,2 millions d'euros pour les consultations médicales associées.

Projections à 5 ans dans les autres scénarios : impact sanitaire

L'impact des différents scénarios vaccinaux sur l'impact sanitaire des IIP par rapport au scénario de référence est présenté (Tableau 24).

– Chez l'adulte (scénarios S0c, S1c, S2c, S3c, Figure 3) le passage complet au VPC21 présente la plus forte réduction du nombre d'IIP, de séquelles et de décès dans la population, toute tranches d'âge confondues, et se traduit ainsi par les gains les plus importants en AV et QALY ;
– En parallèle de cette stratégie chez l'adulte, **le passage au VPC20 chez l'enfant (scénarios S2c, S3c, Figure 3) réduit au maximum le nombre d'IIP et de séquelles dans la population, et conduit aux gains les plus élevés en AV et en QALY.**
Concernant l'impact sur les décès, le passage au VPC15 seul (scénario S1c) et le statu quo chez l'enfant (scénario S0c) conduisent à la plus forte réduction, tous âges confondus. L'analyse fine des résultats montrent que les décès évités dans les scénarios VPC15 et VPC13/VPC15 chez l'enfant concernent principalement des personnes plus âgées que les décès évités dans les scénarios impliquant un passage partiel ou complet au VPC20. L'espérance de vie résiduelle diminuant avec l'âge, cela se traduit par des gains finalement plus faibles en termes d'AV et de QALY.
– Le passage au VPC15 seul (scénario S1c) et le statu quo chez l'enfant (scénario S0c) conduisent à la plus forte réduction du nombre de décès, tous âges confondus. Cependant, ces décès évités concernent principalement des personnes plus âgées, ce qui se traduit par des gains moins importants en termes de LYGs et QALY par rapport aux scénarios impliquant un passage partiel ou complet au VPC20.

Tableau 24. Impact sanitaire cumulé à 5 ans des différents scénarios vaccinaux par rapport au scénario de référence (S0a), tous âges confondus. Ces chiffres correspondent à la moyenne de 50 simulations, et les intervalles d'incertitude à 50 % aux quantiles 25 %/75 %.

Label scénario	Scénario Enfant	Scénario Adulte	Δ IIP	Δ Séquelles	Δ Décès	AV	Δ QALY	Δ Coûts (M€)
S0a	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 50% et VPC21 50%	//	//	//	//	//	//
S0b	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 25% et VPC21 75%	-509 [-530; -490]	-133 [-138; -128]	-112 [-117; -109]	1206 [1159; 1258]	1309 [1257; 1363]	-10 [-14; -6]
S0c	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC21 100%	-948 [-985; -912]	-247 [-257; -238]	-209 [-217; -202]	2244 [2159; 2335]	2436 [2340; 2530]	-18 [-25; -11]
S1a	VPC15 100%	VPC20 50% et VPC21 50%	-15 [-17; -14]	-3 [-3; -2]	-1 [-1; -1]	25 [20; 29]	33 [28; 39]	-6 [-7; -6]
S1b	VPC15 100%	VPC20 25% et VPC21 75%	-526 [-546; -512]	-136 [-141; -132]	-114 [-118; -111]	1234 [1200; 1280]	1346 [1307; 1402]	-16 [-20; -12]
S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	-966 [-1001; -935]	-250 [-260; -242]	-210 [-219; -204]	2274 [2202; 2359]	2476 [2395; 2575]	-25 [-32; -17]
S2a	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC20 50% et VPC21 50%	-8 [-183; 110]	9 [-33; 39]	46 [22; 64]	115 [-158; 539]	306 [-21; 832]	114 [105; 120]

S2b	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC20 25% et VPC21 75%	-611 [-811; -456]	-147 [-197; -107]	-84 [-110; -64]	1541 [1184; 2030]	1863 [1454; 2463]	102 [88; 112]
S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	-1136 [-1343; -976]	-283 [-334; -246]	-198 [-226; -178]	2782 [2374; 3282]	3219 [2710; 3830]	92 [74; 107]
S3a	VPC20 100%	VPC20 50% et VPC21 50%	171 [-68; 343]	57 [-3; 102]	95 [61; 122]	-229 [-636; 391]	-26 [-512; 728]	229 [218; 235]
S3b	VPC20 100%	VPC20 25% et VPC21 75%	-482 [-735; -265]	-113 [-174; -59]	-46 [-82; -15]	1317 [839; 1926]	1664 [1117; 2412]	216 [199; 227]
S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	-1055 [-1350; -811]	-261 [-334; -201]	-169 [-207; -144]	2672 [2102; 3397]	3146 [2473; 4033]	205 [183; 220]

Les AV et QALY gagnées sont actualisées à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans, pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028. AV = année de vie gagnée. QALY = année de vie ajustée sur la qualité.

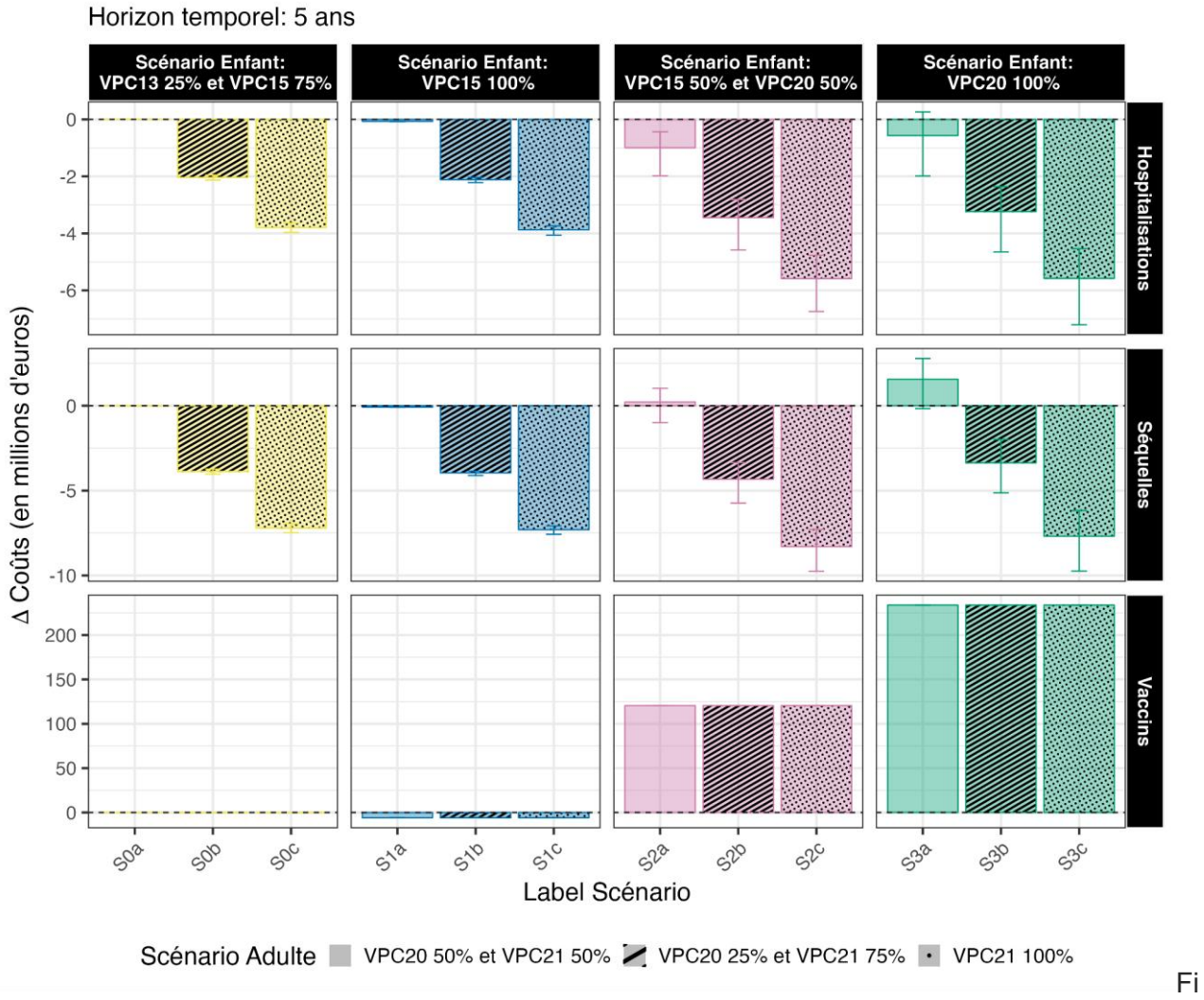
Projections à 5 ans dans les autres scénarios : impact économique

Le coût total des scénarios évalués sur 5 ans est compris entre 1,646 et 1,898 milliard d'euros.

L'impact des différents scénarios vaccinaux sur le coût économique cumulé des IIP par rapport au scénario de référence est montré en Figure 29.

- Chez l'adulte, le passage complet au VPC21 réduit au maximum le coût économique des IIP, quel que soit le scénario (scénarios S0c, S1c, S2c, S3c, Figure 3), en diminuant de manière significative les coûts des soins liés aux hospitalisations et aux séquelles. Ce résultat est cohérent avec l'impact sanitaire estimé d'un passage complet au VPC21 chez l'adulte. **La stratégie de vaccination chez l'adulte n'a aucun impact sur la partie des coûts associée aux doses et aux consultations, les VPC20 et le VPC21 présentant des coûts unitaires et d'administration supposés équivalents** ;
- Chez l'enfant, le coût total des scénarios impliquant le VPC15 ± le VPC13 est toujours inférieur au coût total des scénarios impliquant le VPC20, quelle que soit la stratégie vaccinale adulte. Cela s'explique par des économies sur les hospitalisations et les séquelles résultant du passage au VPC20 relativement faibles au regard du coût du schéma vaccinal supposé pour le VPC20. La dose du VPC20 est non seulement plus coûteuse que celle du VPC13 ou du VPC15, mais la vaccination avec le VPC20 nécessite une dose supplémentaire. **Le passage partiel du VPC20 chez**

l'enfant (scénarios S2a, S2b, S2c, Figure 3) **entraînerait 120,5 millions d'euros de coûts supplémentaires pour les doses, tandis qu'un passage complet** (scénarios S3a, S3b, S3c, Figure 3**) se traduirait par 233,8 millions d'euros de surcoûts.** Il convient de noter que, bien que la proportion d'enfants recevant le VPC20 constitue le principal déterminant des différences de coûts, son évolution en cas de recommandation du VPC20 reste incertaine. **L'expérience passée suggère que les scénarios partiels ne sont pas réalistes à 5 ans en pratique. Lorsqu'un vaccin à plus haute valence est recommandé, il tend à remplacer rapidement et totalement le précédent.**



Fi

Figure 29. Impact économique cumulé à 5 ans des différents scénarios vaccinaux par rapport au scénario de référence, sur l'ensemble de la population, tous âges confondus (analyse probabiliste sur 5 000 simulations).

Pour chaque scénario de vaccination (axe des abscisses), ce graphique montre la différence des coûts en millions d'euros (axe des ordonnés) par rapport au scénario de référence (S0a). Une valeur positive représente un surcoût par rapport au scénario actuel et une valeur négative représente une économie. La hauteur de chaque colonne représente ainsi les gains ou les pertes en moyenne des coûts liés aux hospitalisations (premier rang), aux séquelles (deuxième rang) et aux doses de vaccin (troisième rang). L'intervalle de confiance représente le premier et troisième quartile. Les coûts sont ventilés selon leur origine : coûts des hospitalisations pour IIP, coûts des soins pour les séquelles, et coûts des doses de vaccin administrées. Les coûts des consultations médicales pour vaccination sont identiques entre les scénarios et ne sont représentés dans cette figure. Les coûts futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

6.3.2. Analyse coût-utilité des différents scénarios vaccinaux

Résultats de l'analyse

L'analyse coût-utilité permet dans un premier temps d'identifier les scénarios qui ne sont pas efficients dans la mesure où il est possible d'obtenir un nombre plus important de QALY (exprimé dans cette analyse comme moins de QALY perdus) pour un coût similaire ou moindre en retenant un des autres scénarios. Dans un second temps, parmi les scénarios restants, elle permet d'estimer le coût auquel il faut consentir pour améliorer le bénéfice santé exprimé en QALY.

Le Tableau 25 classe les différents scénarios vaccinaux par ordre croissant de coût moyen des 5 000 simulations. Un scénario qui présente un nombre de QALY perdus supérieur au scénario précédent (et donc moins coûteux) est exclu sur le critère de dominance.

Tableau 25. Coût moyen et nombre moyen de QALY perdus, analyse de la dominance (analyse probabiliste sur 5 000 simulations) et Ratio différentiel Coût-résultat (rapport des moyennes).

	Nourrisson	Adulte (≥65ans)	Coûts	QALY perdus	Résultat
S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	1 486 449 452	51 781	Référence économique
S0c	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC21 100%	1 492 674 987	51 827	Dominé
S1b	VPC15 100%	VPC20 25%/VPC21 75%	1 493 799 178	52 980	Dominé
S0b	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 25%/ VPC21 75%	1 500 002 617	53 022	Dominé
S1a	VPC15 100%	VPC20 50%/ VPC21 50%	1 502 330 269	54 373	Dominé
S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	1 508 512 648	54 411	Dominé
S2c	VPC15 50%/ VPC20 50%	VPC21 100%	1 609 747 210	50 936	RDCR = 145 979 €/QALY
S2b	VPC15 50%/ VPC20 50%	VPC20 25%/ VPC21 75%	1 618 511 952	52 378	Dominé
S2a	VPC15 50%/ VPC20 50%	VPC20 50%/ VPC21 50%	1 628 562 488	54 032	Dominé
S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	1 724 159 959	51 003	Dominé
S3b	VPC20 100%	VPC20 25%/ VPC21 75%	1 733 716 813	52 578	Dominé
S3a	VPC20 100%	VPC20 50%/ VPC21 50%	1 744 608 937	54 375	Dominé

Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028.

L'analyse coût-utilité des scénarios de vaccination ne retient que deux scénarios efficients, tous les deux composés du passage complet au VPC21 chez l'adulte avec soit 100 % de VPC15 chez l'enfant (scénario S1c) soit 50% VPC15 / 50 % VPC20 (scénario S2c) :

- Scénario S1c (référence économique) : par rapport au scénario actuel (S0a), ce scénario conduit à un gain de 2 630 QALY [2 387 ; 2 867] et à une économie de 22,1 [-27 ; -17] millions d'euros. Le scénario S0c est considéré comme similaire au scénario S1c au regard des différentiels négligeables sur les coûts totaux et le nombre de QALY perdus ;
- Scénario S2c : par rapport au scénario actuel, ce scénario augmente le gain de QALY (gain de 3 475 QALY [2 972 ; 4 162]) pour un surcoût de 101 [97 ; 106] millions d'euros. Comparé au scénario précédent (Scénario S1c) le gain est de 845 QALY et le surcout est de 123,3 millions d'euros, pour un RDCR de 145 979 €/QALY.
-
- **Le passage complet au VPC20 chez l'enfant n'est pas efficient par rapport à une situation où un taux de vaccination par le VPC15 serait maintenu à 50 %.** Cette conclusion est portée par les coûts supplémentaires associés au passage au VPC20 chez l'enfant, qui proviennent principalement de l'administration d'une quatrième dose, malgré les réductions observées des coûts liés aux hospitalisations et aux séquelles.

Dans le modèle, les répartitions entre les vaccins dans les scénarios évalués sont fixées de manière arbitraire, et aucune donnée ne permet à ce jour d'anticiper la pénétration du VPC20 chez les enfants en conditions réelles d'utilisation dans le cas où ce vaccin serait recommandé. L'hypothèse même d'une coexistence durable de ces deux vaccins en vie réelle peut être remise en question. **Si le scénario combinatoire (scénario S2c) est exclu de l'analyse, le passage complet au VPC20 (scénario S3c) revient sur la frontière d'efficience, avec un RDCR d'environ 305 000 €/QALY par rapport au scénario d'une vaccination complète par le VPC15 chez l'enfant (Scénario S1c).**

Bien que graphiquement proche du scénario S1c, la conclusion qui exclut le scénario S0c est robuste. Par rapport au scénario S1c, le scénario S0c présente un surcout de 6,2 millions d'euros et une perte de 46 QALY (Figure 30). Sur l'ensemble des simulations, le nuage des points jaunes est au-dessus du nuage des points bleus sur l'échelle des coûts, sans décalage sur l'échelle des QALY.

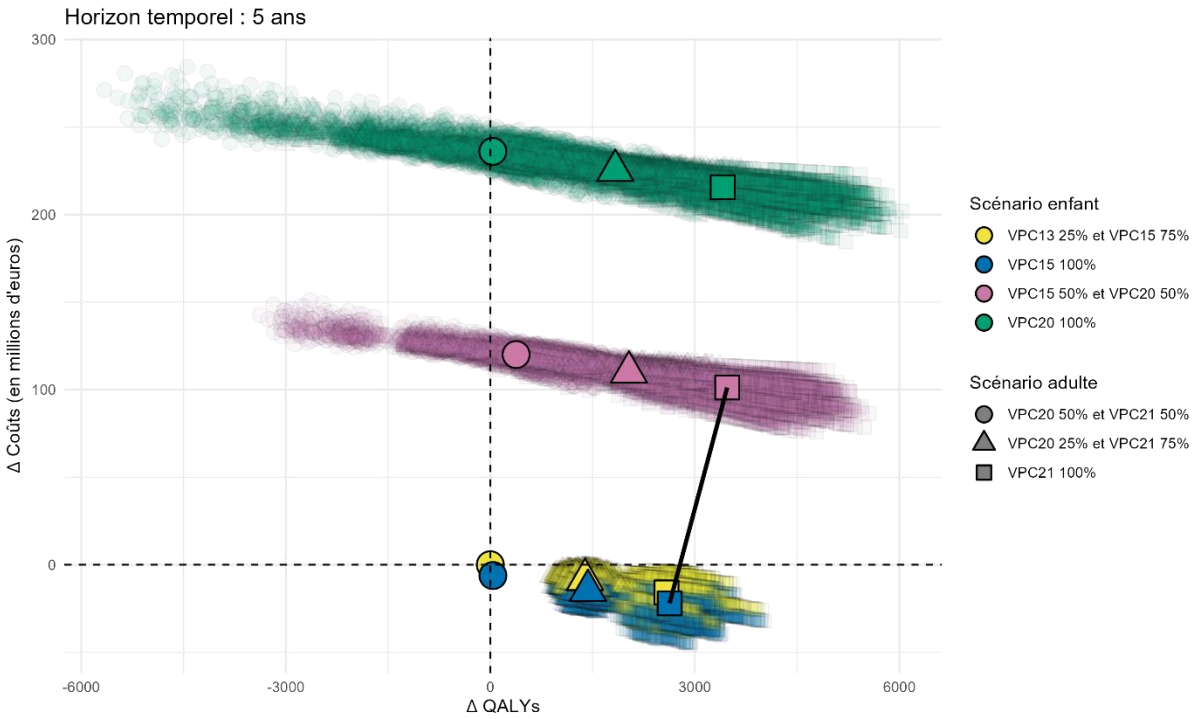


Figure 30. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse principale et dispersion des 5 000 simulations.

Les Δ QALY et les Δ coûts sont calculés par rapport au scénario de référence (S0a)

Les points centraux représentent les différentiels moyens de coût et de QALY sur 5 000 simulations.

Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028.

Exploration de l'incertitude

L'incertitude entourant les paramètres du modèle a été explorée au moyen d'analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Les détails de ces analyses sont présentés en Annexe 18, Annexe 18, Annexe 20, Annexe 21.

Les analyses de sensibilité déterministes (ASD) sur les paramètres

Le paramètre qui influence le plus l'estimation du coût total est le coût de la visite médicale. Quel que soit le scénario de vaccination, une variation arbitraire de +/- 20 % de ce paramètre se traduit par une variation du coût total d'environ +/- 47 millions d'euros autour de la moyenne (environ 3 % du coût total).

Le paramètre qui influence le plus l'estimation du nombre de QALY perdus est la létalité des bactériémies. Quel que soit le scénario de vaccination, une variation arbitraire de +/- 20 % de ce paramètre se traduit par une variation d'environ +/- 4 000 QALY perdus autour de la moyenne (environ 7 % du nombre de QALY perdus au total).

Le paramètre qui influence le plus l'estimation du nombre de décès est la létalité des bactériémies. Quel que soit le scénario de vaccination, une variation arbitraire de +/- 20 % de ce paramètre se traduit par une variation d'environ +/- 350 décès autour de la moyenne (environ 15 % du nombre de décès total).

En conclusion, l'incertitude associée à chaque paramètre et considérée toutes choses égale par ailleurs exerce une influence acceptable sur les estimations du coût total, du nombre de QALY perdu et du nombre de décès.

Les analyses de sensibilité déterministes (ASD) sur les hypothèses et les sources de données

Trois éléments de l'analyse exercent une influence significative sur les résultats : le taux d'actualisation, la durée de simulation des IIP et le prix du vaccin VPC20.

Modifier le taux d'actualisation ne remet pas en cause les conclusions générales de l'analyse mais modifie sensiblement les RDCR, en raison principalement de son influence sur l'estimation des bénéfices (AV et QALY).

La durée retenue pour simuler les IIP influence les conclusions. L'intérêt économique du passage au VPC20 chez l'enfant, que ce soit en partiel ou complet, est très sensible à l'incertitude épidémiologique associée aux dynamiques de remplacement des sérotypes. Ces dynamiques dépendent des hypothèses de transmission et d'invasivité associés aux différents sérotypes (cf. résultats du modèle épidémiologique). Le passage complet au VPC20 chez l'enfant pourrait être économiquement pertinent uniquement sur 3 ans et pour un RDCR nettement plus élevé (264 366 €/QALY vs. 145 979 €/QALY dans l'analyse principale). À 10 ans, seule la vaccination complète des enfants par le VPC15 et des adultes par le VPC21 (scénario S1c) demeure efficiente, tandis qu'à 5 et 7 ans, les scénarios identifiés dans l'analyse principale (Scénarios S1c et S2c) restent sur la frontière d'efficience. Les différentes hypothèses d'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte n'ont pas d'impact sur le classement des stratégies.

Le prix du vaccin VPC20 est un facteur important de l'analyse économique, en ce qu'une diminution améliore progressivement le positionnement économique des stratégies reposant sur ce vaccin, en particulier chez l'enfant.

- **Dans les scénarios qui maintiennent une vaccination à 100 % des adultes par le VPC21**, une diminution de 10 € du prix du VPC20 réduit le surcoût de l'introduction du VPC20 chez l'enfant, avec un RDCR estimé à 73 409 €/QALY pour une vaccination de 50 % des enfants par le VPC20 et 50 % par la VPC15 par rapport à une vaccination complète par la VPC15 (analyse principale : 145 979 €/QALY). Une diminution de 20 € du prix du VPC20 repositionne la vaccination complète des enfants par le VPC20 sur la frontière d'efficience comme la stratégie la moins coûteuse parmi les stratégies incluant une vaccination à 100 % des adultes par le VPC21.
- **Chez les adultes, la baisse de prix du VPC20 (sans baisse de prix du VPC21) a également un impact sur la conclusion.** Une diminution de 10 € ou 20 € du prix du VPC20 repositionne une vaccination partielle par le VPC20 sur la frontière d'efficience, alors qu'au prix actuel seuls les scénarios avec une vaccination par le VPC21 chez l'adulte étaient sur la frontière d'efficience. Pour une réduction de 10 €, ces nouveaux scénarios sont associés à une vaccination complète par le VPC15 chez l'enfant et pour une réduction de 20 €, ils sont associés à une vaccination complète par le VPC20 chez l'enfant.

Les analyses de sensibilité probabilistes (ASP)

Une analyse a été menée afin de vérifier si les conclusions précédentes sont susceptibles d'être modifiées en raison de la variabilité statistique des paramètres inclus dans la modélisation. Les résultats sont présentés sous la forme de courbes d'acceptabilité coût utilité indiquant, pour chaque seuil de disposition à payer, la proportion des 5 000 simulations pour lesquelles chaque scénario est optimal (présente le bénéfice monétaire net le plus élevé) (Figure 31).

Une réduction du prix unitaire du VPC20 ayant été identifié comme très influent sur les résultats dans les analyses de sensibilité déterministes (ci-dessous), une courbe d'acceptabilité est présentée pour

l'analyse principale ainsi que pour les analyses tenant compte d'une réduction de 10 € ou de 20 € par dose du VPC20.

Au prix actuel du VPC20, les analyses de sensibilité probabilistes montrent que les conclusions sont robustes et qu'elles ne sont pas susceptibles d'être remises en cause en raison de l'incertitude sur les paramètres.

- La conclusion en faveur des stratégies incluant une vaccination complète des adultes par le VPC21 est robuste.
- La conclusion chez l'enfant en faveur des stratégies incluant une vaccination complète par le VPC15 ou une stratégie mixte incluant du VPC15 et du VPC20 est robuste. La probabilité d'être efficiente pour la VPC15 est supérieure à celle d'un mixte VPC15/VPC20 en deçà d'une disposition à payer de 110 000 €/QALY.

Pour une baisse de 10 € du VPC20, l'analyse de sensibilité probabiliste montre que les conclusions sont robustes.

Pour une baisse de 20 € du VPC20, l'analyse de sensibilité probabiliste montre que la conclusion sur l'efficience de la stratégie associant le VPC20 chez les enfants au VPC21 chez les adultes est robuste. Cette stratégie présente une probabilité d'être efficiente supérieure à 60 % indépendamment de la disposition à payer considérée. Les stratégies mixtes chez l'adulte (VPC20 et VPC21) ne sont efficientes que pour des dispositions à payer inférieures à 10 000 €/QALY.

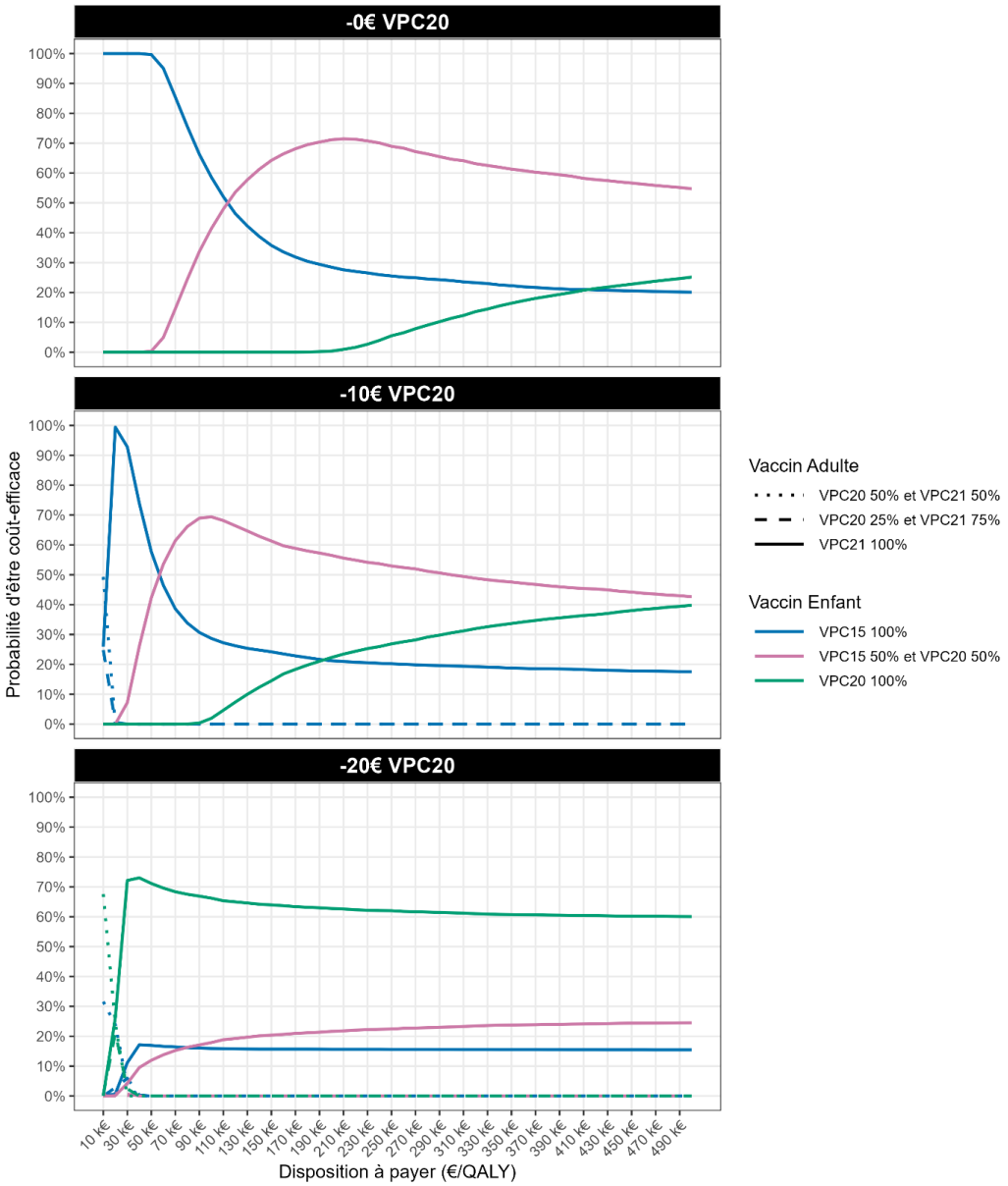


Figure 31. Courbe d'acceptabilité coût-utilité présentant, pour chaque seuil de disposition à payer, la proportion des 5 000 simulations pour lesquelles chaque scénario est optimale (présente le bénéfice monétaire net le plus élevé).

Une analyse probabiliste complémentaire a été réalisée pour affiner l'exploration de l'incertitude autour des conclusions générée par les deux paramètres identifiés comme ayant le plus fort impact : le coût de la visite médicale comme principal déterminant du coût total et la létalité des bactériémies comme principal déterminant des QALY perdus et du nombre de décès. Pour chacun de ces paramètres, une nouvelle analyse probabiliste a été réalisée en fixant successivement sa valeur à +20 % puis à −20 % de sa valeur de référence, tandis que l'ensemble des autres paramètres continuaient à être tirés selon leurs distributions probabilistes (Figure 32).

Cette analyse confirme que la variabilité statistique de ces deux éléments a un impact limité sur les courbes d'acceptabilité. Ces analyses confirment la robustesse des conclusions de l'analyse probabiliste principale.

.

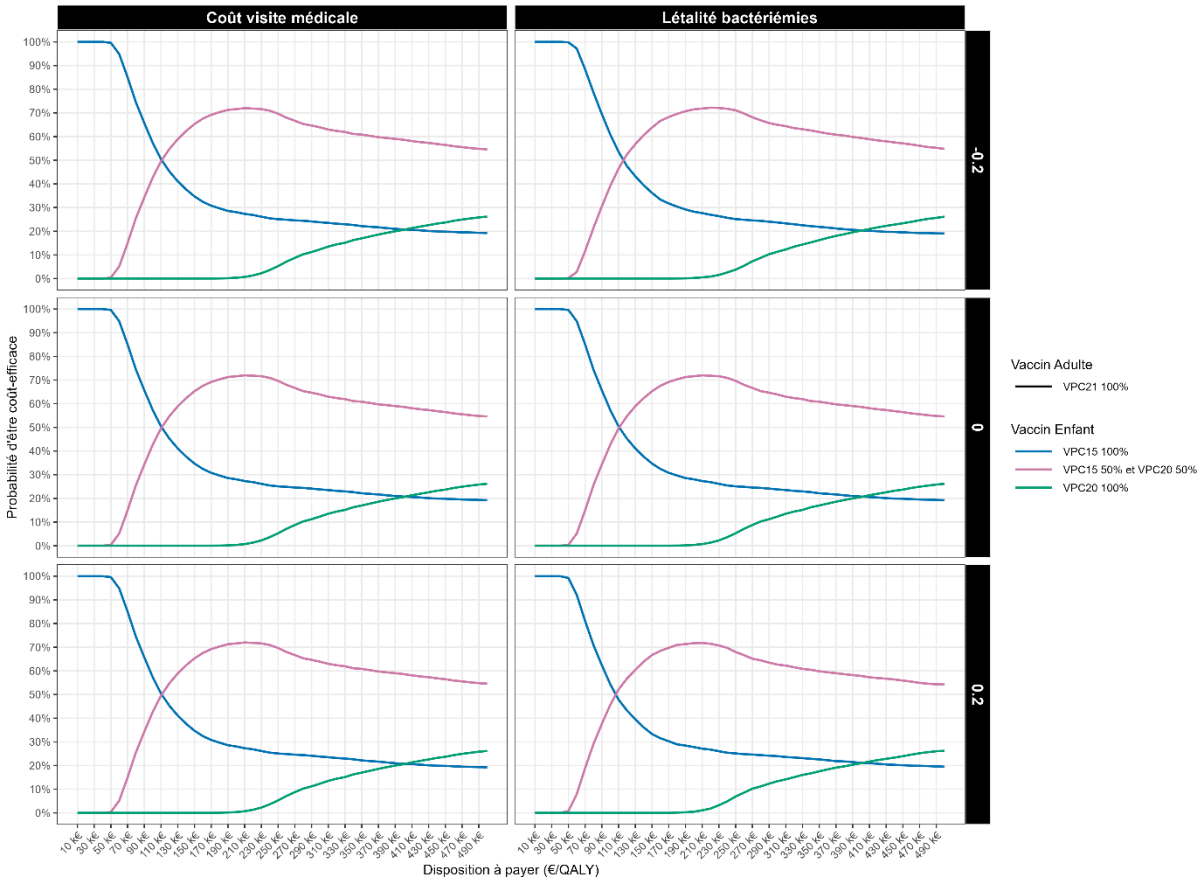


Figure 32. Analyse de sensibilité de la courbe d'acceptabilité coût-utilité suivant le seuil de disposition à payer, pour différentes valeurs des paramètres les plus influents

Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028. Seuls les scénarios optimaux dans au moins une simulation sont représentés. Dans le premier rang, la valeur du paramètre influent est augmentée par 20 % ; le deuxième rang représente l'analyse principale (les figures à gauche et à droite sont identiques) ; et dans le troisième rang, la valeur du paramètre influent est baissée par 20 %.

6.3.3. Analyse coût-efficacité des différents scénarios vaccinaux

Cette partie présente les résultats de l'analyse coût-efficacité, qui exprime le bénéfice des différents scénarios vaccinaux uniquement en années de vie (AV). Les résultats de cette analyse sont similaires à ceux de l'analyse en coût-utilité, qui intégrait la dimension de la qualité de vie.

Les résultats détaillés sont présentés en Annexe 20.

6.3.4. Synthèse des résultats et discussion

Synthèse des résultats

- Les évaluations économiques mettent en évidence que **la stratégie actuelle de vaccination** en France avec, chez l'enfant, 25 % VPC13 et 75 % VPC15 et, chez l'adulte, 50 % VPC20 et 50 % VPC21, **n'est pas efficiente.**
- Les évaluations économiques mettent en évidence une convergence des **résultats en faveur du passage complet au VPC21 chez l'adulte et au VPC15 chez l'enfant** (scénario S1c). **Cette stratégie apparaît de manière constante comme dominante par rapport au scénario actuel**, en étant à la fois plus efficace et moins coûteuse, et ce dans la plupart des analyses de sensibilité réalisées. Les gains observés en termes d'années de vie pondérées de la qualité (QALY), d'années de vie (AV), ainsi que la réduction de l'impact sanitaire et économique des infections invasives à pneumocoques (IIP), confortent cette stratégie comme l'option de référence.
- **Le passage partiel au VPC20 chez l'enfant** (scénario S2c) constitue la seule alternative non dominée dans l'analyse principale. Cette stratégie procure **un bénéfice sanitaire supplémentaire, mais entraîne un surcoût important, principalement lié à l'administration d'une quatrième dose vaccinale.** Les rapports différentiels coût-résultat (RDCR) sont élevés, variant d'environ 146 000 €/QALY dans l'analyse principale à plus de 240 000 €/QALY dans certaines analyses de sensibilité. Dans l'hypothèse où le VPC20 remplacerait rapidement et totalement le VPC15 chez l'enfant, le rapport différentiel coût-résultat associé à cette stratégie est estimé à environ 305 000 €/QALY.
- En l'absence de valeur de référence en France, l'acceptabilité collective d'un tel surcoût est inconnue mais il apparaît élevé au regard des valeurs publiées au niveau international et en France[49].
- **Une baisse du prix du VPC20 se traduit par une amélioration progressive du positionnement économique des stratégies reposant sur ce vaccin, en particulier chez l'enfant.** Avec un prix de 47,55 € par dose (réduction de 10 €), le RDCR du scénario S2c (passage partiel au VPC20 chez l'enfant et VPC21 chez l'adulte) par rapport au scénario S1c (VPC15 à 100 % chez l'enfant et VPC21 chez l'adulte) diminue à 73 400 €/QALY. Avec un prix de 37,55 € par dose (réduction de 20 €), une stratégie reposant sur un VPC20 à 100 % chez l'enfant devient la plus susceptible d'être efficiente, quel que soit la disposition à payer considérée.
- **Les modifications des hypothèses de couverture vaccinale chez l'adulte ont un impact marginal sur le rapport coût-résultat des différentes stratégies**. En revanche, le choix de la durée de simulation des IIP influence davantage les résultats économiques, en modifiant les rapports différentiels coût-résultat du scénario S2c et, à un horizon de 10 ans, en ne laissant subsister que le scénario S1c sur la frontière d'efficience.

Discussion

- Les évaluations économiques s'appuient directement sur les **projections du modèle épidémiologique**. Les limites de ce dernier concernant le remplacement sérotypique et les projections à long terme s'appliquent également dans l'analyse économique. Ainsi, **l'intérêt économique du passage partiel ou complet au VPC20 chez l'enfant est très sensible à l'incertitude épidémiologique associée aux dynamiques de remplacement des sérotypes.**
- Bien que le passage partiel au VPC20 chez l'enfant (50 %) s'avère plus efficace et moins coûteux que le passage complet au VPC20, l'expérience passée suggère que les scénarios partiels ne sont

[49] Téhard B, Detournay B, Borget I, Roze S, de Pouvourville G. Value of a QALY for France: A New Approach to Propose Acceptable Reference Values. Value Health 2020;23(8):985-93. http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.001

pas réalistes à moyen terme en pratique ; lorsqu'un vaccin à plus haute valence est recommandé, il tend à remplacer rapidement et totalement le précédent.

– **Tous les scénarios impliquant le VPC20 chez l'enfant reposent sur un schéma vaccinal à quatre doses, contre trois doses pour les autres vaccins. Ces stratégies sont donc associées à un coût vaccinal plus élevé, ce qui explique les rapports différentiels coût-résultat (RDCR) élevés observés pour un passage partiel au VPC20 par rapport à une stratégie reposant sur le VPC15 à 100 % chez l'enfant.**

> Les évaluations économiques suggèrent que la stratégie vaccinale actuelle n'est pas efficiente et montrent une convergence des résultats en faveur d'un passage complet au VPC21 chez l'adulte associé à une vaccination exclusive par VPC15 chez l'enfant (scénario S1c). Par rapport à la stratégie actuelle, cette stratégie augmente les gains de santé et réduit les coûts.
>
> Les stratégies intégrant le VPC20 chez l'enfant permettent d'obtenir des gains supplémentaires en termes d'impact sanitaire, mais entraînent des surcoûts importants liés notamment au schéma vaccinal plus coûteux. Le passage partiel au VPC20 chez l'enfant (scénario S2c) constitue la seule autre alternative non dominée, avec un RDCR de 145 979 €/QALY.
>
> Les conclusions sont très sensibles au prix du VPC20. Une réduction significative du prix du VPC20 se traduit par une amélioration progressive du positionnement économique des stratégies reposant sur ce vaccin, en particulier chez l'enfant.
>
> Un passage au VPC20 en schéma 2+1 n'a pas été modélisé en France car il n'a pas été autorisé par l'EMA : les essais cliniques montrent des réponses immunitaires insuffisantes et un non-respect des critères de non-infériorité, laissant une fenêtre de vulnérabilité lors de la période de plus fort risque chez les nourrissons.

6.4. Contextualisation de la modélisation mathématique à la lumière des données disponibles dans la littérature

D'après la revue de la litteraure, 16 modèles ont été identifiés comme pertinents pour l'évaluation des stratégies vaccinales pneumococciques (enfants et adultes). Ces modèles proviennent principalement des Pays-Bas (RIVM), de l'Allemagne (STIKO), des États-Unis (CDC, ACIP), du Canada, du Royaume-Uni, et d'analyses industrielles (Tableau 70, Tableau 71, Annexe 15).

Parmis eux, 9 modèle sont statiques et ils ont été utilisés pour évaluer le RDCR ou le coût-utilité, majoritairement en US et Canada, tandis que 7 modèles sont dynamiques.

La modélisation mathématique dynamique a été spécifiquement développée par l'Institut Pasteur pour le contexte français. **L'approche dynamique** utilisée constitue un atout important **pour capturer les effets d'immunité de groupe** - protection indirecte attendue au sein de la population générale, en particulier chez les adultes, par le biais de la réduction du portage nasopharyngé et de la transmission communautaire - qui jouent un rôle majeur dans l'impact populationnel des vaccins pneumococciques conjugués.

La modélisation épidémiologique développée pour cette recommandation s'inscrit dans la continuité des modèles dynamiques de transmission décrits dans la littérature internationale. Elle intègre l'ensemble des caractéristiques biologiques et épidémiologiques essentielles du pneumocoque : le

portage, la transmissibilité, l'invasivité, les interactions compétitives entre sérotypes et l'évolution de leur distribution au cours du temps.

Elle s'en distingue toutefois par **plusieurs spécificités méthodologiques majeures** :

- **une calibration fine réalisée à partir de plus de vingt ans de données françaises de surveillance**[50], combinant les données de portage pédiatrique issues du réseau ACTIV (disponibles depuis 2001) et les données d'incidence des IIP provenant des systèmes nationaux de surveillance (couvrant la période 2000 à 2023) ;
- **une représentation détaillée en 27 groupes sérotypiques**, définis et validés en collaboration avec les experts du groupe de travail, permettant une meilleure prise en compte de l'écologie locale des sérotypes, y compris le phénomène du remplacement sérotypique ;
- une prise en compte explicite des **effets directs** (protection individuelle) et des **effets indirects** (réduction du portage et de la transmission), essentiels pour estimer l'impact populationnel des vaccins conjugués ;
- **une modélisation fidèle de l'histoire vaccinale nationale**, intégrant les différents vaccins utilisés successivement et leurs couvertures vaccinales respectives en France ;
- l'intégration conjointe des stratégies pédiatriques et adultes afin d'estimer les effets indirects de la vaccination infantile sur l'incidence des infections invasives chez les personnes âgées, reposant sur des horizons temporels compatibles avec les standards méthodologiques des modélisations utilisées à la HAS (horizons courts à intermédiaires).

La durée de la simulation des IIP courte, à trois ans, a permis d'évaluer les impacts immédiats des stratégies vaccinales, notamment sur les sérotypes vaccinaux. Les horizons intermédiaires, à 5 ans, et longs, à 7 et 10 ans, ont permis d'estimer les effets différés, en particulier la dynamique de remplacement sérotypique, phénomène central dans l'évaluation des vaccins antipneumococciques. Toutefois, comme pour tout modèle dynamique de transmission, les projections à long terme doivent être interprétées avec prudence, en raison de l'évolution imprévisible des sérotypes non vaccinaux, de la possible émergence de sérotypes aujourd'hui minoritaires, et de la complexité des interactions entre pression vaccinale et portage pédiatrique.

Par comparaison, **la majorité des modèles publiés dans la littérature internationale** sont **statiques ou reposent sur des hypothèses simplifiées** concernant la transmission, le remplacement sérotypique et l'écologie locale des sérotypes.

Ces différences méthodologiques expliquent que les projections françaises puissent aboutir à **des conclusions divergentes de celles formulées aux Pays-Bas ou en Allemagne**, en particulier concernant l'impact attendu du passage au VPC20 chez les nourrissons. Les modèles néerlandais et allemand utilisent des structures fondées sur leur propres hypothèses concernant :

- la dynamique de transmission, peu ou pas représentée quand il s'agit d'un modèle statique, comme pour le modèle néerlandais ;
- le remplacement sérotypique, modélisé avec un niveau de granularité plus faible, incluant moins de groupes sérotypiques ou reposant sur des hypothèses de remplacement qui ne prennent pas en compte les dynamiques fines du portage pédiatrique ;
- l'écologie sérotypique locale, très différente : 11A, 15B/C, 23B, et 24F, par exemple, sont beaucoup plus fréquents en France, influençant différemment les projections à moyen et long termes ;

[50] La calibration du modèle utilise les données pré-vaccinales avant 2003 pour estimer les paramètres de transmissibilité et d'invasivité.

– la structure des couvertures vaccinales, nettement plus élevées en France chez les enfants mais plus faibles chez les adultes, ce qui modifie la balance entre protection directe et protection indirecte ;
– la représentation de l'histoire vaccinale, quasi absente des modèles étrangers, alors que le modèle français intègre les phases successives VPC7 → VPC13 → VPC15.

Malgré ces différences méthodologiques, parmi les modèles pédiatriques analysés, **cinq modèles pédiatriques sur les sept analysés concluent en faveur du VPC20, car il offre :**
– une réduction accrue des IIP ;
– une couverture sérotypique significativement plus large ;
– un RDCR acceptable ou favorable dans un contexte 3+1.

A noter qu'une grande majorité de ces études ont été financées par les fabricants de vaccins. Les projections issues des modèles néerlandais ou allemand, plus prudentes en raison de l'impact modeste sur l'incidence pédiatrique, de l'incertitude sur l'immunogénicité et des coûts liés à la dose supplémentaire du schéma 3+1, **concluent que VPC15 reste préférable à court terme. Ces projections peuvent ainsi différer des résultats obtenus en France, en partie du fait de jeux de données et d'hypothèses propres à chaque contexte.** Dans notre analyse, la modélisation s'appuie largement sur des données françaises (couvertures vaccinales, portage pédiatrique, répartition sérotypique et incidence des IIP) tandis que seules les données d'efficacité vaccinale proviennent nécessairement de sources internationales.

Parmi les six modèles évaluant des stratégies vaccinales chez l'adulte, quatre concluent à une meilleure performance du VPC21 chez les personnes âgées de 65 ans et plus, principalement en lien avec l'élargissement de la couverture sérotypique, tandis que deux modèles aboutissent à des performances comparables entre le VPC20 et le VPC21 dans les analyses coût-utilité, selon les hypothèses retenues d'incidence des sérotypes. Par ailleurs, **les six modèles intégrant conjointement des stratégies pédiatriques et adultes mettent en évidence que l'introduction du VPC20 en vaccination infantile génère des effets indirects substantiels chez l'adulte et améliore l'impact global des stratégies vaccinales.** Ces conclusions sont également retrouvées dans la modélisation britannique récente de Keeling *et al.* (2026), qui, malgré un cadre décisionnel distinct (schéma pédiatrique 1+1 et évaluation économique fondée sur des seuils de disposition à payer 51), met en évidence un bénéfice populationnel du VPC20 à moyen et long termes, lié à la réduction du portage et de la transmission communautaire (198). Ces résultats confirment le rôle central du portage pédiatrique dans la dynamique de transmission des infections à pneumocoques et soulignent qu'un schéma vaccinal pédiatrique performant constitue un déterminant majeur de l'efficience des stratégies chez l'adulte, qu'elles reposent sur le VPC20 ou le VPC21. Toutefois, les conclusions des modèles apparaissent fortement dépendantes des hypothèses de circulation future des sérotypes, qui sont incertaines, ainsi que de la durée de la simulation des IIP considérée. Elles soulèvent également des enjeux d'arbitrage entre **l'optimisation de la stratégie pédiatrique**, principal moteur des bénéfices populationnels à moyen terme, et **l'élargissement de la couverture vaccinale chez l'adulte**, dont la pertinence pourrait varier selon les objectifs de protection à court terme et les profils de risque au sein de les populations cibles, notamment chez les personnes âgées.

[51] La disposition à payer (willingness-to-pay, WTP) correspond au montant maximal qu'un décideur collectif (ou la société) est prêt à payer pour obtenir un gain de santé donné ou pour mettre en œuvre une intervention de santé.

7. Éthique

Ce critère a été évalué parallèlement à l'évaluation du bénéfice/risque et des autres critères. Cette évaluation s'est faite selon la grille d'analyse éthique de la HAS (199), en utilisant les **quatre grands principes : l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance, et la justice.**

Autonomie

L'exercice d'un choix libre et éclairé en matière de vaccination suppose un accès effectif à l'information, à la prescription et aux services de santé. **Les inégalités sociales, territoriales et l'isolement** (domicile, institution) peuvent limiter cette autonomie, notamment chez les adultes à risque et les personnes âgées.

La précarité territoriale peut influencer l'accès et l'adhésion à la vaccination pneumococcique :

- Zones rurales ou isolées avec peu de centres de santé ;
- Quartiers urbains ou territoires défavorisés où l'offre médicale est limitée ;
- Problèmes de distance pour accéder aux services de vaccination.

Les inégalités sociales peuvent contribuer à l'augmentation du risque aux infections à pneumocoques par les mécanismes suivants :

- D'un accès restreint à la vaccination : couverture vaccinale insuffisante liée à des obstacles économiques, territoriaux ou organisationnels ;
- De conditions de vie défavorables : exposition accrue à la promiscuité, à l'insalubrité ou à l'instabilité du logement, favorisant la transmission bactérienne ;
- D'une fréquence accrue d'autres facteurs de risque : comorbidités plus fréquentes (maladies chroniques, addictions), retards de recours aux soins, et expositions environnementales aggravantes ;
- **Les déterminants sociaux**, comme l'accès à l'information et aux services, peuvent influencer les comportements en matière de vaccination contre le pneumocoque chez les adultes à risque, y compris les parents (200). De même, chez les enfants, il a été rapporté que l'asthme touche de manière disproportionnée les enfants issus de milieux socio-économiques défavorisés. Ces enfants souvent finissent par être hospitalisés pour un état asthmatique secondaire à des infections virales, et certains peuvent développer une pneumonie bactérienne superposée, susceptible d'entraîner des complications graves[52] ;
- En outre, le fait de vivre **en isolement** à domicile ou en institution (EHPAD/établissements de soins) a été rapporté comme étant systématiquement associé à une couverture vaccinale plus faible, comme le soulignent en 2016 les rapports de l'HCSP (201) et en 2025 de l'Académie nationale de médecine (39).

Bienfaisance

La vaccination pneumococcique vise à prévenir les infections invasives, leurs complications et la mortalité associée. La priorisation des nourrissons, des personnes à risque et des sujets âgés repose sur des données robustes de morbi-mortalité et inclut des bénéfices collectifs, notamment l'immunité de groupe. Le profil de tolérance et de sécurité des vaccins VPC20 et VPC21 est satisfaisant et comparable à celui des autres vaccins antipneumococciques recommandés en population générale.

Non-malfaisance

Les recommandations reposent sur une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Toutefois, les obstacles d'accès à la vaccination peuvent exposer certaines populations à un risque évitable d'infection, constituant une perte de chance sanitaire.

[52] Philadelphia Immunization Program | Pneumococcal Vaccination for Asthmatic Pediatric Patients

Justice

Le principe d'équité implique de réduire les disparités d'accès liées aux déterminants sociaux et territoriaux. Dans la stratégie vaccinale pneumococcique la stratification par âge et niveau de risque demeure néanmoins une priorisation transparente et régulièrement réévaluée au sein de la HAS. En termes de priorités de santé publique et équité d'accès, **la distinction actuelle entre obligation pédiatrique** (VPC13/15 dès 2 mois) **et recommandations ciblées** par niveau de risque ou par âge chez l'adulte pourrait illustrer la tension entre protection des plus vulnérables et risques d'inégalités d'accès (information, prescription, remboursement), par exemple, pour les adultes âgés vivant seuls ou précaires ou sans médecin traitant. Pour la population générale **la stratification par âge et par facteurs de risque** (nourrissons, sujets à risque, ≥ 65 ans), justifiée par des données de morbi-mortalité, **semble être une priorisation éthiquement équilibrée,** étant transparente et régulièrement réévaluée (86)**.** D'ailleurs, la vaccination conjugée des nourrissons a démontré des effets d'immunité de groupe chez l'adulte (baisse des IIP à sérotypes vaccinaux), un argument de **solidarité intergénérationnelle** mis en avant pour la protection indirecte les plus âgés et fragiles.

L'introduction des vaccins conjugués chez l'enfant et l'adulte repose avant tout sur des **impératifs éthiques**, visant à garantir des interventions efficaces pour prévenir les décès et les séquelles graves. Les analyses de coût-efficacité ont servi à étayer cette approche, sans toutefois constituer le fondement de la recommandation.

La consultation d'un groupe d'experts pour les recommandations chez **les enfants à risque d'IP** a répondu au principe de justice et d'équité d'accès, pour justifier un accès effectif aux vaccins pneumococciques pour les populations particulières, même en présence de données cliniques limitées, considérant la gravité potentielle des infections et la plausibilité du bénéfice, comparable au vaccin VPC13, qui soutiennent **une approche de précaution raisonnée afin d'éviter une perte de chance**.

> La stratégie vaccinale pneumococcique repose sur les principes de bienfaisance et de non-malfaisance, fondés sur un **rapport bénéfice/risque favorable** et des données solides de sécurité des deux vaccins VPC20 et VPC21. L'impact sur les inégalités en santé est considéré comme variable, en raison d'effets différenciés selon les déterminants sociaux et les sous-populations, notamment liés à des disparités d'accès à la vaccination, selon et à des écarts de couverture vaccinale entre groupes d'âge et situations socio-économiques.

8. Faisabilité

Le vaccin VPC20 est intégré dans la stratégie vaccinale en France depuis 2023, tandis que le vaccin VPC21 a été intégré depuis 2025.

L'impact sur le calendrier vaccinal et les systèmes de santé a été considéré. La mise en œuvre de la vaccination pneumococcique avec des vaccins à plus haute valence, notamment les vaccins VPC20 et VPC21, repose sur des **schémas vaccinaux clairement définis et relativement simples à intégrer dans les pratiques cliniques existantes** (avec les vaccins VPC13 et VPC15 chez la population pédiatrique) :

- **Chez les nourrissons**, la primovaccination et les rappels s'intègrent dans le calendrier pédiatrique déjà en place. Cela devrait faciliter l'intégration **d'une dose supplémentaire dans le schéma 3+1** pour VPC20, par rapport au schéma 2+1 actuellement utilisé pour les vaccins VPC13 ou VPC15 :
  - 1re dose de primovaccination à 2 mois ;
  - 2e dose de primovaccination à 4 mois ;
  - Avec une dose de rappel à l'âge de 11 mois ;
  - Administrées en même temps que les autres vaccins pédiatriques obligatoires, et Injectées sur des sites différents.
- **Chez les enfants et les adolescents** des schémas vaccinaux ne changent pas avec VPC20. Pour les enfants à risque d'IIP, à partir de 2 ans, le schéma séquentiel d'un vaccin conjugué plus VPP23 devrait être replacé par un schéma à dose unique de VPC20, qui devrait être recommandé de manière préférentielle chez tous les enfants à risque, quel que soit l'âge ;
- **Chez les adultes**, un schéma à dose unique de VPC20 ou VPC21, au même titre, est recommandé pour les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que pour les personnes à risque, ce qui facilite la planification logistique par rapport aux schémas plus complexes qui étaient en place auparavant pour les personnes à risque (schéma séquentielle d'un vaccin conjugué plus VPP23) ;
- **L'harmonisation de la stratégie entre enfants et adultes à risque facilitera également l'adhésion des professionnels de santé et des patients**.

À noter que le calendrier vaccinal peut être harmonisé avec les autres vaccinations recommandées chez les enfants (vaccins pédiatriques de routine) et chez les adultes, notamment la grippe et la vaccination contre la COVID-19 chez les plus de 65 ans, comme démontré par les essais cliniques de co-administration avec VPC20 et VPC21.

L'intégration de ces nouveaux vaccins dans les programmes existants nécessitera une coordination entre médecins, pharmaciens et infirmiers, ainsi qu'une formation adaptée aux nouveaux schémas, notamment pour le VPC20, et une communication ciblée auprès des publics concernés afin de garantir une couverture optimale. Dans le cadre du schéma 3+1 du VPC20, il n'y a aucun impact supplémentaire sur la charge logistique des familles, le calendrier vaccinal prévoyant déjà des consultations mensuelles aux âges de 2, 3, 4, 5 et 6 mois, permettant ainsi l'administration du vaccin sans visite additionnelle.

La capacité des systèmes de surveillance épidémiologique et de pharmacovigilance en France, bien établis, permettra de suivre l'adhésion à l'intervention, la couverture vaccinale et les effets indésirables en vie réelle, fournissant des données fiables pour ajuster les stratégies.

Sur le plan de la **logistique et stockage**, les vaccins VPC20 et VPC21 sont présentés en seringues préremplies et sont administrés par voie intramusculaire ; ils doivent être conservés selon les recommandations du fabricant (généralement entre 2 °C et 8 °C), ce qui est compatible avec les chaînes du froid vaccinal classiques en ville, centres de santé et pharmacies, sans exigences additionnelles

lourdes de stockage froid spécifique. **L'approvisionnement en vaccins** de haute valence doit être assuré via des accords et commandes anticipées Si le VPC20, actuellement recommandé chez les adultes à risque et les adultes âgés de 65 ans et plus, venait à remplacer le VPC13 et le VPC15 dans la population pédiatrique soumise à une obligation vaccinale, les volumes requis seraient significativement plus importants.

Pour rappel, d'un point de vue juridique et réglementaire, **la vaccination contre le pneumocoque est obligatoire chez les nourrissons depuis 2018 et recommandée chez les adultes cibles**, avec une base légale définie par le Code de la santé publique pour les obligations vaccinales et des recommandations pour les vaccinations non obligatoires.

9. Acceptabilité du projet de recommandation par les parties prenantes

La HAS a souhaité recueillir les avis des principaux acteurs de la vaccination sur ce projet de recommandation vaccinale.

L'objectif était notamment :

- d'obtenir des propositions et des éléments nouveaux pour enrichir, compléter et finaliser le travail proposé à la consultation ;
- de s'assurer de la lisibilité, de l'acceptabilité et de l'applicabilité du projet de recommandation ;
- de confronter les réflexions des experts de la HAS aux opinions et aux pratiques des associations de patients, d'usagers ou de professionnels.

9.1. Consultation publique

Dans le cadre de la révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques, la HAS a mené une consultation publique en ligne d'une durée de 19 jours afin de recueillir les observations des parties prenantes. Un questionnaire structuré a permis aux répondants de se prononcer sur trois recommandations provisoires, ciblant les nourrissons, les enfants à risque et les adultes.

Méthodologie et participation

- **Format** : Pour chaque population cible, le questionnaire comportait une question d'évaluation du niveau d'accord (échelle de 1 à 10) et un champ de commentaire libre (4 000 caractères) ;
- **Questions posées** : Évaluation de l'accord sur l'utilisation préférentielle du VPC20 chez les nourrissons, du VPC20 chez les enfants/adolescents à risque, et du VPC21 chez les adultes (18 à 64 ans à risque et 65 ans et plus) ;
- **Contributeurs** : 35 contributions recevables ont été analysées, émanant d'un panel diversifié (sociétés savantes, professionnels de santé, syndicats, associations de patients et d'usagers, institutions publiques). Parmi eux, 31 contributeurs ont accepté la publication de leurs observations.

La distribution des niveaux d'accord aux recommandations vaccinales est présente (Tableau 26). Les contributions sont reprises intégralement dans un document annexe.

Tableau 26. Niveaux d'accord aux recommandations des 35 organismes contributeurs, par population cible.

Population	Médiane [IQR]	Moyenne ± Écart-type
Nourrissons	9 [8 ; 10]	7,9 ± 3,4
Enfants à risque	9 [6 ; 10]	7,3 ± 3,6
Adultes	9,5 [7,5 ; 10]	8,0 ± 2,9

9.1.1. Recommandation relative à l'utilisation du VPC20 chez le nourrisson

Arguments favorables : Parmi les 31 répondants, **23 (74 %) ont exprimé un avis favorable à la recommandation**, 7 (23 %) ont formulé des réserves et 1 (3 %) ne s'est pas prononcé.

Arguments favorables :

Pour cette population l'argument principal est l'élargissement de la couverture sérotypique, jugé cohérent avec l'épidémiologie actuelle.

Les répondants anticipent un impact positif en santé publique via la réduction de la charge de morbidité. De plus, la substitution des VPC13 et VPC15 par le VPC20 est perçue comme une simplification stratégique.

L'acceptabilité et la compatibilité du schéma avec les consultations obligatoires ont également été mentionnées.

Réserves :

Les réserves portent sur des incertitudes liées au niveau de preuve, à l'impact épidémiologique à long terme, à l'efficacité globale des stratégies d'obligation vaccinale pédiatrique proposées et à l'allocation des ressources publiques.

Points d'amélioration pour les recommandations provisoires :

Certains répondants soulignent le besoin de données en vie réelle pour consolider l'évaluation des bénéfices cliniques dans la durée. Par ailleurs, trois contributeurs suggèrent de simplifier le schéma vaccinal envisagé (3+1 doses) vers un schéma 2+1 (à 3, 5 et 11 à 12 mois) pour s'aligner sur les pratiques internationales.

9.1.2. Recommandation relative à l'utilisation du VPC20 chez l'enfant et l'adolescent à risque

Parmi les 31 répondants, **21 (68 %) ont exprimé un avis favorable à la recommandation**, 7 (22 %) ont formulé des réserves et 3 (10 %) ne se sont pas prononcés.

Arguments favorables :

La recommandation recueille un large soutien motivé par la nécessité de renforcer la protection de cette population particulièrement vulnérable aux formes sévères. L'élargissement de la couverture sérotypique est considéré comme un levier majeur.

Les contributeurs saluent également la simplification de la stratégie vaccinale, incluant l'abandon du VPP23 et la possibilité d'une interchangeabilité entre vaccins, facilitant ainsi le rattrapage et la lisibilité des recommandations.

Réserves :

Aucune opposition structurelle majeure n'a été relevée. Parmi les répondants ayant exprimé des réserves, certains doutes subsistent concernant le niveau de preuve pour ces populations particulières, l'impact épidémiologique à long terme et l'efficacité globale.

Points d'amélioration pour les recommandations provisoires :

L'obtention récente d'AMM pédiatrique pour le VPC21 (26 mars 2026) (202) a conduit quatre répondants à demander des précisions sur l'articulation future entre les vaccines de haute valence selon les profils de risque, sans pour autant rejeter la stratégie actuelle axée sur le VPC20.

9.1.3. Recommandation relative à l'utilisation préférentielle du VPC21 chez l'adulte

Parmi les 31 répondants, **23 (74 %) ont exprimé un avis favorable à la recommandation**, 5 (16 %) ont formulé des réserves et 3 (10 %) ne se sont pas prononcés.

Arguments favorables :

La recommandation recueille un large soutien motivé par l'adéquation entre la couverture sérotypique du VPC21 et l'épidémiologie des sérotypes majoritairement impliqués chez l'adulte en France est l'argument central. Cet élargissement est jugé essentiel pour protéger les populations âgées ou à risque et réduire la charge des infections à pneumocoques, y compris les pneumonies à pneumocoque.

Réserves :

Aucune opposition structurelle majeure n'a été relevée. Les seules réserves concernent l'impact épidémiologique à long terme, à l'efficacité des stratégies de vaccination proposées et le coût pour les ressources publiques.

Points d'amélioration pour les recommandations provisoires :

Les répondants ont insisté sur les leviers opérationnels : l'efficacité de cette stratégie dans la vie réelle dépendra fondamentalement du taux de couverture vaccinale atteint, ce qui exigera une mobilisation accrue des professionnels de santé et un accès facilité à la vaccination.

9.2. Discussion

La majorité des répondants s'est montrée favorable aux recommandations proposées pour les trois populations. L'élargissement de la couverture sérotypique apparaît comme l'argument central. Bien que l'absence de données d'efficacité clinique directe ait été relevée, cette approche reste validée par les standards internationaux (notamment de l'OMS) reposant sur des critères immunologiques. Les modélisations historiques post-VPC7 confortent l'anticipation d'une prévention significative des événements graves.

Les parties prenantes soulignent toutefois plusieurs nécessités pour pérenniser ces stratégies :

- **Consolider les données disponibles en vie réelle**, notamment sur la co-administration avec d'autres vaccins (grippe, COVID-19, VRS, zona, dTcaP) chez les personnes âgées, ainsi que sur la durée de protection et la pertinence de la couverture sérotypique ;
- **Clarifier l'articulation entre le VPC20 et le VPC21** pour faciliter l'appropriation du calendrier vaccinal par les professionnels et les populations à risque.

> En conclusion, en dépit d'attentes légitimes concernant le suivi post-implémentation et la clarté organisationnelle, la forte adhésion des répondants et la cohérence des arguments cliniques et épidémiologiques valident la pertinence des recommandations proposées par la HAS.

10. Résumé des données probantes

Cette section présente le résumé des données probantes utilisées dans le cadre de la recommandation. Ces données sont organisées dans des tableaux qui rapportent les preuves scientifiques, les questions relatives à chacun des critères et les jugements émis, qui ont permis l'évaluation de l'intervention et le passage à la décision. Pour chacun des sept critères, des tableaux d'évaluation ont été utilisés, dérivés et adaptés des recommandations méthodologiques conformes aux directives de l'OMS du 2022[53].

10.1. Critère 1 : La problématique de santé

Questions sur les critères et jugements du SESPEV/GT	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
Le problème est-il une priorité de santé publique ? **x Oui** ○ **Probablement oui** ○ **Probablement non** ○ **Non** ○ **Variable** ○ **Ne sait pas**	– **Epidémiologie** – **Incidence en hausse des infections invasives à pneumocoques (IIP) en France** : i) surtout les nourrissons < 1 an et les adultes ≥ 65 ans, ii) augmente avec l'âge. – **Le pneumocoque demeure la première cause de pneumonies aiguës communautaires et de méningites bactériennes** en France. – Depuis 2024, **le pneumocoque constitue le deuxième agent pathogène le plus fréquemment identifié en réanimation pédiatrique,** après *Bordetella pertussis.* – **L'introduction des vaccins VPC20 et VPC21 permettrait d'augmenter significativement la protection**, couvrant jusqu'à 91,0 % des sérotypes chez l'adulte pour le VPC21. – **Caractéristiques de la maladie** – **La létalité hospitalière importante** (10 % à 30 %) et est particulièrement élevée chez les personnes âgées et les individus ayant des comorbidités. – **Les IIP entraînent des séquelles lourdes** (neurologiques chez l'enfant, perte d'autonomie chez les les personnes âgées) et un impact hospitalier important.	– **La simplification du schéma vaccinal chez l'adulte** (dose unique de VPC20 ou VPC21) en vigueur vise à améliorer la lisibilité et l'adhésion face à des inégalités d'accès. – **Un fort contraste subsiste entre la couverture vaccinale** pédiatrique, qui dépasse 90 % chez les nourrissons, et celle des adultes à risque, qui plafonne entre 10 et 20 %. Aucune donnée de couverture vaccinale n'est actuellement disponible pour les personnes âgées ≥ 65 ans depuis la mise en place des nouvelles recommandations. – **La France s'appuie sur des systèmes de surveillance structurés** pour suivre précisément l'évolution des sérotypes et l'impact réel des politiques de vaccination.

[53] World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance on an adapted evidence to recommendation process for National Immunization Technical Advisory Groups. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/a93402a2-fb21-4dd4-be8d-fe1622480d49/content

	– **L'émergence de sérotypes non couverts par les anciens vaccins**, due au phénomène de remplacement, rend nécessaire l'élargissement de la couverture sérotypique – **Plusieurs des sérotypes émergents inclus dans le VPC20** sont associés à des IIP observées en réanimation pédiatrique. – **Utilisation et coûts des soins de santé** – **Le coût annuel de ces infections dépasse le milliard d'euros en France**, dont plus de la moitié est imputable à la prise en charge des adultes de 65 ans et plus. – **Mesures alternatives de préventions et de contrôle** – La vaccination demeure la mesure préventive la plus efficace. – D'autres mesures moins efficaces comprennent : – **Des mesures préventives générales impliquant l'application rigoureuse de l'hygiène respiratoire** (exemple, masque chirurgical en cas de symptômes, éviter les contacts rapprochés en cas d'infection) **et des mains**, associées à la réduction des expositions nocives telles que le tabagisme ; – **La surveillance clinique, l'isolement des personnes vulnérables dans divers contextes** et la prophylaxie antibiotique ciblée pour des situations spécifiques à haut risque.	– **Les considérations régionales et internationales** n'ont pas été retenues pour la coverture sérotypique des deux vaccins, compte tenu de la forte hétérogénéité de la distribution des sérotypes selon les régions et les pays.

10.2. Critère 2 : Les bénéfices et les risques de l'intervention

Questions sur les critères et jugements du SESPEV/GT	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
Bénéfices de la vaccination **Les effets bénéfiques attendus sont-ils importants ?** ○ **Minimaux** ○ **Faibles**	***Efficacité clinique*** Il y a aucune donnée. ***Efficacité en vie réelle*** – **Population pédiatrique** Il y a aucune donnée	– **En l'absence de données directes pour le VPC20**, les recommandations sont extrapolées à partir des résultats d'immunogénicité significatifs observés avec les vaccins VPC13 et VPC15 chez les populations à haut risque.

○ **Modérés** **x Larges** ○ **Variable** ○ **Ne sait pas**	– **Population adulte** – **L'efficacité en vie réelle du VPC20 chez les plus de 65 ans est estimée à 25,6 % contre les infections invasives** et à 15,2 % contre les pneumonies toutes causes. *Immunogénicité* – **Population pédiatrique** – **Nourrisson : de 6 semaines à moins de 15 mois** • **Le schéma vaccinal 3+1 (quatre doses) du VPC20 induit une réponse immunitaire non inférieure à celle du VPC13 pour les 13 sérotypes courants et une réponse immunitaire non inférieure aux 7 sérotypes supplémentaires par rapport à la réponse immunitaire la plus faible du VPC13 aux 13 sérotypes communs après la dose de rappel.** • **Les résultats du schéma 2+1 sont jugés moins favorables**, bien qu'une analyse suggère une meilleure immunogénicité avec un calendrier à 3 et 5 mois (plutôt que à 2 et 4 mois). – **Nourrisson : de 12 à 23 mois** • **L'administration du VPC20 chez les nourrissons de 12 à 23 mois induit une réponse immunitaire robuste**, qu'ils aient été préalablement vaccinés avec le VPC13 ou non. – **Enfant et adolescent : de 15 mois à moins de 18 ans** • **L'administration d'une dose de rattrapage de VPC20 chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans induit une réponse immunitaire robuste.** – **Population adulte** – **Les vaccins VPC20 et VPC21 induisent une réponse immunitaire robuste et peuvent être co-administrés avec les vaccins contre la grippe ou la COVID-19, à condition d'utiliser des sites d'injection distincts.** – ***Durée de protection*** – **La durée de protection reste inconnue pour les deux vaccins.** Aucun corrélat immunologique validé ne permet d'estimer la protection à long terme :

	• **VPC20 : Chez l'enfant**, extrapolations possibles pour les sérotypes communs à VPC13 (persistance des anticorps IgG variable entre 1 an et 10 ans). **Chez l'adulte**, les données de persistance des IgG ne dépassant pas 12 mois. • **VPC21 :** La durée de protection n'est pas établie. – À ce jour, la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la dose unique n'ont pas été établies. **La modélisation épidémiologique** a permis d'estimer l'impact des différentes stratégies vaccinales sur l'incidence des IIP, par âge et à moyen et long terme, en France. – **Pour la population générale, à un HT 5 ans, le scénario le plus favorable est celui combinant VPC20 préférentiel chez l'enfant et VPC21 préférentiel chez l'adulte**, permettant la plus forte réduction cumulée des cas d'IIP dans le temps ; – **Chez les nourrissons**, le passage au VPC20 est systématiquement le scénario le plus efficace, indépendamment de l'évolution de la couverture vaccinale adulte ; – **Chez les adultes de 65 ans et plus**, le passage au VPC21 présente les meilleurs résultats chez l'adulte, quel que soit le scénario vaccinal pédiatrique ; Parmi les facteurs influençant l'interprétation des résultats : – **Remplacement sérotypique** difficile à anticiper, après l'introduction du VPC20 chez l'enfant, en raison d'une forte variabilité des projections à long terme (de 7 à 10 ans) ; – **Scénario théorique « 50 % VPC15 / 50 % VPC20 chez l'enfant »** est peu réaliste en vue des comportements prescripteurs observés ; – L'augmentation de la **couverture vaccinale adulte** (jusqu'à 75 % ou 90 %) accroît les gains sanitaires attendus, sans modifier la hiérarchie des stratégies.	
Risques de la vaccination **Les effets indésirables prévus sont-ils faibles ?** ○ **Minimaux** **x Faibles** ○ **Modérés** ○ **Larges** ○ **Variable** ○ **Ne sait pas**	– **Événements indésirables individuels** **Population pédiatrique** – **Nourrisson : de 6 semaines à moins de 15 mois** • **Le profil de tolérance et de sécurité du VPC20 est comparable à celui du VPC13**, quel que soit le schéma d'administration (3 ou 4 doses) ou la co-administration avec d'autres vaccins. – **Nourrisson : de 12 à 23 mois** • Le profil de sécurité et de tolérance du VPC20, administré en rappel ou en rattrapage, est similaire à celui du VPC13. – **Enfant et adolescent : de 15 mois à moins de 18 ans**	– **Variations par sous-groupes** – **Par âge et facteurs de risque / comorbidités** – **Nourrissons, enfants, adolescents** : Aucun risque accru d'événements indésirables lié à la maturité du système immunitaire ou à des pathologies sous-jacentes, notamment la drépanocytose, n'a été identifié selon les données disponibles avec le VPC13, ou n'a pu être évalué faute d'études spécifiques pour le VPC20. – **Adultes 18 à 64 ans** : Aucun risque accrue d'EI liée aux comorbidités, au VIH, ou après greffe de cellules souches hématopoïétiques.

	• Le profil de sécurité et de tolérance d'une dose de rattrapage de VPC20 est comparable à celui du VPC13 chez les enfants et adolescents. – **Populations particulières** – Le profil de sécurité du VPC20 chez les **nourrissons prématurés tardifs** (34 à < 37 SA) est comparable à celui du VPC13. – Il n'existe actuellement aucune donnée spécifique concernant la sécurité du VPC20 pour les enfants et adolescents présentant des facteurs de risque d'IIP. – **Population adulte** – **Aucun signal de sécurité ou problème cliniquement pertinent n'a été identifié pour les vaccins VPC20 et VPC21 selon les dernières données de pharmacovigilance** (PSUR janvier 2026) – ***Risques populationnels*** – **Remplacement de sérotype** **Une hypothèse d'augmentation de l'incidence d'IIP causée par des sérotypes non inclus** dans les vaccins recommandés est à considérer. – **Effet de cohorte d'âge** Impact vaccinal et la charge de morbidité peuvent varier selon l'âge, où l'impact varie en fonction des **niveaux de couverture vaccinale, d'exposition et de contacts et d'immunité des différentes générations**. – **Conséquences indirectes** **Vigilance continue des modifications possibles** du portage, de l'immunité collective et de la circulation des sérotypes (réseau de surveillance).	– **Adultes ≥65 ans** : ne présentent pas de taux d'EI plus élevés que ceux observés chez les adultes plus jeunes (50–64 ans).
Équilibre entre les bénéfices et les risques **x Favorise la vaccination** **○ Favorise l'alternative** **○ Favorise les deux** **○ Ne favorise ni l'un ni l'autre**	– **Le VPC20 induit une réponse immunitaire robuste** et couvre largement les sérotypes circulants chez les nourrissons, enfants, adolescents et adultes ; – **Le VPC21 induit une réponse immunitaire robuste** et offrant potentiellement une protection plus étendue contre les sérotypes adultes ; – **Le suivi de pharmacovigilance confirme un profil de tolérance conforme aux essais cliniques**, sans identification de signal de sécurité majeur.	

○ **Peu clair**		
Quelle est la certitude globale des preuves des bénéfices de la vaccination (efficacité vaccinale, immunogénicité …) ? ○ **Haute** **x Modérée** **x Faible** **x Très faible** ○ **Aucune étude retrouvée** **Quelles est la certitude globale des preuves concernant les risques (sécurité, changements dans la distribution des sérotypes, déplacement de l'âge de la maladie …)** **x Haute** ○ **Modérée** ○ **Faible** ○ **Très faible** ○ **Aucune étude retrouvée**	La certitude globale des preuves des **bénéfices** de la vaccination a été estimée différents selon les groupes d'âge, comme suit : – **Population pédiatrique** – **La certitude des preuves d'efficacité vaccinale est jugée modérée chez les moins de 2 ans, mais faible à très faible chez les 2-18 ans**, faute d'études sur les critères cliniques directes, d'études randomisées et de cohortes suffisantes. Aucune donnée n'est disponible pour **les enfants à risque**. – Si la sécurité du schéma 3+1 est solidement établie (certitude haute), les données immunogéniques et les modèles prédictifs invitent à une vigilance sur l'efficacité des schémas adaptés (2+1). – **Population adulte** – **Les bénéfices du VPC20 et du VPC21 chez l'adulte reposent sur une certitude des preuves modérée**, fondé sur les données issues des études cliniques et de la vie réelle dans les populations cibles. **Le VPC21** cible des sérotypes plus fréquents chez les adultes que ceux couverts uniquement par le VPC20. La certitude globale des preuves des **risques** de la vaccination a été estimée différents selon les indicateurs, comme suit : – **Sécurité de la vaccination** – **Certitude élevée en population générale**, soutenue par les données cliniques disponibles jusqu'à 1 mois et 6 mois après la vaccination, qui montrent un profil de tolérance favorable sans signaux de sécurité majeurs, et par les données de pharmacovigilance post-commercialisation. **Effets populationnels indirects** – **Certitude faible à très faible**. Les analyses indiquant des incertitudes persistantes concernant le **remplacement de sérotypes**, les effets potentiels sur **l'âge de survenue de la maladie** et **l'impact spécifique sur les groupes vulnérables**, en raison d'un manque de données post-introduction et de suivi à long terme.	– La certitude globale des preuves des bénéfices de la vaccination est estimée modérée pour les effets sur la dynamique des sérotypes (ce qui dépend des modélisations publiées et des données encore limitées dans la vie réelle).

10.3. Critère 3 : Les valeurs et préférences de la population cible

Questions sur les critères et jugements du SESPEV/GT	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
Est-ce que du point de vue de la population cible les effets bénéfiques sont importants par rapport aux effets indésirables ? **○ Oui** **x Probablement oui** **○ Probablement non** **○ Non** **○ Variable** **○ Ne sait pas** **Quel est le degré de certitude de l'importance relative des effets bénéfiques et indésirables ?** **○ Importante incertitude ou variabilité** **○ Incertitude ou variabilité possiblement importante** **x Probablement aucune incertitude ou variabilité importante** **○ Pas d'incertitude ou de variabilité importante**	**Les bénéfices attendus du VPC20 sont jugés supérieurs aux risques potentiels** pour l'ensemble des populations cibles, malgré des disparités dans les niveaux de certitude. – **Acceptabilité** – **Population pédiatrique** • **Une forte adhésion de principe à l'élargissement de la protection** : Une enquête menée auprès d'environ 2 500 adultes montre que les parents et les professionnels de santé acceptent l'idée d'un schéma renforcé ou de doses additionnelles si le bénéfice clinique en termes de sérotypes est démontré, bien que le niveau de preuve de cette étude reste limité. • **Des réserves logistiques chez les prescripteurs** : À l'inverse, l'évaluation des pratiques de terrain nuance ce constat. Une enquête (Egora) menée auprès de 250 médecins généralistes souligne que ces derniers craignent qu'une dose supplémentaire (schéma 3+1) ne fragilise l'adhésion des familles sur le long terme et ne nuise à la complétion vaccinale – **Population adulte** • **L'acceptation du vaccin chez l'adulte dépend fortement de la recommandation du médecin traitant et de la simplification du schéma vaccinal mise en place depuis 2023.** – **Hésitation vaccinale** • Aucune donnée identifiée. – **Connaissance, attitude et pratique** – **Population adulte** • La faible couverture vaccinale chez les adultes s'expliquerait par un manque d'information, avec seulement 29 % des les personnes âgées connaissant l'existence du vaccin pneumococcique. – **Couverture vaccinale** – **Population pédiatrique**	– Aucune opinion minoritaire a été identifiée.

○ **Aucun résultat indésirable connu**	– **La vaccination pédiatrique bénéficie d'une très forte adhésion (couverture > 90 %** depuis l'a mise en place de l'obligation vaccinale**),** illustrant l'importance accordée par les parents à la prévention des formes graves et des séquelles. – **Valeur que la population attribue à l'immunité de groupe** Aucune donnée identifiée.	

10.4. Critère 4 : Utilisation et coûts des soins de santé

Questions sur les critères et jugements du SESPEV/GT	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
Les ressources requises sont-elles faibles ? **x Non** **○ Incertain** **○ Oui** **○ Variable** **○ Ne sait pas** **L'intervention constitue-t-elle une utilisation raisonnable et efficace des ressources ?**	La modélisation épidémiologique et les analyses économiques associées ont permis d'estimer l'impact sanitaire et économique des IIP en France, du point de vue du système de santé. Chaque stratégie vaccinale a été comparée au scénario de référence, correspondant à la stratégie vaccinale actuelle (chez l'enfant : 25 % VPC13 et 75 % VPC15 ; chez l'adulte : 50 % VPC20 et 50 % VPC21). La durée de la simulation des IIP retenue pour l'analyse principale est de cinq ans. – Les IIP entraînent une charge hospitalière élevée, avec **17 426 hospitalisations projetées par le modèle sur 5 ans**, des séjours longs et de nombreuses admissions à des unités spécialisées ou de soins intensifs, particulièrement chez les ≥65 ans. Ce qui correspond à **un coût estimé de 93,3 millions d'euros sur 5 ans dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle** ; – **Les séquelles post-aiguës concernent 3 198 patients sur 5 ans** dans le scénario de référence, soit près d'un quart des cas ; hospitalisés, et génèrent un **coût estimé de 70 millions d'euros lié à leur prise en charge sur 5 ans dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle** ; – Les IIP entraînent une mortalité élevée, avec **2 799 décès sur 5 ans, avec une perte moyenne estimée à 42 415 d'années de vie et à 54 411 QALY chez les survivants** ; – **Considérant que la dose du VPC20 est plus coûteuse et que, chez le nourrisson, la vaccination avec ce vaccin nécessite une dose supplémentaire, le passage au VPC20 a un impact économique majeur** : l'impact budgétaire additionnel estimé entre 120,5 (12 % en plus*) et 233,8 (24 % en plus*) millions d'euros sur 5 ans, qu'il s'agisse d'un passage partiel ou complet ;	**Eléments à prendre en compte dans l'interprétation des résultats présentés :** – L'analyse économique s'appuie directement sur les **projections du modèle épidémiologique**. Les limites de ce dernier concernant le remplacement sérotypique et les projections à long terme s'appliquent également dans l'analyse économique – **Un passage au VPC20 en schéma 2+1 n'est pas envisagé en France** car il n'a pas été autorisé par l'EMA : les essais cliniques montrent des réponses immunitaires insuffisantes et un non-respect des critères de non-infériorité, laissant une fenêtre de vulnérabilité lors de la période de plus fort risque chez les nourrissons.

	– ***Le coût du scénario vaccinal actuel est estimé à 970,5 millions d'euros pour les doses de vaccin ;** – Le passage complet au VPC15 chez l'enfant et au VPC21 chez l'adulte apparait dominant, **c'est-à-dire à la fois plus efficace et moins coûteuse que le scénario vaccinal actuel,** conduisant en moyenne à un gain de 2 476 QALY et à une économie de 17,2 millions d'euros par rapport au scénario de référence ; – **Tous les scénarios impliquant VPC20 chez l'enfant font l'hypothèse de quatre doses, par opposition aux autres vaccins pour lesquels le schéma comporte trois doses. Ces stratégies de vaccination par VPC20 chez l'enfant ont donc un surcoût important associé au schéma qui explique le RDCR très élevé pour un passage partiel au VPC20 par rapport au passage complet au VPC15 ;** – **L'évaluation économique montre que le VPC21 chez l'adulte est efficient, quelle que soit la stratégie pédiatrique retenue, tandis que l'efficience du VPC20 chez l'enfant par rapport au VPC15 dépend du prix du vaccin**.	

10.5. Critère 5 : Éthique

Questions sur les critères et jugements du SESPEV/GT	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
Quel serait l'impact sur les inégalités en matière de santé ? ○ **Augmentation** ○ **Incertain** ○ **Réduit** **x Variable**	**Bienfaisance & non-malfaisance** – La stratégie vaccinale pneumococcique repose sur un rapport bénéfice/risque favorable ; – Les données disponibles montrent une bonne sécurité d'emploi des vaccins VPC20 et VPC21. **Autonomie** – Le respect de l'autonomie nécessite un accès effectif à l'information et à la vaccination ; – Bien que l'incidence ne soit pas directement liée au statut social, des **disparités territoriales et la précarité** créant des inégalités d'accès aux vaccins, notamment chez les adultes isolés. **Justice** – Le principe de justice soutient une priorisation selon l'âge et le niveau de risque. La stratégie vaccinale se concentre sur les risques médicaux et les les personnes	Aucune preuve directe de l'existence d'un risque de discrimination liée à l'accès à la vaccination pneumococcique, ni de barrières différentielles selon le statut socio-économique, le handicap ou l'origine.

	âgées, mais nécessite une réévaluation régulière pour garantir l'équité face aux barrières sociales ; – Des écarts de couverture significatifs sont documentés entre les enfants et les adultes, ainsi qu'en fonction de la présence de comorbidités chez les les personnes âgées. ; – L'extrapolation des bénéfices et des risques des vaccins à plus faible valence déjà administrés aux enfants à risque justifie un accès précoce aux nouvelles valences vaccinales, afin d'éviter une perte de chance thérapeutique, même lorsque les données cliniques spécifiques sont limitées.	

10.6. Critère 6 : Faisabilité

Questions sur les critères et jugements du SESPEV/GT	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
La mise en œuvre de l'intervention est-elle réalisable ? **x Oui** ○ **Probablement oui** ○ **Probablement non** ○ **Non** ○ **Variable** ○ **Ne sait pas**	**Caractéristiques du vaccin** – Deux vaccins VPC20 et VPC21, à haute valence indiqués chez l'adulte. **VPC21 a une couverture sérotypique très différente de VPC20** (10 sérotypes supplémentaires, spécifiquement pertinents chez l'adulte) – Même principe technologique : polysaccharides conjugués à une protéine porteuse ; **VPC20 avec adjuvante, VPC21 aucun adjuvante**. Compatibilité avec chaîne du froid standard (2-8 °C). – **Chez les enfants à risque**, l'élargissement de la couverture sérotypique du VPC20 pourrait permettre de simplifier la vaccination en remplaçant les schémas séquentiels VPC13 (ou VPC15) + VPP23 par l'utilisation d'un seul vaccin. **Impact potentiel que l'introduction du vaccin a sur :** – **Le calendrier vaccinal** – **Population pédiatrique** – Introduction potentielle du schéma 3+1 pour VPC20 chez le nourrisson, **une dose supplémentaire parfaitement compatible avec les consultations obligatoires existantes ;** – **La co-administration** avec les autres vaccins pédiatriques et VPC20 est possible ; – **L'obligation vaccinale** instaurée en 2018 demeure en vigueur et n'est pas modifiée par la présente recommandation.	

- **Le système de santé globale**

– **Population pédiatrique**
– **Le schéma 3+1** augmente considérablement le coût total d'un programme national, et ceci s'applique au programme de santé dans son ensemble.

– **Population adulte**
– **L'administration en dose unique simplifie le parcours vaccinal**. Cependant le prix relatif VPC20 et VPC21 pourrait modifier le coût-efficacité des stratégies, en cas de recommandation preferentielle.

- **Capacité des systèmes de surveillance à fournir des données fiables sur la recommandation vaccinale**

– **Les systèmes français de surveillance** des IIP disposent déjà des capacités nécessaires pour accompagner une recommandation vaccinale incluant VPC20 chez la population pédiatrique et VPC20 ou VPC21 chez l'adulte.

- **Situation actuelle et future de l'approvisionnement**

– Disponibilité immédiate et capacité à assurer l'approvisionnement à long terme.
– **La recommandation préférentielle de VPC20 et la recommandation préférentielle entre VPC20 et VPC21 nécessite** d'anticiper l'augmentation structurelle de la demande.

- **Moyens qu'il faudra mettre en œuvre pour atteindre les populations cibles de la recommandation vaccinale**

– **Afin de réduire des inégalités d'accès** : actions ciblées nécessaires (information, relais pharmaciens, campagnes) pour certaines populations adultes isolées (territorial ou situationnel) ou précaires avec une couverture très faible ;
– **Campagnes spécifiques si la stratégie change chez les nourrissons** avec VPC20 en schéma 3+1, qui doit être accompagnée d'une communication nationale pour expliquer le changement aux professionnels et aux parents.

- **Aucune nouvelle obligation vaccinale n'est instituée dans le cadre de la présente recommandation.**

10.7. Critère 7 : Acceptabilité du projet de recommandation par les parties prenantes

Questions sur les critères et jugements	Résumé des données probantes	Informations supplémentaires
L'intervention est-elle acceptable pour les parties prenantes clés ? **x Oui** ○ **Probablement oui** ○ **Probablement non** ○ **Non** ○ **Variable** ○ **Ne sait pas**	Sur les 35 contributions recevables, 31 contributeurs ont accepté la publication de leur contribution. La majorité des répondants se sont exprimés en faveur des recommandations, en mobilisant un argumentaire globalement convergent. **Nourrissons (VPC20) : 74 % favorables ; 23 % avec réserves ; 3 % sans avis.** – Couverture sérotypique élargie – Cohérence épidémiologique – Impact populationnel attendu : réduction des IIP – Simplification de la stratégie – Acceptabilité / faisabilité du schéma 3+1 **Enfants et adolescents à risque (VPC20) : 68 % favorables ; 22 % avec réserves ; 10 % sans avis.** – Protection renforcée (populations vulnérables) – Sévérité des infections – Couverture sérotypique élargie – Bénéfice vaccinal accru – Simplification (abandon VPP23 et interchangeabilité des vaccins) **Adultes (VPC21) : 74 % favorables ; 16 % avec réserves ; 10 % sans avis.** – Optimisation de la couverture sérotypique – Adéquation à l'épidémiologie adulte en France – Protection des sujets à risque / âgés – Impact populationnel attendu : réduction des formes sévères, y compris les pneumonies Malgré des attentes exprimées quant à la disponibilité de données d'efficacité clinique et de clarification des modalités organisationnelles, la forte adhésion des répondants et la convergence des arguments avancés viennent soutenir la pertinence des recommandations proposées pour l'ensemble des populations ciblées.	Les réserves formulées lors de la consultation publique portaient principalement sur le niveau de preuve soutenant la recommandation, l'incertitude relative à son impact épidémiologique à long terme, son coût pour les finances publiques et l'opportunité d'attendre la disponibilité du VPC21 en complément de VPC20 chez les enfants à risque.

11. Recommandations

Introduction

Afin de renforcer la protection de la population contre les infections à pneumocoques, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est autosaisie pour réévaluer la stratégie vaccinale pneumococcique dans son ensemble. L'objectif est notamment de définir la place des nouveaux vaccins conjugués à plus haute valence dans cette stratégie : i) PREVENAR 20, vaccin pneumococcique conjugué 20-valent, VPC20, chez les nourrissons, les enfants, et les adolescents et ; ii) la place préférentielle entre PREVENAR 20, VPC20, et CAPVAXIVE, vaccin pneumococcique conjugué 21-valent, VPC21, chez les adultes.

À l'occasion de cette révision, la pertinence d'une recommandation de vaccination contre les infections à pneumocoques pour les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage a été évaluée conjointement à la demande du ministère de la santé.

Dans le cadre de cette évaluation, la HAS a fondé son analyse sur une approche systématique, structurée et transparente, appelée « processus de recommandation fondée sur des preuves » (*Evidence-to-Recommendation*), conforme aux directives de l'OMS de 2022[54], et s'est appuyée sur différents éléments selon les sept critères décisionnels :

La problématique de santé

Les données épidémiologiques des infections à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes en France :

- **L'augmentation du nombre de cas d'infections invasives à pneumocoques (IIP) en progression constante** depuis 2015, dépassant en 2024 les niveaux de la période pré-pandémique COVID-19 (2015 à 2019), avec une surreprésentation de ces cas chez les nourrissons de moins d'un an (26 %) et les adultes de plus de 65 ans (entre 18,7 % et 63,7 %), et une incidence non négligeable (entre 1,8 % et 13,9 %) dans la population en âge de travailler, augmentant avec l'âge ;
- ***Streptococcus pneumoniae* demeure la première cause de pneumonies aiguës communautaires** documentées en France, représentant au moins 60 000 cas annuels, bien que cet impact épidémiologique soit sous-estimé ;
- ***Streptococcus pneumoniae* constitue le deuxième agent pathogène le plus fréquemment identifié en réanimation pédiatrique, depuis 2024**, après *Bordetella pertussis ;*
- **Le pneumocoque représente l'un des principaux agents bactériens identifiés dans les infections pédiatriques non invasives,** otites moyennes aiguës et les pneumonies aiguës bactériennes, où l'on observe une part importante de sérotypes désormais couverts par les nouveaux vaccins à plus large spectre, tels que le VPC20 ;
- La note de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) relative au **risque d'infections à pneumocoques chez les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage.**

Les données de couverture vaccinale et sérotypique :

[54] World Health Organization Regional Office for Europe. Guidance on an adapted evidence to recommendation process for National Immunization Technical Advisory Groups. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/a93402a2-fb21-4dd4-be8d-fe1622480d49/content

- **La couverture vaccinale pédiatrique**, qui dépasse 90 % chez les nourrissons à 24 mois, portée par l'obligation vaccinale, tandis qu'elle reste très insuffisante chez les adultes, estimée à 10 % et 20 % chez les personnes à risque accru IIP et les patients immunodéprimés, respectivement. Aucune donnée de couverture vaccinale n'est actuellement disponible pour les personnes âgées ≥ 65 ans depuis la mise en place des recommandations de 2025 ;
- **La couverture sérotypique** serait élargie par les nouveaux vaccins :
  - Chez les adultes, le VPC21 couvrirait les sérotypes responsables de 83,5 % des IIP, contre 62,3 % pour le VPC20, selon les données du rapport du Centre National de référence des pneumocoques (CNR) 2026[55] ;
  - Chez les enfants, la couverture des IIP par le VPC13 et le VPC15 est désormais très faible (16,2 % et 22,6 %, en 2024), indiquant que les sérotypes vaccinaux sont désormais minoritaires. Plusieurs des sérotypes émergents inclus dans le VPC20 sont associés à des IIP sévères, notamment en réanimation pédiatrique. L'introduction du VPC20 couvrirait 21,5 % de cas non couverts par les vaccins actuels ;
  - Chez les sujets à risque d'IP particulièrement vulnérables, notamment les enfants drépanocytaires, la charge des IIP repose majoritairement sur des sérotypes absents du VPC13 et VPC15 mais inclus dans les nouvelles formulations VPC20 (indiqué à partir de l'âge de 6 semaines, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM)) et VPC21 (indiqué à partir de l'âge de 2 ans, AMM) ;

Les caractéristiques cliniques et biologiques des infections à pneumocoques :

- ***Streptococcus pneumoniae* est une bactérie commensale du rhinopharynx**, **avec plus de 100 sérotypes**, identifiés à ce jour selon leur structure antigénique. Elle est responsable de **pathologies invasives**, telles que les méningites, les bactériémies et les pleuropneumonies (pneumonies avec atteinte pleurale) ;
- Le **portage nasopharyngé asymptomatique**, particulièrement prévalent chez le jeune enfant, représente le principal réservoir de transmission interhumaine ;
- **Les vaccins conjugués réduisent significativement le portage dans la population pédiatrique**. Cette diminution du portage contribue à une **immunité de groupe** qui protège indirectement les populations non vaccinées en limitant la circulation communautaire de la bactérie ;
- **Un remplacement sérotypique marqué est observé** dans le portage nasopharyngé documenté chez les enfants en France : les sérotypes initialement ciblés par le vaccin VPC7, puis par le vaccin VPC13, ont été supplantés par **des sérotypes émergents tels que 15B/C, 23B et 11A, majoritairement couverts par les vaccins à plus haute valence VPC20 et VPC21** ;
- **Les IIP entraînent un impact hospitalier important et des séquelles lourdes** (neurologiques chez l'enfant, perte d'autonomie chez les les personnes âgées) ;
- **Les séquelles des méningites pédiatriques** incluent notamment une surdité neurosensorielle irréversible chez 15 à 30 % des enfants survivants, ainsi que des troubles neurocognitifs ou du développement ;
- **La mortalité est significative malgré la vaccination et la prise en charge hospitalière :**
  - **Chez l'enfant, environ 10 % des patients atteints de méningites pneumococciques en meurent**, avec de nombreuses séquelles neurologiques chez ceux qui survivent. La mortalité peut atteindre près de **30 % dans des populations particulières** (par exemple drépanocytose) ;

[55] Centre national de référence pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2026. Année d'exercice 2025. Créteil: CNR pneumocoques; 2026. https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/92-2025-epidemiologie-2024-1/file

- **Chez l'adulte, la mortalité à un an après une hospitalisation pour infection à pneumocoques atteint environ 27 %**, un niveau particulièrement élevé et fréquemment associé à un déclin fonctionnel marqué ainsi qu'à des séquelles neurologiques persistantes ;

– **Un tiers des sérotypes invasifs présentent une sensibilité diminuée au traitement par bêta-lactamines**, tels que l'amoxicilline, avec une résistance particulièrement marquée chez certains sérotypes émergents en France.

L'utilisation et coûts des soins de santé en lien avec les infections à pneumocoques :

– **Le coût annuel des infections à pneumocoques** représente une charge financière majeure pour le système de santé français, avec un coût annuel **dépassant le milliard d'euros**, dont plus de la moitié est imputable à la prise en charge des adultes de 65 ans et plus ;
– **Les coûts directs** sont principalement liés à la fréquence des **hospitalisations prolongées** et au **recours aux unités de soins intensifs**, qui concernent 22 % à 27 % des patients, selon leur niveau de risque élevé d'IIP, l'âge, la présence de certaines comorbidités et/ou une immunodépression sous-jacente ;
– **La phase post-hospitalière** mobilise également des ressources importantes toutes formes confondues (IIP, pneumonies pneumococciques), incluant des suivis médicaux pour 70 % des épisodes ainsi que des soins de rééducation pour plus de la moitié des cas ;
– Bien que la vaccination réduise morbidité et mortalité, **l'impact économique de la maladie reste sous-estimé** (soins à long terme, coûts indirects, notamment la perte d'autonomie chez les personnes âgées et les coûts liés aux affections pédiatriques supportés par les proches).

Les mesures alternatives de prévention et de contrôle :

– **La vaccination demeure la mesure préventive la plus efficace, complétée par des mesures préventives générales d'hygiène respiratoire et des mains**, ainsi que par l'éviction du tabagisme, un facteur de risque majeur de complications pulmonaires ;
– L'existence des **mesures de prévention de portée générale**, pas spécifiquement dédiées à la prévention des infections à pneumocoques, **chez les soudeurs régulièrement exposés aux fumées de soudage et les travailleurs de la métallurgie**.

Les bénéfices et les risques de l'intervention

Les données d'efficacité vaccinale :

– **Aucune donnée clinique d'efficacité vaccinale n'a été rapportée pour le VPC20 chez la population pédiatrique ni pour le VPC21 chez les adultes**, les essais reposant exclusivement sur **l'évaluation immunologique *via* des corrélats de protection sérologiques** pour apprécier la performance vaccinale, conformément aux recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Données d'immunogénicité :

– **Chez les nourrissons (6 semaines à < 15 mois) :**
  - **Le schéma 3+1, produisant une réponse proche de celle du VPC13, a été retenu par l'Agence européenne des médicaments pour l'immunisation dans cette tranche d'âge.** Cinq essais cliniques ont évalué l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons : quatre selon un

schéma 3+1 (trois doses de primovaccination + une dose de rappel) et un selon un schéma 2+1 (deux doses primovaccination + une dose de rappel). **Dans les essais en schéma 3+1, quatre doses de VPC20 co-administrées avec les vaccins pédiatriques de routine ont induit des réponses immunitaires robustes.** Après la dose de rappel, la non-infériorité du VPC20 a été démontrée pour les 13 sérotypes partagés avec le VPC13. Pour les 7 sérotypes supplémentaires, les réponses immunitaires du VPC20 ont été comparées au plus faible des niveaux de réponse observés avec le VPC13 pour les 13 sérotypes communs et ont également satisfait aux critères de non-infériorité ;

- Les réponses immunogéniques du **schéma 2+1** (étude B7471012) sont globalement comparables à celles du schéma 3+1 à 30 jours après la vaccination complète, mais apparaissent moins favorables à 30 jours après la primovaccination (protection directe). Bien qu'une analyse post-hoc suggère une amélioration de l'immunogénicité avec le schéma 2+1 administré à 3 et 5 mois (M3 M5) par rapport à 2 et 4 mois (M2 M4), les réponses restent inférieures à celles du schéma 3+1 pour 8 sérotypes sur 20 (schéma M3 et M5) et jusqu'à 16 sur 20 (schéma M2 et M4), signifiant une **protection moindre contre ces infections à pneumocoques avant la dose de rappel à 11 mois** (protection indirecte, effet populationnel), par rapport aux trois doses de primovaccination selon le schéma 3+1 autorisé ;
- Au total, 2 833 nourrissons de moins de 15 mois ont reçu au moins une dose de VPC20.

– **Chez les enfants en bas âge (12 à 23 mois) :**
- **L'administration du VPC20 chez les nourrissons de 12 à 23 mois induit une réponse immunitaire robuste**, qu'ils aient été préalablement vaccinés avec le VPC13 ou non, selon les données de l'essai clinique (B7471027, étude de dose de rappel) avec une dose de VPC20 comparée à VPC13.

– **Chez les enfants et adolescents (15 mois à <18 ans) :**
- **Une dose de rattrapage de VPC20 chez les enfants et adolescents de 2 à 17 ans induit une réponse immunitaire robuste**, selon les données de l'essai clinique (B7471014, étude de rattrapage), avec une ou deux doses de VPC20 sans comparateur ;
- Au total, 622 enfants entre 2 et 17 ans ont reçu au moins une dose de VPC20.

– **Chez les adultes à risque d'IP et les adultes de 65 ans et plus :**
- **Une efficacité vaccinale en vie réelle du VPC20** de 25,6 % contre les IIP et de 15,2 % contre les pneumonies toutes causes confondues chez les adultes de 65 ans et plus a été rapportée par une étude de cohorte rétrospective non publiée exploitant les données Medicare aux États-Unis (2022 à 2024) ;

– **Chez les sujets de 65 ans et plus sans comorbidités** (sous-groupe à faible risque), l'efficacité en vie réelle contre les IIP s'élève à 33,8 % ;

– **Aucune donnée de comparaison directe entre le VPC15 et le VPC20 n'a été identifiée** ;

– **À ce jour, il n'existe pas de données concernant la durée de la protection du VPC20 et le VPC21**.

Les données de pharmacovigilance, de sécurité et de tolérance :

– **Chez les nourrissons (6 semaines à < 15 mois) :**
- **Le profil de tolérance et de sécurité du VPC20 est comparable à celui du VPC13** dans les cinq essais cliniques, selon différents schémas d'administration et voies d'injection. Les études ont été menées dans des conditions représentatives de la pratique courante, incluant la co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine. Cependant, elles se sont limitées aux nourrissons en bonne santé. Taux comparables d'effets indésirables (EI) locaux et systémiques,

d'intensité légère à modérée et de résolution rapide. Les EI graves étaient rares et comparables entre les groupes VPC20 et VPC13 et non attribués au vaccin. Aucune maladie chronique nouvellement diagnostiquée (NDCMC) considéré comme liée à la vaccination, ni aucun décès, n'ont été signalés au cours des études.

– **Chez les enfants en bas âge (12 à 23 mois) :**
  - Le profil de sécurité et de tolérance du VPC20, administré en rappel ou en rattrapage, comparable à celui du VPC13 dans les deux essais cliniques.
– **Chez les enfants et adolescents (15 mois à < 18 ans) :**
  - Le profil de sécurité et de tolérance d'une dose de rattrapage de VPC20 est comparable à celui du VPC13 chez les enfants et adolescents. Une dose de VPC20, administrée en rattrapage, présente des EI d'intensité légère à modérée et de résolution rapide, aucun EI grave ni nouveau diagnostic cliniquement significatif liés à la vaccination. Aucun décès rapporté au cours de l'étude.
– **À ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant les enfants et adolescents à risque d'IP**, présentant un ou plusieurs critères d'éligibilité à la vaccination pneumococcique en France ;
– **Le suivi de pharmacovigilance des vaccins VPC20 et VPC21 confirme un profil de tolérance conforme aux essais cliniques**, sans identification de signal de sécurité majeur.

Les données sur la co-administration :

– **Chez la population pédiatrique** :
  - La co-administration de plusieurs vaccins est possible, à condition d'utiliser des sites d'injection distincts (cf. Calendrier vaccinal). **VPC20 peut être administré concomitamment (lors de la même séance) avec les vaccins pédiatriques de routine. Cela inclut les vaccins contre :**
    - la diphtérie, le tétanos et la coqueluche,
    - l'hépatite B, et l'hépatite A
    - *Haemophilus influenzae* type b,
    - la poliomyélite (inactivée),
    - la rougeole, les oreillons et la rubéole,
    - la varicelle,
    - le rotavirus,
    - les infections invasives à méningocoques
    - la grippe saisonnière.
– **Chez la population adulte :**
  - **VPC20 peut être co-administré avec** :
    - le vaccin antigrippal inactivé saisonnier,
    - les vaccins à acide ribonucléique messager (ARNm) et non-ARNm contre la COVID-19 disponibles,
    - en utilisant des sites d'injection différents.
  - **VPC21 peut être co-administré avec** :
    - le vaccin antigrippal quadrivalent.

Les données d'interchangeabilité avec d'autres vaccins antipneumococciques :

– **Aucune donnée n'a été identifiée concernant l'interchangeabilité des vaccins pneumococciques ;**

– Un seul essai clinique montrant que les enfants âgés de 15 mois à moins de 5 ans, ainsi que les enfants de 5 ans à moins de 18 ans (n = 831), qui ont commencé un programme de vaccination avec VPC13 peuvent le poursuivre avec VPC20, conformément au calendrier vaccinal en vigueur.

Populations particulières :

– **Aucune donnée n'a été identifiée pour VPC20 chez les enfants à risque ;**
– Le VPC20 présente un profil de sécurité et tolérance comparable à celui de VPC13 chez les nourrissons prématurés tardifs (n = 77 exposés à VPC20 en schéma 3+1, étude B7471013) ;
– Aucune donnée spécifique concernant les travailleurs de la métallurgie et expositions professionnelles (fumées de soudage) n'a été identifiée.

Les résultats de la modélisation épidémiologique dynamique développée par l'Institut Pasteur, fondée sur des données historiques nationales (portage, IIP) couvrant plus de 20 ans, évaluant douze scénarios de vaccination à des horizons temporels entre 3 et 10 ans, et s'appuyant sur un regroupement des sérotypes propre au contexte français ainsi que sur des hypothèses de travail validées avec les experts français reconnus à l'échelle internationale :

– **Pour la population générale, pour une durée de la simulation des IIP de cinq ans, le scénario le plus favorable est celui combinant VPC20 préférentiel chez l'enfant et VPC21 préférentiel chez l'adulte**, permettant la plus forte réduction cumulée des cas d'IIP dans le temps ;
– **Chez les nourrissons, le passage au VPC20** est systématiquement le scénario le plus efficace, indépendamment de l'évolution de la couverture vaccinale adulte ;
– **Chez les adultes de 65 ans et plus, le passage au VPC21** présente les meilleurs résultats chez l'adulte, quel que soit le scénario vaccinal pédiatrique ;
– Parmi les facteurs influençant l'interprétation des résultats :
  • **Remplacement sérotypique difficile à anticiper**, après l'introduction du VPC20 chez l'enfant, en raison d'une forte variabilité des projections à long terme (de 7 à 10 ans) ;
  • **Scénario théorique « 50 % VPC15 / 50 % VPC20 chez l'enfant »** est peu réaliste en vue des comportements prescripteurs observés lors de l'introduction des précédents vaccins (VPC7, VPC13 et VPC15), qui ont montré une adoption majoritairement préférentielle d'un vaccin à plus haute valence si disponible ;
  • **L'augmentation de la couverture vaccinale adulte (jusqu'à 75 % ou 90 %)** accroît les gains sanitaires attendus, sans modifier la hiérarchie des stratégies.

Les recommandations vaccinales à l'étranger :

– **L'implémentation du vaccin VPC20 chez le nourrisson à l'échelle internationale est variable**. La majorité des pays européens qui recommandent le VPC20 adopte le schéma vaccinal à quatre doses (trois doses en primovaccination et une dose de rappel, 3+1) conformément à l'autorisation de mise sur le marché ;
– **L'usage préférentiel du VPC20 en population pédiatrique générale n'a pas été retenu par certaines instances nationales**, notamment le STIKO en Allemagne ou le Conseil de la santé des Pays-Bas, invoquant des enjeux de faisabilité liés à l'administration d'une dose additionnelle chez les nourrissons (schéma 3+1 selon l'AMM, à la place du schéma 2+1) ou un rapport coût-efficacité défavorable par rapport au VPC15 ;
– **Chez l'adulte**, les stratégies européennes et nord-américaines intègrent désormais les vaccins **VPC20 et VPC21 selon des modalités hétérogènes d'un pays à l'autre :** schémas préférentiels,

séquentiels avec le VPP23 (vaccin polysaccharidique antipneumococcique 23-valent), ou recommandations ciblées par âge et niveaux de risque ;
- **Un consensus international existe sur les comorbidités susceptibles d'augmenter la vulnérabilité aux infections à pneumocoques**. Des divergences subsistent pour certains facteurs (tabagisme, alcoolisme, obésité, trisomie 21), non retenus à ce stade en France après discussion avec les experts ;
- **L'intégration de recommandations vaccinales ciblant spécifiquement les professionnels de la métallurgie et les soudeurs** exposés aux fumées de soudage par plusieurs pays (Royaume-Uni, Allemagne, Irlande, Norvège, Belgique, l'Autriche et le Canada).

Les valeurs et préférences de la population cible

- **Chez les nourrissons, adhésion parentale élevée** à l'obligation vaccinale en faveur de la prévention des formes invasives sévères et de leurs séquelles ;
- Les enquêtes sur l'acceptabilité d'un schéma vaccinal modifié font apparaître des points de vue contrastés selon les populations interrogées :
  - Une forte adhésion de principe à l'élargissement de la protection : Une enquête menée auprès d'environ 2 500 adultes montre que les parents et les professionnels de santé acceptent l'idée d'un schéma renforcé ou de doses supplémentaires si le bénéfice clinique en termes de sérotypes est démontré.
  - De possibles réserves logistiques chez les prescripteurs : Une enquête menée auprès de 250 médecins généralistes souligne que ces derniers craignent qu'une dose supplémentaire (schéma 3+1) ne fragilise l'adhésion des familles sur le long terme et ne nuise à l'achèvement de la vaccination.
  - Les résultats de ces deux études doivent être interprétés avec prudence, au regard de plusieurs limites méthodologiques communes aux deux enquêtes, susceptibles d'en affecter la robustesse et la portée.
- **Chez l'adulte, adhésion insuffisante**, principalement en raison d'un déficit d'information, seuls 29 % des personnes de 65 ans et plus déclarent connaître l'existence de ces vaccins ;
- **L'acceptabilité au sein de la population adulte dépend fortement de la recommandation du médecin traitant**.

Utilisation et coûts des soins de santé

- En termes d'impact sanitaire de la maladie, selon les projections du modèle épidémiologique et les évaluations économiques **sur une durée de la simulation des IIP de cinq ans pour la stratégie vaccinale actuelle** (VPC13 et VPC15 chez l'enfant ; VPC20 et VPC21 chez l'adulte) :
  - Les IIP survenus sur une période de 5 ans entraînent une charge hospitalière élevée, avec **17 426 hospitalisations**, des séjours longs et de nombreuses admissions à des unités spécialisées ou de soins intensifs, particulièrement chez les adultes de 65 ans et plus ;
  - **3 198 patients** concernés par des séquelles post-aiguës, soit près d'un quart des cas hospitalisés ;
- En termes d'impact économique, le coût total sur 5 ans de la prise en charge des IIP et de leurs conséquences, et du schéma actuel de vaccination est estimé à 1,509 milliard d'euros ;
- **Les analyses économiques mettent en évidence que la stratégie actuelle de vaccination en France n'est pas efficiente** :

- Les deux stratégies efficientes au prix actuel des vaccins sont un passage complet au VPC21 chez l'adulte, associé à un passage complet à VPC15 (100 %) chez l'enfant, ou un passage à VPC15 et VPC20 à parts égales (50/50 %). Cette dernière constituant une hypothèse théorique peu plausible en pratique ;
- Par rapport à une stratégie VPC15 à 100 %, l'introduction partielle de VPC20 chez les enfants réduit le nombre des années de vie ajustées sur la qualité (QALY) perdues du fait de la maladie et entraîne un surcoût, ce qui se traduit par un RDCR de 145 979 euros par QALY ;
- Dans le cas où le VPC20 remplace le VPC15, le RDCR serait de 305 000 euros/QALY ;

– Ces résultats sont très sensibles au prix du VPC20, dont une baisse améliorerait significativement son positionnement économique :
– Au prix actuel du VPC20, le schéma 3+1 du VPC20 chez le nourrisson entraine un surcoût majeur en raison de la quatrième dose ajoutée. Le surcoût sur 5 ans des stratégies incluant un passage au VPC20 chez les enfants en maintenant la stratégie actuelle chez les adultes est estimé à 120,5 millions en cas de remplacement partiel où le VPC20 coexiste pour moitié avec le VPC15, et 233,8 millions d'euros, en cas de remplacement complet.

Éthique

– La stratégie vaccinale repose sur un rapport bénéfice-risque favorable, le respect de l'autonomie, et une recherche d'équité ;
– Chez les populations à risque, l'accès précoce aux vaccins à valence élargie est justifié pour prévenir toute perte de chance.

Faisabilité

– **Les caractéristiques des deux vaccins, VPC20 et VPC21,** permettent leur distribution immédiate via le circuit classique (pharmacies d'officine et centres de santé) ;
– **L'approvisionnement à long terme** peut être assuré :
- **En population pédiatrique, l'intégration de VPC20 en schéma 3+1 chez le nourrisson n'a pas d'impact sur le calendrier vaccinal**. Une dose supplémentaire est parfaitement compatible avec les consultations obligatoires existantes à deux, trois, quatre, cinq et six mois, permettant une co-administration harmonisée avec les autres vaccins pédiatriques de routine ;
- **Chez les adultes,** l'harmonisation de la stratégie entre les populations à risque et les adultes de 65 ans et plus a simplifié le parcours vaccinal et facilite l'adhésion des professionnels de santé et des patients ;
- La recommandation de VPC20 chez les nourrissons à la place des vaccins actuellement recommandés, ainsi que la recommandation préférentielle de VPC20 ou VPC21 chez les adultes, nécessitent d'anticiper l'augmentation structurelle de la demande.

Acceptabilité du projet de recommandation par les parties prenantes

– Les résultats de la consultation publique, organisée du 7 mai 2026 au 25 mai 2026 et destinée aux principaux acteurs de la vaccination, ont été recueillis via un questionnaire en ligne mis à disposition sur le site de la HAS. Toutes les contributions reçues ont été analysées afin d'élaborer la version finale du document. Ces contributions sont consultables sur le site de la HAS :

- La majorité des répondants, entre 68 % et 74 %, se sont déclarés favorables aux recommandations pour les trois populations. L'élargissement de la couverture sérotypique constitue un argument central partagé, décliné selon les enjeux propres à chaque groupe : impact populationnel chez les nourrissons et protection renforcée chez les enfants à risque (VPC20), et optimisation de la couverture sérotypique chez les adultes (VPC21) ;
- Malgré des attentes exprimées en matière de données d'efficacité clinique et de clarté des modalités organisationnelles, la forte adhésion des répondants, ainsi que la convergence des arguments avancés, soutiennent la pertinence des recommandations proposées pour l'ensemble des populations ciblées.

Considérants et recommandations

Au terme de son évaluation, compte tenu :

– **Critère 1 : La problématique de santé**
  - De la situation épidémiologique et de l'impact sanitaire et sociétal des infections à pneumocoques en France qui continuent de constituer un problème de santé publique majeur en raison de leur incidence, de leur gravité, de la mortalité associée ;
  - D'un surrisque d'IP chez les travailleurs de métallurgie ou exposés aux fumées de soudage et du fait qu'en France 528 000 salariés sont potentiellement exposés aux fumées de soudage ;
– **Critère 2 : Les bénéfices et les risques de l'intervention**
  - De données d'immunogénicité du VPC20 indiquant une protection accrue chez les nourrissons en schéma à quatre doses (3 doses de primovaccination et une dose de rappel) et du profil de sécurité et tolérance favorable en co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine : aucun signe d'effet indésirable n'a été identifié ;
  - De données d'efficacité en vie réelle du VPC20 chez les adultes de 65 ans et plus montrant une protection estimée à 25,6 % contre les infections invasives à pneumocoques et à 15,2 % contre les pneumonies toutes causes ;
  - De données cliniques du VPC21 chez l'adulte indiquent que ce vaccin présente une immunogénicité non inférieure à celle du VPC20 pour les sérotypes partagés, et permet d'élargir la couverture vaccinale à des sérotypes additionnels, dont plusieurs sont fréquemment impliqués dans les IIP chez l'adulte en France ;
  - Du profil de sécurité post-commercialisation des vaccins VPC20 et VPC21 en France et à l'international favorable ;
  - Des projections d'une modélisation mathématique basée sur des données historiques françaises qui identifie comme la plus efficace une stratégie vaccinale combinant le VPC20 chez les nourrissons et le VPC21 chez les adultes pour réduire l'incidence des IIP ;
  - De l'expérience des vaccins pneumococciques précédents, qui, malgré la survenue d'un remplacement sérotypique dans le temps, ont permis une réduction durable des infections à pneumocoques, sans retour aux niveaux pré-vaccinaux ;
  - De la position des membres du groupe de travail « Enfants à risque », qui se sont prononcés à l'unanimité en faveur d'un recours au VPC20, en substitution du schéma séquentiel VPC13 ou VPC15 suivi de VPP23 chez la population pédiatrique à risque ;
– **Critère 3 : Les valeurs et préférences de la population cible**
  - De la bonne acceptabilité d'un schéma vaccinal renforcé à quatre doses de VPC20 chez le nourrisson par les parents et les professionnels de santé ;

- Du rôle central de la recommandation par le médecin traitant comme un déterminant majeur de l'acceptabilité et de l'adhésion des adultes à la vaccination ;

– **Critère 4 : L'utilisation et coûts des soins de santé**
- De la charge hospitalière élevée des IIP, avec un coût estimé de 233,7 M€ sur 5 ans ;
- De séquelles post-aiguës fréquentes, environ 25 % des cas hospitalisés, avec un coût estimé de 70 M€ sur 5 ans ;
- De la mortalité et perte de santé importantes, avec 2 799 décès sur 5 ans, correspondant à 42 415 années de vie et 54 411 QALY perdues ;
- L'évaluation économique montre que le VPC21 chez l'adulte est efficient, quelle que soit la stratégie pédiatrique retenue, tandis que l'efficience du VPC20 chez l'enfant par rapport au VPC15 dépend du prix du vaccin ;

– **Critère 5 : L'éthique**
- Du fait que la stratégie vaccinale pneumococcique ne pose pas de problème éthique, reposant sur un bénéfice net démontré, une sécurité d'emploi établie et une priorisation fondée sur le risque d'infection à pneumocoques afin d'éviter toute perte de chance ;

– **Critère 6 : La faisabilité**
- Des caractéristiques des vaccins VPC20 et VPC21, reposant sur une technologie éprouvée, compatibles avec la chaîne du froid standard, et de leur disponibilité ;
- D'une organisation faisable du calendrier vaccinal, avec une adaptation possible chez l'enfant et un schéma inchangé chez l'adulte ;
- De systèmes de surveillance et d'approvisionnement adaptés, sous réserve de déployer des actions ciblées de communication afin de réduire les inégalités d'accès, notamment chez certains adultes et en cas d'évolution du schéma pédiatrique ;

– **Critère 7 : L'acceptabilité du projet de recommandations par les parties prenantes**
- Des résultats de la consultation publique en faveur des recommandations proposées pour l'ensemble des trois populations ciblées ;

Et malgré :

– **Critère 2 : Les bénéfices et les risques de l'intervention**
- Les données limitées d'efficacité clinique directe et sur la persistance de la protection des vaccins VPC20 et VPC21 ;
- L'absence de données d'efficacité clinique, d'immunogénicité, de sécurité et tolérance chez les populations particulières, notamment chez les enfants à risque ;
- Les incertitudes persistantes concernant le remplacement de sérotypes limitant la capacité à projeter de manière fiable les effets de ces stratégies sur une durée de la simulation des IIP supérieure à cinq ans ;

– **Critère 4 : L'utilisation et coûts des soins de santé**
- Un surcoût majeur de la stratégie vaccinale avec le VPC20, en raison de la quatrième dose ajoutée chez les nourrissons ;

la HAS recommande :

L'utilisation du vaccin VPC20 chez les nourrissons à la place de la stratégie vaccinale actuelle.

– **Chez les nourrissons à partir de l'âge de 8 semaines** :
- La HAS recommande de remplacer le schéma vaccinal actuel, qui prévoit deux doses de primo-vaccination et une dose de rappel avec le VPC13 ou le VPC15, par le schéma d'administration du

VPC20 en trois doses de primovaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la dose de rappel étant administrée à l'âge de 11 mois, avec le schéma 3+1, selon l'AMM.

– **Chez les nourrissons prématurés (moins de 37 semaines de gestation)** :
  - La HAS recommande que les nourrissons prématurés soient vaccinés avec le VPC20, en trois doses de primovaccination à l'âge de 2, 4 et 6 mois, la dose de rappel étant administrée à l'âge de 11 mois, avec le schéma 3+1, selon l'AMM.
– **Chez les nourrissons non vaccinés âgés de 7 mois à moins de 12 mois** :
  - La HAS recommande deux doses du VPC20 avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses, selon l'AMM ;
  - Une troisième dose du VPC20 est recommandée au cours de la deuxième année de vie, selon l'AMM.
– **Chez les nourrissons non vaccinés âgés de 12 mois à moins de 24 mois** :
  - La HAS recommande deux doses du VPC20 avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les doses, selon l'AMM.
– **La HAS préconise le recours au VPC20 chez les nourrissons ;**
– **La HAS recommande d'arrêter l'utilisation du VPC13 et du VPC15 chez les nourrissons et les prématurés ;**
– **Le VPC20 peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins recommandés à ces âges.**

L'utilisation du vaccin VPC20 chez les nourrissons et les enfants à risque d'IP à la place de la stratégie vaccinale actuelle.

– **Chez les nourrissons et enfants à risque d'IP âgés de 15 mois à moins de 5 ans** :
  - La HAS recommande de remplacer le schéma vaccinal actuel, qui prévoit l'administration de VPC13 ou VPC15 suivi par VPP23, à partir de l'âge de 2 ans et 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique conjugué ou un an après la dose de VPP23, par le schéma d'administration du VPC20 ;
  - La HAS recommande une dose unique du VPC20 aux individus qui ont déjà complété leur schéma vaccinal avec un VPC, respectant un délai de 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique conjugué, selon l'AMM ;
  - La HAS recommande d'abaisser l'âge de vaccination par le VPC20 à 15 mois, au lieu de 24 mois, compte tenu de l'AMM.
– **Chez les enfants à risque âgés de 5 ans à moins de 18 ans** :
  - La HAS recommande de remplacer le schéma vaccinal actuel par le schéma d'administration du VPC20 ;
  - La HAS recommande une dose unique du VPC20, indépendamment d'une vaccination antérieure avec un vaccin pneumococcique, respectant un délai minimal de 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique, selon l'AMM.
– **La HAS préconise le recours au VPC20 chez les nourrissons et les enfants à risque d'IP ;**
– **La HAS recommande d'arrêter l'utilisation du VPC13, du VPC15 et du VPP23 chez les enfants à risque ;**
– **Le VPC20 peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins recommandés à ces âges.**

L'utilisation préférentielle du vaccin VPC21 chez les adultes à risque et à partir de 65 ans.

– **Chez les adultes âgés de 18 à 64 ans exposés au risque d'infection à pneumocoques** :
  • La HAS recommande que les adultes âgés de 18 à 64 ans exposés au risque d'infection à pneumocoques, y compris les soudeurs régulièrement exposés aux fumées de soudage et les travailleurs de la métallurgie, soient vaccinés par une dose unique du VPC21, selon l'AMM ;
– **Chez les adultes âgés à partir de 65 ans** :
  • La HAS recommande que les adultes âgés de 65 ans et plus soient vaccinés par une dose unique du VPC21, selon l'AMM.
  • **La HAS préconise le recours préférentiel au VPC21 chez les adultes ;**
– **À ce jour, aucun schéma séquentiel associant VPC20 et VPC21 n'a été étudié.**
– **La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la dose unique, conformément à son AMM ;**
– **Le VPC21 peut être administré concomitamment avec d'autres vaccins recommandés à ces âges.**

Le Tableau 27 présente un résumé des recommandations de la HAS concernant la vaccination contre les infections à pneumocoques.

Tableau 27. Résumé des recommandations de la HAS concernant la vaccination contre les infections à pneumocoques.

Groupe d'âge	Vaccin recommandé	Schéma vaccinal
Nourrissons		
Nourrissons (dès 8 semaines) et prématurés (< 37 sem.)	VPC20	Schéma 3+1 : 3 doses de primovaccination (2, 4 et 6 mois) + 1 dose de rappel à 11 mois
Enfants à risque		
Enfants à risque (15 mois à < 5 ans)	VPC20	Dose unique. Respecter un délai de 8 semaines après la dernière dose d'un VPC précédent
Enfants à risque (5 ans à < 18 ans)	VPC20	Dose unique. Respecter un délai de 8 semaines après la dernière dose d'un vaccin pneumococcique
Nourrissons et enfants non vaccinés		
Nourrissons non vaccinés (7 à < 12 mois)	VPC20	2 doses (intervalle ≥ 4 semaines) + 1 dose de rappel au cours de la 2e année
Nourrissons non vaccinés (12 à < 24 mois)	VPC20	2 doses (intervalle ≥ 8 semaines)
Enfants à risque non vaccinés (2 ans à < 5 ans)	VPC20	Dose unique
Adultes		
Adultes à risque (18 à 64 ans)	VPC21	Dose unique
Adultes (65 ans et plus)	VPC21	Dose unique

La HAS recommande que les nourrissons ayant commencé un schéma avec le VPC13 ou le VPC15 poursuivent avec le VPC20 selon le schéma du VPC20 (2, 4, 6 et 11 mois).

La HAS ne propose pas de schéma de rattrapage destiné aux adultes antérieurement vaccinés par VPC20. Pour les personnes immunodéprimées, une recommandation spécifique est en cours d'élaboration par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF).

La HAS précise que la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques sera actualisée en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique, de l'évolution des connaissances scientifiques et des autorisations de mise sur le marché ou d'extension d'indication des vaccins pneumococciques.

La HAS encourage l'évaluation de l'impact global de la stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoques, en menant des enquêtes pour évaluer la couverture vaccinale obtenue chez les nourrissons, les enfants à risque, les adultes à risque et les adultes à partir de 65 ans. La HAS encourage également les réseaux de surveillance et les chercheurs à mener des évaluations de l'impact de la stratégie de vaccination visant à réduire l'impact de la maladie en milieu hospitalier et au sein de la communauté.

La HAS invite également à évaluer la durée de la protection offerte par tous les vaccins contre les infections à pneumocoques recommandés pour l'ensemble des tranches d'âge, afin de déterminer la pertinence de futures doses de rappel, ainsi que la co-administration avec les autres vaccinations recommandées conformément au calendrier vaccinal.

Table des annexes

Annexe 1.	Compte rendu des réunions du groupe de travail sur la modélisation	221
Annexe 2.	Compte rendu des réunions du groupe de travail sur les recommandations vaccinales pour les enfants à risque	244
Annexe 3.	Détails des vaccins pneumococciques recommandés en France en population générale et des recommandations chez les nourrissons et les enfants	255
Annexe 4.	Couverture sérotypique des vaccins VPC13 (PREVENAR 13), VPC15 (VAXNEUVANCE), VPC20 (PREVENAR 20) et VPC21 (CAPVAXIVE)	257
Annexe 5.	Détails de l'AMM pour le vaccin PREVENAR 20 (VPC20)	259
Annexe 6.	Détails de l'AMM pour le vaccin CAPVAXIVE (VPC21)	260
Annexe 7.	Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude	262
Annexe 8.	Vaccination concomitante avec le VPC20	269
Annexe 9.	Section sur les bénéfices et les risques de l'intervention pour le vaccin VPC20	270
Annexe 10.	Résultats détaillés des études cliniques du vaccin VPC20	287
Annexe 11.	Effets indésirables avec le vaccin VPC20	321
Annexe 12.	Données de tolerance par étude chez les nourrissons	323
Annexe 13.	Autres études pour VPC20 chez l'adulte	326
Annexe 14.	La liste de contrôle CHEERS	328
Annexe 15.	Tableaux récapitulatifs des analyses de modélisation issues de la littérature	332
Annexe 16.	Stratégie de recherche documentaire pour le dossier	377
Annexe 17.	Modèlisation - Matériel supplémentaire	386
Annexe 18.	Exploration de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministes pour l'analyse coût-utilité	393
Annexe 19.	Données, sources et méthodes de l'analyse de sensibilité probabiliste	412
Annexe 20.	Analyse coût-efficacité des différents scénarios vaccinaux	419
Annexe 21.	Sources de données pour l'analyse de sensibilité probabiliste	430
Annexe 22.	Saisine DGS du 12 novembre 2025	437

Annexe 1. Compte rendu des réunions du groupe de travail sur la modélisation

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°1 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 12 février 2025

Horaire : 17H30-19H

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon, Delphine Viriot

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Simon Cauchemez, Aurèlie Maurin, Lulla Opatowski, Laura Termine

HAS : Federico Di Meglio, Maria Pini, Dom Thorrington

Résumé des thématiques abordées

L'objectif de la réunion était de présenter le projet aux experts, d'aborder les différentes questions et de souligner l'intérêt pour l'HAS de baser son évaluation de la stratégie vaccinale antipneumococcique sur une modélisation mathématique réalisée par l'équipe de l'Institut Pasteur.

Le GT a centré ses discussions sur l'évolution des stratégies vaccinales contre le pneumocoque, la modélisation épidémiologique de la maladie, incluant la transmission des sérotypes, ainsi que l'analyse des données épidémiologiques disponibles pour le modèle afin d'affiner les recommandations.

Contexte et Présentation Générale

Tour de table et présentation des participants.

Présentation du contexte des vaccins pneumococciques conjugués (VPC) 20 et 21

Explication des rôles de chaque partie prenante (HAS, Pasteur, des 4 experts).

Présentation des scénarios pour la modélisation de la vaccination proposés par l'HAS à l'Institut Pasteur pour nourrissons, enfants, adolescents et adultes (à risque ET ≥65 ans), et des outcomes à considérer, principalement les infections invasives à pneumocoques (IIP).

Stratégies vaccinales et couverture

Discussion sur l'intégration des nouveaux vaccins pneumococciques (VPC20 et VPC21).

Analyse des couvertures vaccinales actuelles et impact des différentes formulations vaccinales.

Réflexion sur la pertinence des regroupements de sérotypes en fonction de leur invasivité et virulence.

Modélisation et hypothèses

Présentation d'un modèle de transmission pour mieux comprendre l'évolution des infections.

Importance du coportage des sérotypes et de la compétition entre eux.

Calibration des modèles avec des données historiques pour estimer les effets de substitution des sérotypes.

Comment affiner la modélisation pour refléter au mieux les interactions entre les sérotypes et leurs impacts sur la maladie ?

Données épidémiologiques et analyses

Utilisation des bases de données existantes (EPIBAC, données corrigées à travers les données PMSI) pour nourrir les modèles même si avec des limites de performance plus utilisation des données ACTIV pour la population pédiatrique (otites moyennes, et disponibilité des données sur les pneumonies).

Analyses des données sur la pneumonie, la méningite et les infections invasives pour améliorer les prédictions.

Différences entre les pays développés et en développement en matière de transmission et de portage.

Discussion sur quelles options retenir pour définir les groupes par sérotypes à considérer dans le modèle : 1) suivant l'appartenance aux vaccins ; 2) suivant l'efficacité du vaccin.

Quels ajustements sont nécessaires pour garantir que les données utilisées dans les modèles sont représentatives et fiables ?

Il faudrait avoir un argumentaire fort pour chaque hypothèse du modèle (ex. Reference sur le seuil de co-portage pour la France, pour justifier que le modèle ne le prend pas en compte)

Populations à risque :

Données disponibles pour estimer le risque d'IIP et l'impact des vaccins

Discussion sur l'inclusion des populations à risque et sur les différences de réponse vaccinale.

Question du nombre de doses nécessaires pour définir les groupes (exemple de l'option 2 : Unvaccinated, Partially-Vaccinated and Fully-Vaccinated)

Discussion sur les groupes d'âge d'intérêt et des données disponibles (Dr Viriot confirme que l'haute granularité est possible, SpF : données par année de naissance)

QUESTIONS POUR LES EXPERTS :

Scénarios et analyses

Vaccins

Le changement du vaccin VPC13 vers le VPC15 est progressif en France : aujourd'hui environ 30 % de prescription de VPC15 et toujours 70 % de VPC13 (ref à inclure)

Rappel : les vaccins sont fabriqués par des compagnies américaines et ciblent les sérotypes prévalent dans les hémocultures des enfants américains. Lors de son introduction, VPC7 couvrait 90 % des sérotypes portés par les enfants américains contre 75 % des enfants français.

24F : oubli du vaccin, car pas présent aux Etats-Unis

Question sur l'intérêt de considérer le vaccin PPSV23 dans le modèle : à rediscuter selon les données disponibles. Il y avait un intérêt pour les individus à risques.

Questions :

Disponibilité de données d'efficacité clinique (hospitalisation / mortalité / cas graves etc.) du vaccin VPP23 ?

Données sur quelle proportion d'inefficacité potentielle de VPP23 ?

Enfants à risque : Question d'évaluation sur la séquence VPC20 + VPP23 ou VPC20 solo (une dose ou plusieurs doses ?)

Scénarios

Interrogation sur ce qu'on entend par "ou" dans les scénarios lorsque plusieurs vaccins sont proposés dans le même groupe d'âge. En effet le « ou » sous-entend qu'un scénario est constitué de sous-scénarios suivant la répartition des vaccins.

Clarifier ce qui est attendu dans le « ou », est-ce que se sera informé par des données précises ou range à explorer ?

Réponse HAS : Données SNDS à interroger.

Structure du modèle

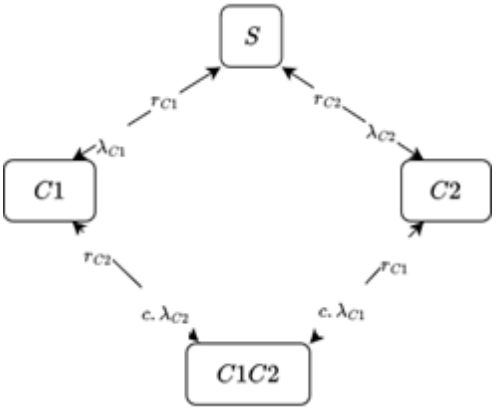
Structure du modèle : transmission

Co-portage

Le co-portage est présent que dans 5 % des cas (ref à inclure. Pouvons-nous estimer une échelle min/max pour la France ?). Il a été amplifié ces dernières années par la détection des PCR. Il y a bien du multi-portage mais l'importance doit être donné au sérotype prédominant, qui est celui qui est susceptible d'être transmis aux autres et qui joue un rôle important dans la colonisation (ref à inclure). Une seule souche est majoritairement transmissible

Remise en question la nécessité de prendre en compte le co-portage dans le modèle.

Nouvelle option envisagée : ne pas explicitement prendre en compte le co-portage mais laisser la possibilité de passer d'une souche dominante C1 vers une souche dominante C2 et inversement.



Co portage : données de l'évolution écologie des sérotypes de la bactérie qui seront présentées le prochain GT du 4 mars

Est-ce qu'on construit un modèle sans co-portage ? Dans ce cas il faut des références sur (i) le fait que le co-portage est largement minoritaire et (ii) lorsqu'il y a co-portage, il y a un sérotype dominant qui joue le rôle le plus important dans la transmission et l'infection

Compétition

Dans la littérature un paramètre de compétition (c) est introduit pour définir la protection induite contre l'acquisition d'une deuxième souche.

Le coût de compétition est-il un paramètre constant (c) ou à faire varier suivant la souche portée et la nouvelle acquise (cC1C2 et cC2C1) ?

Durée de colonisation

La durée de colonisation des sérotypes est un paramètre peu documenté, seulement 5 sérotypes ont une durée connue et documentée.

Il faudra rediscuter de la possibilité de distinguer la durée suivant le groupe d'appartenance ou uniquement suivant l'âge du porteur.

Structure du modèle : sérotypes

Le regroupement des sérotypes uniquement selon l'appartenance aux vaccins n'est pas suffisante. Les sérotypes au sein d'un même groupe n'ont pas les mêmes caractéristiques de transmissibilité et d'invasivité. àll faudrait définir des sous-groupes à l'intérieur des groupes vaccinaux suivant l'invasivité et la transmissibilité.

Les modélisateurs sont limités dans la taille des groupes, il faut suffisamment de données sur les sérotypes dans les groupes pour calibrer les paramètres.

Proposition d'avoir une présentation de chaque sérotype par les experts, afin de définir ensemble de la répartition des sérotypes dans ces sous-groupes

Comment regrouper les sérotypes tout en s'assurant d'avoir suffisamment de données sur les sérotypes dans les groupes pour calibrer les paramètres ?

Structure du modèle : groupes d'âge

Les données IIP pourront présenter une stratification fine à l'échelle du mois car l'information reçue est la date de naissance du patient.

Pas de remarques supplémentaires sur les groupes d'âge

Structure du modèle : vaccins

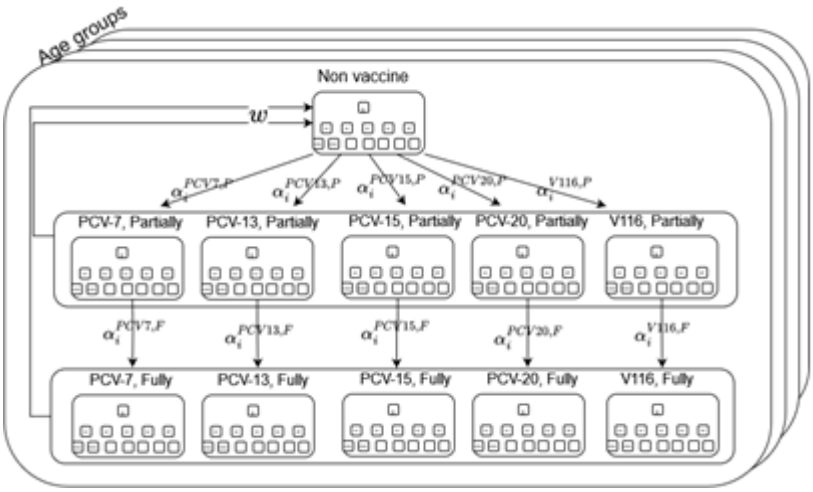
Un modèle qui distingue chaque dose ne semble pas pertinent. Le modèle avec 2 niveaux de vaccination : « partially » et « fully » semble être le plus adapté :

« partially »= primo-vaccinés :les enfants intègrent ce groupe à partir de la 2ème dose pour le schéma 2+1 ou à partir de la 3ème dose pour le schéma 3+1

« fully »=individus ayant reçu le rappel.

Remarque : la primovaccination est souvent suffisante pour protéger contre les infections graves, le rappel fait la différence sur le portage.

Est-ce qu'on valide la structure du modèle avec 2 niveaux de vaccination tel que : « partially »= primo-vaccinés :les enfants intègrent ce groupe à partir de la 2ème dose pour le schéma 2+1 ou à partir de la 3ème dose pour le schéma 3+1 et « fully »=individus ayant reçu le rappel.



Structure du modèle : individus à risques

La prise en compte des individus à risques semble pertinente, surtout si nous considérons le vaccin PPSV23

Remarque : les groupes à risques s'infectent avec n'importe quel sérotype.

Quatre populations d'intérêt dans cette évaluation : enfants / enfants à risque / adultes / adultes à risque.

Pour manque de temps, des questions restent en suspens et seront discutés par échange de mail et lors de la prochaine réunion GT. N2 :

Combien de groupes à risque prendre en compte ?

Réponse HAS :

Deux catégories : à risque et non à risque

Trois populations : nourrissons, enfants et adultes.

Trois groupes à risque (sans tenir en compte le niveau de risque pour simplifier le modèle)

Quelle est la proportion d'individus à risque selon la classe d'âge ?

Quel est le risque d'IIP pour chaque groupe à risque ?

Quelle efficacité (et durée d'efficacité) du vaccin chez ces groupes à risque ?

Structure du modèle : évolution et vieillissement de la population

Réponse HAS : Si l'horizon temporal pris en compte dans le modèle est de cinq ans, nous n'avons pas besoin de prendre en compte le vieillissement.

Données

Incidence des infections invasives

Les données IIP pourront présenter une stratification fine sur l'âge, à l'échelle du mois.

Remarque : le reporting est bon pour les méningites mais plus variables pour les bactériémies.

Discussion sur les données dont nous avons besoin dans le modèle : données brutes ou corrigées. La correction permet de corriger les défauts dans la couverture avec les données PMSI.

- Les données corrigées sont plus robustes et donc plus adaptées pour la modélisation.
- Les données des IIP dans leur totalité sont requises pour le modèle
- SpF, CNRP, ACTIV : quand les données sont-elles disponibles ? Date proposée pour respecter les délais du projet : idéalement fin février, fin mars au plus tard. S'il vous plait de nous informer par mail de la structure des données qui seront partagées.

Pneumonies

Discussion sur l'intégration des données de pneumonies à pneumocoques pour alimenter le modèle.

Données des pneumonies de l'observatoire des pneumonies (bonne exhaustivité) et données des pneumonies non-bactériémiques du PMSI de 2013 à 2019 (pas d'infos sur les sérotypes).

Conclusion sur les données : Au vue des données disponibles nous pourrons uniquement évaluer l'impact des scénarios sur les IIP. Cependant toutes les autres données dont nous pouvons disposer (pneumonies, otites...) seront utilisées dans la calibration du modèle.

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°2 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 4 mars 2025

Horaire : 9H30-11H30

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon, Delphine Viriot

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Aurèlie Maurin, Lulla Opatowski, Laura Termine

HAS : Federico Di Meglio, Jean-Charles Lafarge, Maria Pini

Résumé des thématiques abordées

L'objectif de la réunion était de discuter et de définir les hypothèses du modèle avec les experts. La présentation du Cadrage avec le modèle est prévue pour la CTV du 18 mars

Points de discussion :

– 1. **Troisième dose du schéma 3+1 pour VPC20 selon l'AMM : choix entre le 5e et le 6e mois ?**

Décision : Administration à 6 mois pour les autres pays. Selon l'AMM, les deux options sont possibles.

– 2. **Définir la structure du modèle de transmission : Prise en compte du co-portage ?**

Dr Varon mentionne 5 % de co-portage avec une dominance d'un sérotype.

Limites des données disponibles (biais PCR, classification incertaine des sérotypes).

Phénomène de substitution des sérotypes déjà observé.

Modèle de portage simple vs. Modèle de multiportage : remplacement basé sur la pression vaccinale.

Décision : Le co-portage ne sera pas pris en compte. Des références seront partagées par les experts pour justifier cette décision.

– 3. **Regroupement des sérotypes ?**

Options : par vaccin, par potentiel pathogène, par prévalence de portage.

Possibilité de stratification supplémentaire selon le potentiel pathogène (attention le caractère invasif des sérotypes évolue dans le temps impliquant que le choix des regroupements soit pertinent sur plusieurs années) et la prévalence.

Décisions :

Inclusion du sérotype 6C ? Comme il n'est pas dans les sérotypes vaccinaux, il faudrait une référence mentionnant la protection croisée grâce au 6A et 6B.

15B et 15C seront regroupés.

Proposition de regroupement selon l'appartenance vaccinale à envoyer aux experts pour validation et ajustement avant la NdC.

– 4. **Structure du modèle avec deux niveaux de protection (partielle et complète) ?**

Protection partielle : uniquement contre l'infection.

Protection complète (avec la dose de rappel) : inclut le co-portage.

Définition des cut-offs et analyse de sensibilité.

Décision : À rediscuter selon les données disponibles. Hypothèse validée :

Protection partielle. Proposition d'utiliser la primovaccination (2 doses pour VPC13 ou VPC15 et 3 doses pour VPC20)

Calibration basée sur les données SPF (nourrissons : au moins 1 dose avant 8 mois, qui peut être assimilé à 2 doses selon les experts, en supposant que ceux ayant reçu une dose recevront la deuxième ; 3 doses à 21 mois)

– 5. **Remontée des données (Couverture vaccinale, épidémiologie, etc.) depuis 2003 ?**

Décision :

GEODES : données disponibles à partir de 2010[56] (vérification par Dr Viriot).

SNDS : période couvert à confirmer avec la Mission Data (HAS) : à partir du 2006 (partielles, données complète dès 2007). Pas de données disponibles avant.

– 6. **Individus à risque**

Pour les adultes, SpF a analysé des données SIIPA/EPIBAC/SNDS pour les différentes classes d'âge et niveaux de risque, haut/intermédiaire/faible (voir Annexe 3 du Rapport SpF)

Inclusion des enfants à risque et du vaccin VPP23 ?

Faible proportion des enfants à risque pour les IIP dans la population générale pédiatrique. Evocation de 2 %, chiffre à consolider par une référence.

Efficacité limitée du VPP23.

Manque de données spécifiques sur cette population pour les nouveaux vaccins.

Décision : Discussion interne à l'HAS pour évaluer la nécessité d'inclure les enfants à risque et le vaccin VPP23 dans le modèle.

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°3 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 16 avril 2025

Horaire : 10H-12H15

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon, Delphine Viriot

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Aurélie Maurin, Lulla Opatowski, Laura Termine

HAS : Federico Di Meglio, Jean-Charles Lafarge, Maria Pini, Dom Thorrington

Résumé des thématiques abordées

L'objectif de la réunion était de discuter les derniers sujets ouverts de la modélisation et de valider avec les experts les hypothèses du modèle pour l'analyse épidémiologique et économique.

Pour information, la publication du Cadrage a eu lieu le 15 avril 2025[57].

[56] Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques

[57] Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3602010/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-chez-les-nourrissons-les-enfants-et-les-adultes-note-de-cadrage

Modélisation des effets de la vaccination

Un commentaire sur les scénarios évalués : étant donné que pneumonies et otites ne seront pas prises en compte dans le modèle, mais uniquement les infections invasives à pneumocoques (IIP), on va sous-estimer les bénéfices du vaccin.

– Question 1 : **Quel est l'âge de la 3ème dose pour le schéma VPC20, 5 ou 6 mois ?**

Recommandations AMM : au moins 1 mois d'écart entre les doses. Remarque : l'immunité est meilleure quand il y a 2 mois d'écarts entre les doses.

Ce qui joue le plus sur le portage c'est le *booster*, il donne des anticorps avec une meilleure affinité.

La décision retenue est de modéliser l'administration de la 3e dose à 6 mois, dans le cadre d'un schéma 2-4-6 mois, avec un rappel à 11-12 mois.

Cette option est préférée car :

Elle améliore la réponse mémoire grâce à un espacement de 2 mois entre les doses.

Elle est plus efficace pour réduire le portage, renforçant ainsi la protection indirecte (effet populationnel).

Elle est cohérente avec les pratiques d'autres pays.

– Question 2 : **Quelle est la durée de protection individuelle du vaccin (1/w)? Est-ce qu'on fixe une durée ?**

Il est difficile de savoir s'il y a une durée limitée d'efficacité individuelle à partir des données disponibles. Différentes façons de le mesurer : le taux d'anticorps et les cellules B mémoire spécifique. Ce sont les cellules B mémoire qui restent longtemps et qu'il est important de mesurer pour connaitre le niveau de protection chez un individu sain. Pour un individu immunodéprimé, on regarde le niveau d'anticorps, qui chute beaucoup plus rapidement d'où la recommandation de revacciner à 5 ans.

Remarque : Concernant la durée de protection, aucune mention spécifique n'est faite dans l'AMM, mais une protection à long terme est attendue, même si certains sérotypes comme le 3 ou le 19F ou le 19A restent moins bien couverts. Il est donc proposé de supposer une protection « à vie », sauf peut-être pour ces sérotypes 3, 19A et 19F. Il faut bien garder à l'esprit que la protection contre le portage n'est conférée qu'à partir du *booster*.

Modélisation de la transmission

– Question 3 : **Est-ce qu'on valide un modèle sans co-portage ?**

Oui, on valide le modèle reposant sur un portage simple, avec la possibilité de super-acquisition, ce qui est jugé suffisant pour répondre aux objectifs de modélisation.

– Question 4 : **Quel détail pour le paramètre de coût de compétition θ ?**

D'un point de vue de l'identification des paramètres, on ne pourra pas avoir un coût de compétition qui dépende à la fois de la souche résidente et de la souche remplaçante. Il est donc proposé de partir sur un paramètre de compétition qui ne dépend que de la souche résidente.

Remarque : Lors de l'analyse microbiologique de prélèvements, on peut passer à côté d'un co-portage, car la technique utilisée repose sur une différenciation visuelle entre les colonies. Néanmoins, plusieurs colonies sont systématiquement analysées dans une même boîte, et en pratique on observe bien les mêmes sérotypes qu'à l'échelle populationnelle, ce qui suggère qu'on ne passe pas à coté de beaucoup de sérotypes en co-portage lors du sérotypage.

– Question 5 : **A quel niveau de détail spécifie-t-on la durée de colonisation ?**

Il est possible qu'en fonction du sérotype, les durées de portage varient (par exemple, les sérotypes les plus résistants pourraient aussi être ceux qui sont portés le plus longtemps). Néanmoins, il est impossible d'estimer simultanément des durées de portage et des transmissibilités distinctes par sérotype (souci d'identification). Il est donc décidé de ne prendre en compte une différenciation des durées de portage selon le sérotype que si on trouve des données pour informer ces durées. Cependant, les études disponibles pour cela sont plutôt anciennes, et peu nombreuses.

De plus, les données de durée de portage provenant d'autres pays (ex. données africaines) peuvent refléter des situations très différentes et sont donc difficiles à exploiter pour nous.

Une spécification de la durée de portage par groupe d'âge semble donc suffisante en l'absence de données robustes par sérotype.

Modélisation chez les individus à risques

– Question 6 : **Quelles données pour avoir la proportion d'individus à risque selon l'âge ?**

Grâce aux données ACTIV, nous pourrons connaître la proportion d'individus à risque chez ceux qui ont des IIP, par âge chez l'enfant de moins de 15 ans. Néanmoins, pour le modèle, nous aurons besoin de connaître la proportion d'individus à risques par groupe d'âge au sein de la population générale.

Des algorithmes sont développés par l'assurance maladie pour identifier dans le SNDS les individus à risques de certaines pathologies (ex. pour adresser les courriers de vaccination grippe et COVID-19). Mais les proportions d'individus à risque pour la grippe ne sont pas les mêmes que pour les IIP et il n'y a pas d'algorithme spécifique aux pathologies à risques d'infections invasives à pneumocoques et trouver le temps d'en construire un dans les délais impartis risque d'être compliqué.

Toutefois, un travail a déjà été réalisé par SpF pour identifier la population à risque d'IIP (Rapport 2023) chez l'adulte, en adaptant les algorithmes existants. Le groupe de travail de la HAS pourra s'appuyer dessus pour envisager de réaliser la même chose pour les enfants à risque.

La HAS doit transmettre à l'équipe des modélisateurs les proportions d'individus à risques au sein de la population, selon les différents groupes d'âge, à supposer dans le modèle.

– Question 7 : **Quelles données pour avoir le taux d'invasivité pour les personnes à risques ?**

Remarque : n'importe quel pathogène/sérotype peut donner une infection chez les individus à risques. Via ACTIV, nous pourrons disposer de données sur la distribution des sérotypes dans le cas d'IIP, chez les enfants à risque vs. les enfants non à risque. Nous aurons aussi des données sur la distribution des sérotypes en portage chez les enfants dans leur ensemble.

– Question 8 : **Quelle efficacité du vaccin chez ces groupes à risque ?**

L'efficacité du vaccin chez les individus à risques dépend du taux d'anticorps.

La HAS doit transmettre à l'équipe des modélisateurs l'efficacité à supposer du vaccin sur le portage et les IIP pour les différents groupes de sérotypes chez les individus à risques.

L'HAS va discuter ce point en interne. Rappel des données publiées par SpF (bullnat_pneumo_bilan_2023_20250122 : = Appendice 3) pour les adultes à risque d'IIP. Pour les enfants à risque, faute de données, l'HAS a lancé un appel à candidatures pour un avis d'expert.

– Question 9 : **Est-ce qu'on garde la structure sur les individus à risques ?**

Oui, mais à confirmer en fonction des données que l'on aura.

– Question 10 : **Est-ce qu'on valide la structure du modèle avec 2 niveaux de vaccination et la répartition dans les groupes ?**

Oui on valide une structure du modèle avec un niveau « partiellement vacciné » (avant le *booster*) conférant une protection contre les IIP, et un niveau « complètement vacciné » (après le *booster*) protégeant aussi contre le portage. Un individu ayant reçu 1 seule dose est considéré comme non vacciné.

En ce qui concerne le VPC20, on explorera deux hypothèses alternatives, l'une pour nos analyses de référence, et l'autre comme analyse de sensibilité :

– partiellement vacciné à partir de la 2ème dose
– partiellement vacciné à partir de la 3ème dose.
– Question 11 : **Quelles données pour informer la protection contre le portage et les IIP de la vaccination dans ces 2 groupes « partiellement vacciné » et « totalement vacciné » ?**

La protection individuelle est estimée autour de 95 % (voir 100 %) pour les 2 à 3 premières années de vie, pour tous les sérotypes. Néanmoins pour certains sérotypes (par ex. le 3), il pourrait y avoir une baisse ensuite, qui pourrait être prise en compte dans le modèle pour ces sérotypes spécifiques (possibilité de perte d'immunité).

Par ailleurs, en ce qui concerne les différences entre vaccins, une moindre efficacité du VPC13 par rapport au VPC7 pourrait être observée pour les sérotypes 3 et 19A (mais pas pour les autres sérotypes), à reconfirmer lors de la prochaine réunion avec les experts.

– La HAS doit nous transmettre l'efficacité supposée du vaccin sur le portage et les IIP pour les différents groupes de sérotypes, pour chaque vaccin, sur la base de la littérature.

Voir tableau à remplir pour chaque vaccin ci-dessous

– Des études complémentaires sur la protection en fonction de l'âge (enfants et adultes) seront partagées par les experts pour affiner les paramètres.

Regroupement des sérotypes

Passer le sérotype 9V dans le groupe « haute transmissibilité » (avec le ST14).

Il faut différencier l'efficacité du vaccin sur les sérotypes 19A et 19F, le sérotype 3 et les autres sérotypes. On ne peut pas dire que le vaccin n'a pas d'efficacité sur ST3, juste que l'efficacité diminue rapidement dans le temps.

– Question 12 : **Faut-il intégrer 19F dans les sérotypes du VPC7 ?**

Oui, mais il faut mettre le sérotype 19F dans un groupe à part afin de tenir compte de ses spécificités (effet différent des VPC13, 15 etc. de celui sur les autres sérotypes, avec éventuelle perte d'immunité avec le temps).

– Question 13 : **Faut-il intégrer 6A sur lequel le VPC7 est efficace sans le cibler ?**

Non, car le VPC7 n'est pas la raison de la diminution de ce sérotype. On laisse le sérotype 6A dans son groupe actuel (à part).

– Question 14 : **Faut-il intégrer 19A dans les sérotypes du VPC13 ?**

Oui, et on laisse le sérotype 19A dans son groupe à part, ce qui permettra de tenir compte de ses spécificités (éventuelle perte d'immunité avec le temps).

– Question 15 : **Faut-il intégrer 3 dans les sérotypes du VPC13 ?**

Oui, car le vaccin a une efficacité dans les années qui suivent la vaccination. Mais il faut mettre le sérotype 3 dans un groupe à part afin de tenir compte de ses spécificités :

Aucun effet *booster* (donc un effet sur les IIP uniquement, et jamais sur le portage), ou un effet très limité dans le temps sur le portage (perte d'immunité après 3 ans)

Un effet sur les IIP qui ne perdure pas dans le temps (perte d'immunité également)

– Question 16 : **Faut-il intégrer 6C parmi les sérotypes sur lesquels le VPC13 (et les vaccins suivants) sont efficaces ?**

Oui il faut l'ajouter. Les données suggèrent que le VPC13 (qui inclut le 6A mais pas le 6C) a eu un effet sur le 6C aussi.

Ce sérotype n'a été décrit qu'après 2005, mais des analyses rétrospectives ont été réalisées, et les données du CNRP en tiennent donc compte, même pour les années antérieures.

Voir dernière version du tableau de groupement des sérotypes ci-dessous

Données pour informer le modèle

– Données sur le portage et les IIP d'ACTIV (2000 à 2024)

Plusieurs bases de données disponibles : une base sur le portage/les otites, mais aussi une base spécifique aux IIP (avec facteurs de risque etc.), et une base sur les méningites.

– Données sur les IIP du CNRP

Les données sur la période 2000 à 2024 ont été transmises par E Varon.

– Données EPIBAC

Les liens vers les données disponibles ont été partagés par SpF.

– Données sur la couverture vaccinale

Les données du SNDS (2006/7 à 2024) vont être transmises rapidement aux modélisateurs. Attention : la couverture vaccinale du SNDS est sous-estimée, car les vaccins distribués gratuitement (ex. dans les PMI ou certains hôpitaux) ne sont pas dans la base.

Confronter les données du SNDS et de SpF (étude réalisée par Daniel Lévy Bruhl, à partager) afin d'évaluer et corriger le niveau de cette sous-estimation.

On pourra compléter la base de données du SNDS à partir des données du certificat vaccinal à 24 mois pour les nourrissons (pour les cas de vaccination sans remboursement) : SpF va partager les liens (sur GEODES puis ODYSSEE) pour accéder à ces données.

Enfin, sur la période 2003 à 2007, nous utiliserons les données de l'échantillon généraliste des bénéficiaires. Données qui pourront être partagées par SpF.

Présentation par la HAS sur l'efficacité vaccinale (analyse de la littérature)

Points de discussion :

Manque de données observationnelles pour l'efficacité du vaccin sur le portage et IIP pour les deux vaccins VPC20 et VPC21

Présentation de données d'immunogénicité d'une étude observationnelle menée en UK + Durée d'efficacité du vaccin dans quatre modèles publiés (trois financés par les laboratoires et un indépendant) EV avec diminution dans le temps.

Remarque :

La décroissance de la protection individuelle sera considérée dans le modèle (adultes à risque et adultes de 65 ans et plus)

CV très élevé chez les nourrissons grâce à l'obligation vaccinale : 90 % à 6 mois

Faire attention à la réponse immunitaire après le *booster*.

Evaluer l'effet du rattrapage : une étude sur VPC13 en primovaccination et VPC20 pour la dose de rappel (à partager par Dr Cohen) : aspect à prendre en compte

La réponse immunitaire est hétérogène.

R : 0,35 = technique ELISA à corréler avec l'OPA, qui est plus intéressant à considérer pour la VE

Discussion

Il va falloir compléter un tableau avec l'efficacité du vaccin sur portage et IIP pour les 2 niveaux de protection du vaccin, pour tous les vaccins (Post-réunion : Le tableau à compléter a été ajouté)

Pour certains (groupes de) sérotypes, l'efficacité du vaccin sur le portage et/ou sur les IIP pourra diminuer dans le temps : lesquels (3, 19A, 19F) ? comment le modéliser ?

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°4 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 24 septembre 2025

Horaire : 10H00-12H00

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon, Delphine Viriot

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Aurèlie Maurin, Lulla Opatowski, Laura Termine

HAS : Jean-Charles Lafarge, Maria Pini, Dom Thorrington

Résumé des thématiques abordées

Objectifs de la réunion :

Le but principal de cette réunion était que l'équipe de l'Institut Pasteur présente au groupe de travail la structure actuelle, les hypothèses et les premiers résultats de la calibration de leur modèle dynamique de transmission des infections à pneumocoques. L'idée était d'avoir les retours et la validation des experts et de la HAS pour orienter les prochaines étapes du projet, qui visent à évaluer différents scénarios de vaccination contre les pneumocoques en France.

– 1. **Présentation du projet et des scénarios**

L'équipe de l'Institut Pasteur a ouvert la réunion en rappelant les objectifs du projet :

Évaluer les impacts directs et indirects de différentes stratégies de vaccination par le vaccin conjugué contre le pneumocoque (VPC) chez les adultes et les nourrissons.

Le modèle produira d'abord des analyses épidémiologiques (par exemple, nombre de cas et de décès évités) sur des horizons de 5 et 10 ans, suivies d'analyses économiques.

Au total, huit scénarios de vaccination seront explorés. Ces scénarios impliquent différentes combinaisons de recommandations vaccinales chez les nourrissons (VPC13/15 actuel vs VPC20) et chez les

adultes (VPC20 vs VPC20/21 vs VPC21 uniquement). La stratégie actuelle en France sert de référence pour la comparaison : VPC13 ou VPC15 pour les nourrissons et VPC20 pour les adultes.

– 2. **Structure du modèle de transmission**

L'équipe de l'Institut Pasteur a présenté la structure de base du modèle de transmission, en soulignant une modification importante par rapport aux versions précédentes.

Hypothèses de base :

Pas de co-portage : le modèle part du principe qu'une personne ne peut être colonisée que par un seul sérotype (ou sérogroupe) à la fois. Ceci est justifié par les faibles taux de co-portage détectés par les méthodes de laboratoire classiques en France.

Immunité spécifique au sérogroupe : un nouveau compartiment « Guéri » (R) a été ajouté. Après avoir éliminé un sérotype colonisant, une personne entre dans cet état, pendant lequel elle est temporairement immunisée contre la réinfection par un sérotype du même groupe, mais reste sensible à tous les autres groupes de sérotypes.

Discussion et décision :

Les experts se sont demandé si cette immunité concernait des sérotypes individuels ou les sérogroupes définis par le modèle. Il a été précisé qu'elle s'appliquait aux sérogroupes prédéfinis. Il a été confirmé que le modèle suppose une immunité non spécifique nulle après le portage. Un individu peut être colonisé par un nouveau sérogroupe immédiatement après avoir éliminé un autre sérogroupe.

L'ajout du compartiment « R » a été expliqué comme essentiel pour assurer la coexistence de plusieurs sérotypes avec une transmissibilité variable, ce qui est une représentation réaliste de l'épidémiologie. Sans cela, le modèle prédirait à tort que seule la souche la plus transmissible survit.

Le groupe de travail a validé cette structure du modèle, convenant qu'il s'agissait d'un cadre nécessaire et approprié compte tenu de l'hypothèse « sans co-portage ».

– 3. **Structure de la population : groupes d'âge et personnes à risque**

Stratification par âge : le modèle est divisé en 13 groupes d'âge pour bien refléter les calendriers de vaccination et les modes de contact spécifiques à chaque âge, en utilisant une matrice de contact française.

Discussion sur les groupes d'âge :

Le Dr Cohen a informé le groupe de la publication prochaine d'un article basé sur des données exhaustives relatives au portage chez les enfants français en bonne santé (0 à 18 ans). Ses données montrent que la prévalence du portage est très stable entre 2 et 6 ans, après quoi elle diminue régulièrement.

Il a suggéré que le modèle pourrait être simplifié en fusionnant les groupes actuels entre 7 et 18 ans, pour former un groupe 2 à 6 ans, puis un groupe 7 à 17 ans, ce qui réduirait également le temps de calcul. Les groupes d'âge chez l'enfant seraient donc : 0 à 3 mois, 4 à 6 mois, 7 à 10 mois, 11 à 23 mois, 2 à 6 ans, 7 à 17 ans.

Action : le Dr Cohen partagera les données de sa nouvelle étude avec l'équipe de modélisation.

Discussion sur les personnes à risque :

Le Dr Viriot a demandé si des données spécifiques sur les populations à risque seraient intégrées au modèle. Réponse de l'équipe de l'Institut Pasteur : pour l'instant, les personnes à risque ne sont pas modélisées comme une population distincte. Les principales raisons sont l'augmentation significative de la complexité du modèle et le manque de données spécifiques nécessaires pour paramétrer ces

groupes (par exemple, l'efficacité précise du vaccin). Des analyses post hocs plus simples pourraient être effectuées sur les résultats du modèle afin d'estimer l'impact sur ces populations.

Le groupe a accepté cette simplification en raison des contraintes techniques et des limites des données.

– 4. **Modèle de vaccination et hypothèses d'efficacité**

L'équipe de l'Institut Pasteur a parlé des hypothèses sur l'effet de la vaccination dans le modèle.

Mécanisme du vaccin : la vaccination est conçue pour réduire deux risques liés aux sérotypes de type vaccinal (VT) :

Le risque de devenir porteur.

Le risque de développer une infection invasive à pneumocoques (IIP) en cas de portage.

Durée de la protection : le modèle part du principe que la protection induite par le vaccin dure « toute la vie » dans le cadre de la simulation (soit en fait 35 ans au maximum), sauf pour les sérotypes 19F, 19A et 3.

Discussion et décision : les experts ont convenu qu'il s'agissait d'une hypothèse raisonnable en l'absence de données contradictoires, l'immunosénescence n'étant observée qu'à partir d'environ 50 ans. L'hypothèse d'une protection pendant toute la durée des simulations a été validée pour le modèle.

Niveaux de statut vaccinal : un statut vaccinal à deux niveaux a été proposé :

– **Vaccination partielle** : les nourrissons ayant reçu leur série de vaccins primaires sont considérés comme protégés contre les IIP, mais sans efficacité contre le portage.
– **Vaccination complète** : les enfants ayant reçu leur dose de rappel et les adultes vaccinés sont considérés comme efficaces contre les IIP et le portage.

Discussion et décision : le Dr Cohen a fortement soutenu cette structure, soulignant que le facteur clé de la protection contre le portage est la dose de rappel. Cette structure à deux niveaux a été validée.

Néanmoins, le Dr Cohen a indiqué qu'il pensait qu'il y avait un effet des primo-doses sur le portage et que ne considérer aucun effet sur le portage avant le *booster* était une hypothèse trop forte. Nous allons donc supposer un effet du vaccin sur le portage même avant le *booster*. Dr Cohen doit nous envoyer un article dans lequel ils avaient évalué l'impact du vaccin VPC7 sur le portage chez des enfants sains sur la première année de vie, à partir de données de 2007 à 2008. Cet article nous permettra de quantifier l'effet du vaccin sur le portage avant le *booster* pour le VPC7 chez l'enfant, et nous pourrons ensuite faire des hypothèses pour les autres vaccins.

En ce qui concerne par ailleurs les sérotypes 3, 19A et 19F, les experts estiment qu'il faut faire une distinction :

Sérotype 3 : pas d'effet du *booster* peu importe le vaccin. Dans le modèle nous allons considérer une perte progressive d'immunité contre le portage et les IIP depuis la date du *booster* jusqu'à atteindre 0 à l'âge adulte (18 ans).

Sérotypes 19F et 19A : il y a bien un effet *booster* pour ces sérotypes, mais à partir du VPC13, l'efficacité sur le portage est moins bonne (potentiellement en lien avec un changement de la technique de conjugaison entre VPC7 et VPC13). Nous allons considérer une efficacité vaccinale constante mais inférieure à celle sur les autres sérotypes vaccinaux à partir du VPC13 pour ces 2 sérotypes dans le modèle.

Enfin, en ce qui concerne l'efficacité vaccinale chez l'adulte, l'hypothèse selon laquelle le vaccin n'aurait aucun effet sur le portage est considérée comme trop forte par E Varon et R Cohen. Une analyse

de sensibilité sera menée pour tester trois niveaux d'efficacité du vaccin sur le portage chez l'adulte : zéro, la même efficacité que chez les nourrissons (48 %) et la moitié de cette efficacité (24 %).

– 5. **Regroupement et affinement des sérotypes**

La question du regroupement des plus de 90 sérotypes pneumococciques a été abordée, notamment dans la perspective de réduire le nombre de groupes pour en faire que ce soit plus facile à gérer pour le modèle.

Regroupement initial : L'équipe a présenté un tableau avec 23 propositions de regroupements sérologiques en fonction de l'inclusion dans les vaccins, de la transmissibilité et du potentiel de maladie invasive.

Discussion et décisions sur des sérotypes spécifiques :

Sérotypes 8 et 12F : les experts ont noté que ces sérotypes présentaient des schémas épidémiologiques très différents. Le sérotype 12F provoque des épidémies soudaines, tandis que le sérotype 8 est plus endémique. Il a été décidé de les séparer en deux groupes distincts.

Sérotypes rares non vaccinaux : le regroupement des sérotypes rares a fait l'objet d'un débat animé en raison du degré élevé d'incertitude quant à leurs caractéristiques (transmissibilité et invasivité). De plus, Dr E Varon a expliqué que les sérotypes (29 et 11B) ne devraient pas être regroupés car ils ont des caractéristiques très différentes ; elle a proposé de plutôt regrouper le 11B avec les sérotypes 34, 7C, 9L et 24B ; et le 29 avec les sérotypes 21 et 35F.

Les experts ont estimé que la classification de plusieurs sérogroupes comme présentant un potentiel « élevé » ou « faible » de transmission ou d'infection n'était pas suffisamment étayée par les données. L'équipe de Pasteur a expliqué qu'il ne s'agissait que d'un guide pour aider au remplissage du tableau, mais qu'en réalité les niveaux de transmissibilité et d'invasivité de chaque groupe étaient estimés et pas imposés dans le modèle ; l'idée est donc juste que les sérotypes d'un même groupe ont des transmissibilités et des invasivités similaires.

Décision : les mentions « élevé » et « faible » seront supprimées du tableau afin d'éviter toute interprétation erronée. L'équipe de modélisation testera deux hypothèses concernant le regroupement des sérotypes non vaccinaux :

Un unique groupe incluant les 10 sérotypes non vaccinaux ;

Ou 3 groupes : 38,25A ; 21, 35F, 29 ; et 34, 7C, 9L, 24B, 11B.

Sérotype 9A : ce sérotype apparaît dans les données d'infections invasives du CNRP, mais pas dans les données ACTIV. Au vu de ce manque de données de portage, on a décidé d'exclure le 9A du modèle pour l'instant.

Sérotype 5 : la question se pose également, car ce sérotype n'apparaît pas dans ACTIV et aucune donnée de portage n'est donc disponible. Actuellement, compte tenu de leur inclusion dans le VPP23, il est regroupé avec le sérotype 1, pour lequel le portage est rare, engendrant un fort niveau d'incertitude.

Discussion : réfléchir à des regroupements de sérotypes pour les sérotypes très peu présents dans les données.

– 6**. Scénarios prospectifs de couverture vaccinale chez l'adulte**

La proposition initiale de la HAS était de se caler pour ces scénarios (2025->2035) sur la couverture actuelle du vaccin contre la grippe chez l'adulte.

Dr Lévy-Bruhl a indiqué que cela ne lui semblait pas très réaliste et proposé de repartir du niveau de couverture récemment observé (étude de 2023 évoquée par Dr Viriot), puis de supposer une augmentation progressive de la couverture vaccinale jusqu'à des couvertures supérieures à celle de la grippe.

Décision : Plusieurs scénarios alternatifs pourraient être testés. Dr Lévy-Bruhl se propose de nous transmettre des propositions rapidement.

– 7. **Conclusion et prochaines étapes**

L'équipe de l'Institut Pasteur va maintenant s'occuper de mettre en œuvre ces changements. Les experts vont partager les données avec les modélisateurs. Si besoin, la HAS va vérifier les nouvelles hypothèses.

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°5 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 5 novembre 2025

Horaire : 10H00-12H00

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon, Delphine Viriot

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Simon Cauchemez, Aurèlie Maurin, Lulla Opatowski, David Smith,

Laura Termine

HAS : Jean-Charles Lafarge, Fabienne Midi, Maria Pini, Dom Thorrington, Fabienne Midi

Résumé des thématiques abordées

Objectifs de la réunion :

Le but principal de cette réunion était que l'équipe de l'Institut Pasteur présente au groupe de travail la structure actuelle et les résultats de la calibration du modèle. L'idée était d'avoir les retours et la validation des experts et de la HAS pour orienter les prochaines étapes du projet en vue de la modélisation épidémiologique et économique pour les 8 scénarios de vaccination contre les pneumocoques en France.

– **1. Structure du Modèle et État d'Avancement**

Le groupe a discuté des données et des hypothèses utilisées pour paramétrer le modèle.

Calibration du modèle et remplacement sérotypique :

Le modèle est en cours de calibration pour s'ajuster aux données épidémiologiques françaises. Dans ce cadre, les regroupements de sérotypes ont été portés à 27 groupes, à la suite des efforts entrepris pour améliorer la qualité de l'ajustement des courbes et optimiser la capacité du modèle à reproduire les dynamiques observées.

Un point de discussion critique a été la nécessité de s'assurer que le modèle réplique avec précision le phénomène de remplacement sérotypique observé. La diminution du portage et des maladies associées à des sérotypes du vaccin VPC13, ainsi que l'augmentation subséquente des sérotypes non vaccinaux, doivent être capturées pour prédire de manière crédible l'impact des nouveaux vaccins à spectre élargi.

Les données du Centre National de Référence des Pneumocoques (CNRP) sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques (IIP, ou IIP - en anglais, invasive pneumococcal disease) et la distribution des sérotypes, ainsi que les données de portage issues d'études pédiatriques (réseau ACTIV), constituent les sources principales pour cette calibration.

Discussion et décision : Il est très important de bien préciser le contexte français des données pour la modélisation. Les analyses de sensibilité seront prévues pour tester différentes hypothèses concernant le potentiel invasif et la transmissibilité des sérotypes non vaccinaux, dont la définition en termes d'épidémiologie est moins précise.

Efficacité vaccinale et perte d'immunité :

Le groupe a discuté des hypothèses de paramètres pour l'efficacité vaccinale (EV) du VPC20 comparé à la séquence de VPC13 ou VPC15 en particulier sur le portage. Les données directes étant limitées, ces paramètres seront basés sur les paramètres d'efficacités estimés pour VPC13 et VPC15.

L'hétérogénéité de l'EV pour le VPP23 selon les méthodologies a été rappelée. Les études observationnelles classiques rapportent une VE modeste chez l'adulte (20–30 %, particulièrement dans les groupes à risque). Les approches modélisées dans une meta-analyse anglaise[58], intégrant des données de terrain, convergent vers une VE moyenne autour de 50 %2, avec une plage variable selon les hypothèses pessimistes vs optimistes, comparables aux estimations utilisées pour les vaccins contre la grippe.

Le groupe d'experts a rappelé que l'immunogénicité d'une primovaccination est moins favorable avec des vaccins à haute valence (publication du Dr Cohen).

Chez les enfants, l'hypothèse d'une efficacité de moitié sur les primo-doses (partiellement vaccinés) pour le portage est valable pour les vaccins VPC7 et VPC13 mais pas pour VPC20. Pour VPC20, l'efficacité sur le portage après les 3 doses et moins de la moitié de l'efficacité après le *booster*.

Chez les adultes, l'hypothèse que 1 dose soit équivalent à l'efficacité après *booster* chez l'enfant est pertinente. Une analyse de sensibilité sera conduite pour tester trois niveaux d'efficacité du vaccin sur le portage chez l'adulte : la même efficacité que chez les enfants après le *booster* (80 %), la moitié de cette efficacité ou une efficacité nulle.

Chez l'enfant, lors du changement de vaccin (les années de changements de recommandations), on considère que l'efficacité vaccinale dépend du vaccin reçu en *booster*. Ex : des enfants ayant reçu leur primo-doses avec VPC13 et le *booster* avec VPC20 auront l'efficacité vaccinale de VPC20 après *booster*.

Les modélisateurs ont présenté la structure de la version actuelle du modèle, qui prend en compte :

Le niveau de protection, avec la distinction entre les personnes partiellement et totalement vaccinées ;

L'effet du portage pneumococcique intégré dans l'analyse épidémiologique, grâce aux données de surveillance du groupe ACTIV chez la population pédiatrique. L'équipe rappelle que le modèle est construit pour être stable, en équilibre de portage avant l'introduction du vaccin ;

L'immunité post-vaccinale rapportée 30 jours après la vaccination dans les études cliniques ; Ce délai entre vaccination et immunité n'est pas pris en compte dans le modèle, on considère une efficacité du vaccin dès que l'on rentre dans le groupe d'âge concerné.

[58] Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12(1):e0169368. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169368

L'incidence des IIP dépend fortement des classes d'âge, considérant une protection surtout indirecte chez les nourrissons avant 6 mois, et une évolution immunologique naturelle qui augmente entre 4–6 mois, avec un niveau de risque en transition entre 7–10 mois.

La transmissibilité est modulée par la susceptibilité individuelle, la matrice de contacts selon l'âge (matrice de contact Béraud ; attention que cette matrice ne présente pas des données de contact entre les groupes d'âge de moins de 1 ans) et la transmissibilité du groupe de sérotype. Les données provenant d'ACTIV sont utilisées pour calibrer cette transmissibilité.

Durée de protection : le modèle considère une dynamique de protection qui s'étend sur une période de 35 ans, correspondant à environ deux générations.

Discussion et décision : Le groupe d'experts considère important que le modèle puisse intégrer la diminution de l'immunité vaccinale dans le temps (waning effect), notamment chez les adultes3, a également été soulignée comme une composante nécessaire du modèle. Rappel de décision du GT du 24 sept 2025 : le groupe avait validé la proposition d'une analyse de sensibilité à mener pour tester trois niveaux d'efficacité du vaccin sur le portage chez l'adulte : zéro, la même efficacité que chez les nourrissons (80 %) et la moitié de cette efficacité (40 %).

Définition des populations à risque :

Une discussion importante a eu lieu sur la meilleure façon de définir les populations "à risque" dans le modèle. Ces groupes font l'objet de recommandations vaccinales différentes (actuellement VPC13 ou VPC15 + VPP23, en séquence) et présentent un risque de base plus élevé d'IIP.

Il a été convenu que le modèle nécessitait une définition claire et basée sur les données de ces groupes, de leur taille au sein de la population et de leur risque relatif de maladie par rapport aux individus sains. Les données de Santé publique France et de la littérature seront utilisées pour affiner cette stratification.

– 2. **Décisions et prochaines étapes**

Sur la base de la discussion, les décisions suivantes ont été prises et les prochaines étapes ont été assignées à l'équipe de modélisation :

Finaliser la Calibration : La priorité immédiate est de terminer la calibration du modèle, en s'assurant qu'il s'ajuste robustement aux tendances épidémiologiques post-VPC13, en particulier le remplacement sérotypique.

Paramétrer les Nouveaux Vaccins : Les hypothèses d'EV (contre le portage et la maladie) pour le VPC20 et VPC21 seront finalisées et documentées, en s'appuyant sur la littérature la plus récente disponible ou en s'appuyant sur les efficacités vaccinales estimées sur les vaccins VPC7 et VPC13

Hypothèses de couvertures vaccinales chez les adultes : (i) partir d'une couverture vaccinale de 20 % et augmenter de +15 % chaque année, pendant 3 ans, pour atteindre 65 % (ii) partir d'une couverture vaccinale de 20 % et augmenter de +10 % chaque année, pendant 3 ans, pour atteindre 50 % (iii) partir d'une couverture vaccinale de 20 % et augmenter de +20 % chaque année, pendant 3 ans, pour atteindre 80 %.

Évaluation Économique : Il a été noté que les résultats épidémiologiques de ce modèle compartimental dynamique serviront d'entrée principale pour l'analyse coût-résultat. **La recherche des données qui seront utilisées dans le cadre de cette analyse sera conduite par le service S2E de l'HAS en collaboration avec les modélisateurs de l'Institut Pasteur.** Les données recensées à ce stade par l'institut Pasteur sont rappelées.

Les coûts relatifs aux événements simulés par le modèle épidémiologiques (IIP, hospitalisation, décès).

Le risque d'hospitalisation : Concernant la sévérité des infections à pneumocoques (IIP), les infections invasives nécessitent presque systématiquement une hospitalisation chez les enfants. Selon SpF4 presque tous les cas d'IIP chez les enfants entraînent une hospitalisation, car ce sont des infections graves (méningite, septicémie). Une estimation de >90 % des cas pédiatriques sont hospitalisés, alors que moins de 20 % des IIP sont hospitalisées chez l'adulte. Par exemple, toutes les pneumonies bactériennes ne sont pas hospitalisées, ce qui entraîne une sous-détection importante chez l'adulte.

Le risque de décès : Dans les études multicentriques, la mortalité est entre 18–25 % chez les adultes, et moins élevée chez les enfants (≈ 20 décès par an en 2023 et 2024. Chez les enfants la mortalité est faible mais non négligeable (<5 %).

Les séquelles : elles sont importantes chez l'enfant, environ 25–30 % des cas d'IIP hospitalisés (notamment après méningite pneumococcique) ont des séquelles, et jusqu'à deux tiers selon les études COMBAT et SIIPA, qui ont été partagées par le GT.

L'équipe projet souligne la difficulté de définir ces conditions et de collecter des données fiables sur les séquelles par type d'IIP (méningites et bactériémies), par classe d'âge et par niveau de risque en France. Pour cette raison la prise en compte des séquelles dans l'analyse économique dépendra des données disponibles.

Discussion et décision : L'équipe de l'Institut Pasteur propose de préparer un Google Doc pour collecter les paramètres pour le modèle économique. Le Dr D. Levy-Bruhl partagera par mail le modèle utilisé par le HCSP en 2016.

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°6 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 18 décembre 2025

Horaire : 10H00-12H00

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Simon Cauchemez, Aurèlie Maurin, Lulla Opatowski, Laura Termine

HAS : Jean-Charles Lafarge, Maria Pini, Dom Thorrington

Résumé des thématiques abordées

Objectifs de la réunion :

Présenter l'état d'avancement du modèle épidémiologique de transmission dynamique et de la calibration aux données historiques françaises

Valider les dernières hypothèses et orienter les choix méthodologiques en vue des simulations finales du modèle épidémiologique en préparation du modèle économique.

– 1. **Structure du Modèle et État d'Avancement**

Population pédiatrique

Les experts considèrent que le modèle reproduit de façon globalement satisfaisante les dynamiques de portage, de remplacement sérotypique et les tendances d'incidence des infections invasives.

– Constats

Un point de vigilance est soulevé pour bien comprendre les points visibles comme « outliers » par rapport aux courbes modélisées pour les nourrissons 0 à 23 mois et les enfants / adolescents 2 à 17 ans.

L'absence de prise en compte explicite des populations à risque est discutée parce-que elle pourrait également contribuer aux écarts observés dans la modélisation.

– Décisions

La calibration pédiatrique est jugée acceptable par les experts à ce stade et conservée comme base pour les simulations prospectives des scénarios. Des vérifications des regroupement des sérotypes seront effectuées par rapport aux données ACTIV. Un test sera effectué pour déterminer si le modèle permet de reproduire les données d'incidence obtenues en enlevant, pour chaque groupe de sérotypes, la fraction des IIP survenues chez des individus à risque (à déterminer à partir de données ACTIV et de l'étude SIIPA).

Population adulte

Des difficultés persistent pour reproduire les incidences observées chez l'adulte, en lien avec l'absence de données de portage et des hypothèses simplificatrices.

– Constats

En l'absence de données empiriques de portage chez l'adulte, plusieurs options méthodologiques ont été proposées par l'équipe de l'Institut Pasteur et discutées.

La conservation de la distribution sérotypique pédiatrique est jugée peu pertinente.

L'hypothèse d'une distribution de portage identique à celle observée pour les infections invasives chez l'adulte apparaît comme la plus acceptable, bien que non idéale.

Possibilité d'utiliser la distribution des sérotypes du réseau de surveillance d'individus hospitalisés pour lesquels un prélèvement respiratoire a été effectué. Nous attendons l'envoi de ces données.

– Décisions

Retenir comme hypothèse principale une distribution des sérotypes en portage chez l'adulte identique à celle observée dans les infections invasives adultes.

Justifier ce choix comme l'option méthodologique la moins biaisée dans le contexte actuel et éventuellement tester d'autres hypothèses dans le cadre d'analyses de sensibilité.

Une éventuelle révision des hypothèses est nécessaire avant toute interprétation des résultats.

Regroupement des sérotypes et invasivité

– Constats

Les sérotypes sont regroupés selon leur inclusion vaccinale et des hypothèses communes de transmissibilité et d'invasivité.

L'invasivité est calibrée par groupe de sérotypes et par grandes classes d'âge à partir des données nationales d'infections invasives.

L'hypothèse d'une invasivité homogène des sérotypes au sein d'un même groupe d'âge est reconnue comme simplificatrice, notamment chez l'adulte.

– Décisions

Le principe de regroupement des sérotypes est maintenu pour des raisons de faisabilité du modèle.

Une vérification de la cohérence relative des estimations d'invasivité avec la littérature française, les travaux de l'équipe ACTIV et les données de référence partagées par les experts sera conduite.

Les limites interprétatives de ces paramètres seront explicitement documentées.

Populations à risque

– Constats

Les personnes à risque partagent globalement le même portage que la population générale, mais présentent un risque accru de passage à l'infection invasive.

Certains sérotypes à faible potentiel invasif dans la population générale sont surreprésentés chez les personnes à risque.

– Décisions

Il est confirmé de ne pas intégrer, à ce stade, une sous-population « à risque » distincte dans la structure du modèle.

À des fins exploratoires, des analyses complémentaires pourront être menées en tenant compte de la part estimée d'infections survenant chez des personnes à risque, sans modification structurelle du modèle.

Les données issues des réseaux de surveillance disponibles seront mobilisées pour documenter ces analyses. L'analyse de groupes à risque rapportée dans la modélisation du HCSP 2017 sera considérée.

Scénarios vaccinaux et résultats préliminaires

– Constats

Des scénarios vaccinaux pédiatriques préliminaires ont été simulés.

Les résultats présentés sont exploratoires et fortement dépendants des hypothèses encore en cours de validation, notamment concernant la couverture vaccinale et l'efficacité vaccinale.

Les projections démarrent au 1er janvier 2026.

Scénarios de couvertures vaccinales proposés lors du dernier GT pour les adultes : (V1) partir de 20 % et augmentation de +15 % par ans pendant 3 ans pour atteindre un plateau à 65 % ; (V2) partir de 20 % et augmentation de +10 % par ans pendant 3 ans pour atteindre un plateau à 50 % ; (V3) partir de 20 % et augmentation de +20 % par ans pendant 3 ans pour atteindre un plateau à 80 %

Les valeurs de couvertures vaccinales à tester en démarrant de 20 % au début 2026 ne sont plus à jour. En attente des nouvelles valeurs de couvertures vaccinales chez l'adulte pour 2025 et 2026.

Les couvertures vaccinales chez les adultes de plus de 65 ans ne sont pas uniformes dans la population. Nous attendons les ratios de couverture vaccinale pour les groupes d'âge suivants : 65 à 69 ans, 70 à 79 ans et ≥ 80 ans (proposition d'utiliser les données observées sur la grippe, fournies par Santé publique France). Les experts ont discuté les percentage de CV à mettre à jour dans le modèle :

Pour le vaccin VPC 15 chez la population pédiatrique (à ce jour à 77 %, selon les données de vente du laboratoire). Les scénarios pour lesquels tester moins de 75 % de CV pour le VPC 15 sont caducs.

Pour le vaccin VPC20 chez les personnes de +65 ans les pourcentages sont en augmentation.

Le vaccin VPC 21 est maintenant disponible et remboursé au même titre que le VPC20.

– Décisions

Aucune interprétation définitive des scénarios vaccinaux pédiatriques n'est retenue à ce stade.

Les résultats consolidés seront présentés une fois les hypothèses adultes stabilisées.

Le scénario de référence sera statique et reprendra les états actuels des recommandations et des couvertures vaccinales (pour l'enfant : 25 % VPC13 et 75 % VPC15, pour l'adulte une valeur fixe de x% pour le VPC20).

Points de vigilance

– Absence de données empiriques de portage chez l'adulte.
– Forte dépendance des résultats chez l'adulte aux hypothèses de portage chez l'enfant.
– Non-prise en compte explicite des populations à risque.
– Sensibilité attendue des résultats médico-économiques aux hypothèses épidémiologiques.

Actions à venir

Tester la recalibration du modèle adulte avec les nouvelles hypothèses de portage.

Nous attendons les données de couverture vaccinale chez l'adulte pour 2025 et 2026, ainsi que les ratios de couverture vaccinale pour les différents groupes d'âge suivants : 65 à 69ans, 70 à 79ans, ≥80ans (proposition d'utiliser les données observées sur la grippe).

Centraliser les paramètres épidémiologiques du modèle nécessaires à l'analyse économique dans un document de travail partagé avec l'HAS. Les sorties épidémiologiques constituant les principales données d'entrée.

MODELISATION VACCINATION PNEUMOCOQUES-COMPTE RENDU DE LA REUNION N°6 DU GROUPE DE TRAVAIL HAS-INSTITUT PASTEUR

Date : 11 février 2026

Horaire : 10H00-12H00

Participants

Experts : Robert Cohen, Daniel Levy-Bruhl, Emmanuelle Varon

Institut Pasteur : Paolo Bosetti, Simon Cauchemez, Aurèlie Maurin, Lulla Opatowski, Laura Termine

HAS : Jean-Charles Lafarge, Maria Pini, Dom Thorrington

Résumé des thématiques abordées

Objectifs de la réunion :

• Présenter l'avancement du modèle épidémiologique et validation

• Discuter les scénarios et les choix méthodologiques pour les simulations finales en vue des analyses du modèle économique

Structure du modèle et état d'avancement

• Le modèle reproduit correctement les dynamiques de portage et de remplacement sérotypique, ainsi que les tendances d'infection invasive chez l'enfant. Les tendances d'infection invasive chez l'adulte ont également été modélisées. Les experts ont jugé la qualité des projections appropriée.

• Discussion sur les écarts pour certains groupes d'âge (nourrissons, enfants/adolescents) et sur l'absence de prise en compte explicite des populations à risque par rapport à la transmissibilité, l'immunité croisée, et l'invasivité

• La calibration pédiatrique est validée comme base pour les simulations prospectives

Scénarios de vaccination et projections

• Présentation de plusieurs scénarios de vaccination pour l'enfant (VPC13, VPC15, VPC20) et l'adulte (VPC20, VPC21), avec différentes répartitions et hypothèses de couverture vaccinale adulte avec projections d'augmentation

• Analyse de l'impact sur le portage, le remplacement sérotypique et le nombre de cas évités à court, moyen et long terme

• Les scénarios mixtes (avec deux vaccins recommandés au même titre, par exemple) sont jugés peu pertinents à long terme ;

Le GT a suggéré de ne pas considérer le scénario avec VPC13 et VPC15 et VPC20, mais seulement le scénario VPC15 (50 %) et VPC20 (50 %), plus proche de la situation présente.

Visualisation et interprétation des résultats

• Recommandation de présenter les résultats à la fois en transversal (annuel) et en cumulé, en adaptant les échelles et en distinguant les tranches d'âge

Proposition d'ajouter un horizon temporale intermédiaire (7 ans) pour illustrer le remplacement progressif entre 5 ans et 10 ans.

• Importance d'explications claires pour la CTV, avec des graphiques simplifiés pour la présentation des résultats principaux et des analyses détaillées dans le rapport

• Consensus pour simplifier la présentation, en se concentrant sur les scénarios réalistes et préférentiels

Analyse économique

• Nécessité de distinguer les méningites des autres infections invasives pour l'analyse économique

• Prise en compte des coûts, séquelles et hospitalisations dans la modélisation

Points discutés en aparté

Discussion sur la résistance (ou sensibilité diminuée) des certains sérotypes aux antibiotiques, notamment le ST11A à l'amoxicilline chez les enfants, et l'impact potentiel de la vaccination. Le point sera abordé dans la discussion du rapport avec référence aux travaux du Dr Varon.

D'après les données du réseau SIIPA (CNRP-ORP) incluant des patients adultes atteints d'IIP hors méningite sur la période 2022 à 2023 l'augmentation de la part des cas à risque avance avec l'âge[59]. Ce point sera inclus dans le rapport.

[59] Santé publique France. Bilan annuel 2023 : incidence des infections invasives à pneumocoques et impact de la vaccination. Saint-Maurice: SPF; 2025. https://www.santepubliquefrance.fr/infections-a-pneumocoque/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-bilan-2023

Annexe 2. Compte rendu des réunions du groupe de travail sur les recommandations vaccinales pour les enfants à risque

Dans le cadre du groupe de travail « Vaccination contre les infections à pneumocoques chez les enfants à risque », deux réunions ont eu lieu.

Compte-rendu de la réunion du GT N°1 « Vaccination contre les infections à pneumocoques chez les enfants à risque »

Dates : 13 octobre 2025

Experts du groupe de travail :

Dr Zein ASSAD, pédiatre, hôpital Bichat - Université Paris Cité, Paris, France

Dr Jean-François DELOBBE, pédiatre, Brumath, France

Dr Claire Amaris HOBSON, infectiologue, Service de maladies infectieuses hôpital Bichat, et IAME U1137 Inserm, Paris, France

Dr Fabien LABOMBARDA, cardiologue, cardio-pédiatre, CHU de Caen, France

Dr Giulia MINELLI, cardiopédiatre, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italie ; Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France

Dr Lindsay OSEI, pédiatre spécialisé en maladies infectieuses et tropicales, PMI Conseil Départemental du Var, Toulon, France

Dr Josette RAYMOND, bactériologiste, Université Paris Cité, Paris, France

Dr Matthieu RECEVEUR, pédiatre, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Dr Franck THOLLOT, pédiatre, Essey les Nancy, France

Dr François VIE LE SAGE, pédiatre, Aix les Bains, France

Dans le cadre de la révision des recommandations de vaccination actuelles contre les infections invasives à pneumocoques, cette réunion avait pour but :

- D'évaluer la place du vaccin conjugué 20-valent contre le pneumocoque, PREVENAR 20 (VPC20), dans la stratégie vaccinale pour les enfants à risque ;
- De réexaminer la liste des comorbidités et affections sous-jacentes définissant les enfants à risque, en vue d'un éventuel élargissement des critères d'éligibilité.

L'équipe projet a ouvert la réunion en rappelant le contexte épidémiologique des infections à pneumocoques (IP) en France, en particulier les formes invasives (IIP), qui demeurent un enjeu majeur de santé publique. Les nourrissons, les jeunes enfants et les personnes âgées sont les plus touchés, avec des taux d'incidence élevés et un risque accru de complications graves et de mortalité. Cet impact est souvent sous-estimé, notamment en raison de diagnostics bactériologiques peu systématiques.

Une vigilance particulière est requise pour les personnes à risque élevé d'IP, incluant les enfants immunodéprimés, les adultes âgés, ainsi que les individus souffrant de maladies chroniques ou recevant des traitements altérant le fonctionnement du système immunitaire. Ces constats sont également valables pour les pneumonies communautaires, où les mêmes populations présentent un risque supérieur de complications à long terme.

Dans ce contexte, l'inclusion du vaccin conjugué 20-valent PREVENAR 20 (VPC20) dans la stratégie vaccinale pédiatrique constituerait une avancée. Ce vaccin à haute valence, déjà recommandé chez l'adulte, fait actuellement l'objet d'une évaluation pour son intégration dans les recommandations vaccinales destinées aux enfants.

L'équipe projet a présenté les différentes questions d'évaluation, notamment l'évaluation de la place du vaccin VPC20 chez les enfants à risque et la révision des critères d'éligibilité à la vaccination pour les populations à risque.

Objectif 1 – Évaluation du VPC20 chez les enfants à risque

La réunion a permis d'examiner la place du VPC20 dans la stratégie vaccinale pédiatrique à risque d'IIP. Ce vaccin offre une couverture sérotypique élargie par rapport aux vaccins actuellement utilisés : VPC13 (Prevenar 13), VPC15 (Vaxneuvance), et VPP23 (Pneumovax).

L'équipe projet a présenté les données disponibles, notamment les résultats cliniques du VPC20 montrant une tolérance comparable à celle du VPC13 et une réactogénicité inférieure à la séquence VPC13/VPP23. Toutefois, les données spécifiques aux enfants à risque restent limitées, avec une seule étude menée chez les enfants prématurés (sous-groupe de 70 enfants) pour sécurité et tolérance de VPC20.

À la suite de la discussion, les experts du GT ont retenu les points suivants pour les enfants à risque :

– Le VPC20 est à recommander de manière préférentielle aux autres vaccins, dans toutes les classes d'âge (dès 0 à < 2 ; 2 à < 5 ; 5 à < 18 ans), sur la base de l'extrapolation des données d'efficacité immunitaire, sécurité et tolérance du vaccin VPC13, actuellement recommandé en population pédiatrique.

Propositions pour les prématurés et nourrissons à risque élevé d'IIP

– Dès 0 à < 2 ans : Le schéma vaccinal à recommander pour les nourrissons à risque est identique à celui des nourrissons en bonne santé, selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : 3 doses de primovaccination suivies d'une dose de rappel (schéma 3+1).
– De de 12 à 23 mois révolus, non vaccinés antérieurement : Une dose de VPC20 doit être réalisée dès que le risque est connu,
– à partir de l'âge de 15 mois ;
– ou avec un délai de 4 mois après la dernière dose de VPC, car les experts soulignent que la réponse immunogène est plus favorable avec ce délai.

Propositions pour les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque : - non vaccinés antérieurement

– Dès 2 à < 5 ans, non vaccinés antérieurement, une dose unique est à recommander pour les enfants à risque, à partir de l'âge de 24 mois, comme pour les enfants en bonne santé, selon l'AMM. La nécessité d'une dose de rappel après cinq ans n'est pas établie à ce jour.
– Dès 2 à < 5 ans, antérieurement vaccinés par Prevenar13 ou Vaxneuvance (avant l'âge de 24 mois), une dose unique est à recommander pour les enfants à risque, à partir de l'âge de 15 mois, comme pour les enfants en bonne santé, selon l'AMM.

Propositions pour les enfants et adolescents à risque :

– non vaccinés antérieurement
– vaccinés antérieurement avec la séquence VPC13 -VPP23 ou VPC15 - VPP23
– vaccinés antérieurement avec le VPP23

– Dès 5 à < 18 ans, antérieurement vaccinés ou non vaccinés antérieurement : une dose unique est à recommander pour les enfants et les adolescents à risque.
– Tous les enfants à risque qui ont complété précédemment le schéma vaccinal avec VPC13 ou VPC15 mais qui n'ont pas reçu de VPC20 après l'âge de 12 mois doivent recevoir une dose de VPC20, avec un délai de 4 mois
– Concernant le vaccin polysaccharidique non-conjugué, les experts ont proposé de ne plus recommander le VPP23 chez les enfants à risque, en raison du risque d'hyporéactivité immunitaire observé après son administration.

Doses supplémentaires

Les experts ont indiqué être favorables à la modification du délai entre la dose de rappel dans le schéma de vaccination des nourrissons (11 mois) et les doses supplémentaires de VPC20 chez les enfants à risque des IIP, en passant à 15 mois à la place de l'administration actuelle à 24 mois.

– Cette dose supplémentaire doit être envisagée dès que le risque est connu, afin d'optimiser la protection immunitaire.

Rattrapage

Les experts sont favorables à l'administration d'une dose de VPC20 en rattrapage chez les enfants à risque ayant déjà reçu un schéma complet avec le VPC13 ou le VPC15.

– Le VPC20 peut ainsi être utilisé pour compléter une série vaccinale entamée avec un autre vaccin conjugué, à condition de respecter un délai minimum 2 mois (8 semaines), ou, si possible 4 mois de la dernière dose de VPC.

Interchangeabilité

– L'interchangeabilité des vaccins VPC13, VPC15 et VPC20 a été confirmée par les experts par rapport aux sérotypes communs, pour compléter une série vaccinale entamée avec un autre vaccin conjugué, tant chez les nourrissons que chez les enfants de 2 à moins de 18 ans. Le vaccin VPC20 sera administré à titre préférentiel en raison de son impact sérotypique sur les infections invasives à pneumocoques.

Co-administration

– La co-administration du VPC20 avec les autres vaccins pédiatriques a été confirmé par les experts.

- Chez les nourrissons : DTCaP, Hib, hépatite B, Rotavirus, MenACWY, MenB, grippe, Covid-19
- Chez les enfants et adolescents : MenB, ROR, DTCaP, hépatite A, HPV, varicelle, grippe, Covid-19.

Note : Certains de ces vaccins ne seront administrés qu'aux enfants et adolescents à risque élevé d'IIP.

Objectif 2 – Révision des critères d'éligibilité à la vaccination pour les enfants à risque

Le second volet de la réunion a porté sur la révision des comorbidités et affections sous-jacentes définissant les enfants à risque. Une liste de conditions a été présentée, issue de l'étude internationale de Daigle et al. (2025), comparant les recommandations dans 195 pays. Parmi les conditions non incluses dans la liste française (HCSP 2017), plusieurs ont été discutées : affections neurologiques chroniques, trisomie 21, populations autochtones, et tabagisme, étant parmi les conditions non incluses dans la liste française.

À la suite de la discussion, les experts du GT ont été retenus les points suivants Révision des critères d'éligibilité à la vaccination :

– Affections neurologiques (et musculaires) chroniques : non retenues. Les experts ont indiqué que les affections neurologiques n'augmentent le risque d'IP que si elles ont un retentissement respiratoire ; or les pathologies respiratoires et cardiologiques sont déjà incluses dans la liste actuelle des comorbidités augmentant le risque d'IP.
– Trisomie 21 : les experts ont convenu de ne pas l'ajouter comme critère d'éligibilité directe, mais ils ont recommandé une surveillance renforcée, en particulier en présence de pathologies associées (cardiaques ou pulmonaires).
– Les populations autochtones : le concept de n'est pas applicable à la France. Cependant, les experts ont proposé de discuter dans la recommandation la précarité sociale comme facteur de risque, en remplacement de la catégorie « population autochtone » qui n'est pas, selon eux, pertinente au contexte français.
– La précarité sociale est un facteur de risque reconnu pour l'infection invasive à pneumocoques, par le biais :
– D'un accès restreint à la vaccination,
– De conditions de vie défavorables
– D'une fréquence accrue d'autres facteurs de risque.
– Le tabagisme : à ne pas ajouter, car il n'affecte pas apriori la population pédiatrique.

Certaines comorbidités potentiellement associées à un risque élevé d'IP ont été mentionnées dans la discussion : obésité, maladies métaboliques, nouvelles immunothérapies, maladies rénales chroniques, hépatopathie chronique, et malnutrition (notamment dans certains territoires de la France). Les experts ont souligné la nécessité d'une réflexion plus générale sur la pertinence d'élargir la liste des situations à risque d'IP, avec la possibilité d'étudier et de différencier les populations à risque en fonction de leur odds ratio dans des études à venir, afin de rendre éligibles à la vaccination contre le pneumocoque les adultes et les enfants.

Éléments complémentaires – Comparaisons internationales

Au cours de la réunion, plusieurs éléments de comparaison avec d'autres pays ont été discutés afin d'éclairer les décisions nationales en matière de vaccination antipneumococcique.

Les différences de recommandations entre la France, l'Angleterre et l'Allemagne ont été évoquées au cours de la réunion, afin de mettre en perspective les choix nationaux en matière de vaccination antipneumococcique.

En particulier, les experts ont discuté des décisions du STIKO (le NITAG allemand), qui ne recommande pas le VPC20 comme vaccin de première intention dans sa stratégie vaccinale.

Cette décision a suscité des échanges sur les contextes épidémiologiques en Allemagne. Les experts ont souligné que la couverture vaccinale est généralement inférieure en Allemagne, et que les sérotypes circulants diffèrent sensiblement de ceux observés en France. Ces variations influencent directement les recommandations locales, en fonction du profil de risque et de la dynamique des infections.

Conclusion et perspectives

À l'issue de la réunion, les points suivants ont été actés selon les experts du GT :

– Le VPC20 est recommandé de manière préférentielle pour les enfants à risque, dans toutes les classes d'âge ;
– Le VPP23 ne doit plus être recommandé chez les enfants à risque ;
– L'interchangeabilité entre les vaccins VPC est validée pour compléter une série vaccinale entamée avec un autre vaccin conjugué. Le vaccin VPC20 sera administré à titre préférentiel ;

– La co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine est confirmée chez les enfants à risque ;
– Pour les enfants à risque nécessitant une mise à jour de leur schéma vaccinal :
  • Dès que possible substitution des vaccins VPC13 et VPC15 par VPC20 pour compléter et terminer les schémas vaccinaux dans les 2 premières années ;
  • Chez les enfants n'ayant pas reçu une dose de VPC20 après 12 mois, dès que le risque est connu, une dose supplémentaire doit être réalisée avec un délai minimal de 2 mois.
– Aucune condition ou comorbidité à ajouter à la liste des critères d'éligibilité à la vaccination contre le pneumocoque.

Compte-rendu de la réunion du GT N°2 « Vaccination contre les infections à pneumocoques chez les enfants à risque »

Date : 24 novembre 2025

Dans le cadre de la révision des recommandations de vaccination actuelles contre les infections invasives à pneumocoques, cette réunion avait pour but de finaliser la recommandation à proposer en CTV.

Points actés lors de la réunion du 13 octobre 2025 :

Objectif 1 – Évaluation du VPC20 chez les enfants à risque

Les experts ont indiqué être favorables avec les points suivants pour le vaccin VPC20 chez les enfants à risque :

– VPC20 est à recommander de manière préférentielle chez les enfants à risque, dans toutes les classes d'âge (dès 0 à < 2 ; 2 à < 5 ; 5 à < 18 ans) ;
– VPP23 ne doit plus être recommandé ;
– L'interchangeabilité entre les VPC est validée ;
– La co-administration avec les vaccins pédiatriques de routine est validée ;
– Pour les doses supplémentaires[60], la vaccination doit être effectuée dès que le risque est connu, avec un délai minimal de 2 mois selon l'AMM, ou, si possible, de 4 mois après la dernière dose de VPC.

Les experts ont discuté de la limite d'âge de 24 mois pour la dose de rappel, qui est donnée dans la recommandation actuelle pour l'administration du vaccin VPP23. Ils sont convenus qu'il n'était pas nécessaire d'attendre cet âge avec le VPC20, car cette décision était pertinente avec l'hyporesponsivité immunitaire du VPP23 chez les enfants de moins de 24 mois.

– La proposition de phrase au point 5) a reçu l'aval unanime des experts.

Des propositions de recommandations ont été discutés par classe d'âge et statut vaccinal, selon le calendrier vaccinal français, et en tenant compte de l'AMM du vaccin. La stratégie vaccinale suivante a reçu l'aval unanime des experts et sera présentée lors du CTV du premier trimestre 2026.

Nourrissons prématurés :

– Schéma 3+1 avec le VPC20 (3 doses de primovaccinations et une dose de rappel)

Nourrissons non vaccinés de 12 à 23 mois :

– 2 doses VPC20 (un intervalle minimal de 8 semaines entre ces deux doses)

[60] Il s'agit d'administrer une dose de VPC20 entre 2 et <5 ans, ou entre 5 et <18 ans, en remplacement de la dose de VPP23, qui ne doit plus être utilisée

Nourrissons de 15 mois à moins de 5 ans déjà complètement vaccinés avec un vaccin VPC :

– 1 dose VPC20 (au moins 8 semaines depuis la dernière dose, idéalement 4 mois après la dernière dose)

Enfants non vaccinés de 2 à moins de 5 ans :

– 1 dose VPC20 (à partir de 24 mois, au moins 8 semaines depuis la dernière dose)

Enfants de 5 à 17 ans (vaccinés ou non) :

– 1 dose VPC20 (au moins 8 semaines depuis la dernière dose)

Objectif 2 – Révision des critères d'éligibilité à la vaccination pour les enfants à risque

À la suite du rappel des différences entre la liste des conditions à risque en France (HCSP, 2017) et à l'échelle internationale, les points suivants concernant la révision des critères d'éligibilité à la vaccination ont reçu l'aval unanime des experts :

– Les populations autochtones : le concept de n'est pas applicable à la France. À sa place, la précarité sociale sera discutée comme facteur de risque dans la recommandation ;
– Le tabagisme : il n'affecte pas la population pédiatrique ;
– Les troubles de la déglutition : elles ne sont pas à ajouter, car le retentissement respiratoire est déjà pris en compte dans les pathologies respiratoires chroniques figurant sur la liste.
– La trisomie 21 : elle n'est pas à ajouter, car n'étant pas un critère d'éligibilité directe, Recommandation d'une surveillance renforcée, en particulier en présence de pathologies associées (cardiaques ou pulmonaires).

Compte-rendu de l'audition du Docteur Isabelle Hau, pédiatre à l'hôpital intercommunal de Créteil

Date : 8 septembre 2025

Dans le cadre du groupe de travail « Vaccination contre les infections à pneumocoques chez les enfants à risque », la candidature du Dr Hau a été retenue. Elle a été auditionnée séparément, conformément à l'avis du service de déontologie de l'HAS. La place du VPC20 dans la stratégie vaccinale pédiatrique à risque d'IIP a été discutée en se basant sur la liste des questions d'évaluation préétablie.

– Questions d'évaluation dans le cadre de l'objectif d'évaluer la place du vaccin conjugué 20-valent contre les pneumocoques, PREVENAR 20 (VPC20), chez les enfants à risque.

Prématurés et nourrissons à risque élevé d'IIP

[61] Q1-Q2 : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau ou de préférence que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les nourrissons n'ayant jamais reçu de vaccin conjugué antipneumococcique ?

Dr Hau a indiqué être favorable à recommander le VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés pour tous les nourrissons n'ayant jamais reçu de vaccin conjugué antipneumococcique en raison du nombre plus élevé de sérotypes inclus dans ce vaccin par rapport aux autres vaccins conjugués. Le schéma 3+1 étant déjà bien établi pour cette population à risque, son application avec le VPC20 ne soulève pas d'inquiétude particulière.

Enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque : non vaccinés antérieurement

Q3a-Q4a : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau ou de préférence que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP ?

Dr Hau a indiqué être favorable à recommander le VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés pour tous les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP non vaccinés antérieurement. Enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque : - vaccinés antérieurement avec la séquence VPC13 -VPP23 ou VPC15 - VPP23

Q3b-Q4b : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau ou de préférence que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP ?

Dr Hau a indiqué être favorable à recommander le VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés pour tous les enfants de 2 ans à moins de 5 ans à risque élevé d'IIP vaccinés antérieurement avec la séquence VPC13 -VPP23 ou VPC15 - VPP23. Elle a souligné que le vaccin VPP23 (Pneumovax) n'est plus utilisé chez l'adulte en raison de son efficacité clinique moindre et son hyporéactivité.

Enfants et adolescents à risque non vaccinés antérieurement

Q5a-Q6a : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau ou de préférence que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP ?

[61] À noter que le numéro de chaque question correspond à sa place dans la liste des questions d'évaluation publiée dans le cadrage. Nous n'avons pas modifié les numéros afin de pouvoir les retrouver facilement.

Dr Hau a indiqué être favorable à recommander le VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés pour tous les enfants de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP non vaccinés antérieurement.

Enfants et adolescents à risque vaccinés antérieurement avec la séquence VPC13 - VPP23 ou VPC15 - VPP23

Q5b-Q6b : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau ou de préférence que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP ?

Dr Hau a indiqué être favorable à recommander le VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés pour tous les enfants de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP vaccinés antérieurement. Pour de nombreuses pathologies (drépanocytose, asplénie, entre autres), le risque d'IIP reste élevé après 2 ans et il peut se révéler important à tout âge[62]. La mise en œuvre de ce vaccin à couverture sérotypique élargie pourrait avoir un impact positif chez les enfants atteints de drépanocytose. Dans l'une de ses récentes études, Dr Fafi *et al.* ont montré qu'il s'agit d'une population particulièrement vulnérable qui présente une mortalité élevée due à la méningite pneumococcique et avec une prédominance de sérotypes non vaccinaux en France sur la période étudiée (2001 à 2021).[63] À noter que parmi les sérotypes non identifiés dans le VPC13 (N = 20, NA = 2), un cas (IC 95 % : 4,6 ; 14,6) était lié au sérotype contenu dans le VPC15 (22F), et huit cas (40 %, IC 95 % : 19 ; 62) aux sérotypes contenus dans le VPC20 (10A, 12F, 15B/C et 22F). Ces observations suggèrent que le VPC20 permettrait de couvrir 40 % de méningites supplémentaires chez les patients aspléniques.

Enfants et adolescents à risque vaccinés antérieurement avec le VPP23

Q5c-Q6c : Faut-il recommander d'administrer le vaccin antipneumococcique VPC20 au même niveau ou de préférence que les vaccins actuellement recommandés, pour tous les enfants 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP ?

Dr Hau a indiqué être favorable à recommander le VPC20 de préférence aux vaccins actuellement recommandés pour tous les enfants de 5 ans à 17 ans à risque élevé d'IIP vaccinés antérieurement avec le VPP23.

En synthèse, le VPC20 est un vaccin à recommander favorablement pour toutes les tranches d'âge pédiatrique à risque. Le VPC20 devrait être recommandé de préférence aux vaccins VPC13 ou VPC15 pour tous les enfants et adolescents à risque jusqu'à 17 ans. Pour de nombreuses pathologies (drépanocytose, asplénie, entre autres), le risque d'IIP peut se révéler important à tout âge, ce qui justifie une protection aussi large que possible grâce à la couverture sérotypique élargie de ce vaccin 20-valent. Le VPC20 a une efficacité immunologique démontrée chez les enfants et couvre une plus grande partie des sérotypes circulants et responsables des infections à pneumocoques en France. En comparaison, le vaccin VPP23 n'offre pas une protection suffisante, il convient donc de cesser de le recommander, conformément à l'arrêt de son utilisation chez les adultes.

---

[62] Gaschignard J, Levy C, Chrabieh M, Boisson B, Bost-Bru C, Dauger S, *et al*. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. Clin Infect Dis 2014;59(2):244-51. http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu274

[63] Fafi I, Cohen R, Levy C, Varon E, Amor-Chelihi L, Benhaim P, *et al*. High mortality due to pneumococcal meningitis in children with sickle cell disease: a French multicenter observational study from 2001 to 2021. Pediatr Infect Dis J 2025;44(6):496-502. http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000004755

Doses supplémentaires

Q12.A : Faut-il considérer la modification du délai entre la dose de rappel dans le schéma de vaccination des nourrissons (11 mois) et les doses supplémentaires de VPC20 chez les enfants à risque des IIP, actuellement recommandées à 2 ans ? (Option de 15 mois)

Dr Hau a indiqué être favorable à la modification du délai entre la dose de rappel dans le schéma de vaccination des nourrissons (11 mois) et les doses supplémentaires de VPC20 chez les enfants à risque des IIP, en passant à 15 mois à la place de l'administration actuelle à 24 mois. Il conviendrait de respecter un intervalle minimum de 6 mois entre la dose de rappel et les doses supplémentaires.

Rattrapage

Q12.B Faut-il considérer une dose de rattrapage de VPC20 pour les enfants qui ont reçu leur schéma complet avec VPC13 ou VPC15 ? Si oui, à partir de quel âge ?

Dr Hau est favorable à l'administration d'une dose de VPC20 en rattrapage chez les enfants à risque ayant déjà reçu un schéma complet avec le VPC13 ou le VPC15. Cette stratégie, alignée sur celle adoptée chez les adultes, permettrait de renforcer la couverture contre les sérotypes additionnels. Un délai d'au moins un an après la dernière dose de vaccin antipneumococcique reçue semble raisonnable. Chez les nourrissons ayant terminé un schéma 3+1, une dose de rattrapage administrée vers l'âge de 24 mois pourrait être pertinente.

En revanche, elle ne recommande pas l'administration d'une dose supplémentaire après un schéma complet réalisé directement avec le VPC20. À priori, il n'y a pas d'intérêt à faire une dose de VPC20 à 2 ans si le schéma de vaccination a été fait avec le VPC20 selon le schéma autorisé par l'AMM (3+1). À ce jour, aucun pays ne préconise une telle approche en l'absence de données sur la durée de protection conférée par le VPC20. Il convient également de noter que l'administration d'une cinquième dose, qui pourrait être envisagée pour certains enfants à haut risque en remplacement du VPP23, serait probablement liée à la mise en place du Capvaxive, un vaccin pneumococcique conjugué 21-valent, qui est en train d'être évalué chez la population pédiatrique, plus précisément chez les enfants et adolescents présentant des conditions médicales à risque. Dans ce cadre, l'étude du Dr Fafi *et al.* menée chez des enfants atteints de drépanocytose a montré que 18 cas (90 %, 95 % CI : 77–100) de méningite pneumococcique étaient liés aux sérotypes contenus dans le VPC21 (15A, 15B/C, 23B, 24F, 10A, 12F and 22F). Cette observation suggère que le VPC21 aurait permis de couvrir 90 % des méningites identifiées, et notamment contre le 24 F, entre 2001 et 2021 chez les patients asplé-niques[64].

Enfants à risque qui ont eu un schéma complet VPC20

Q15 : Pour les Enfants de 2 ans à 5 ans, doit-il être administré une dose de VPC20 ou de VPP23 ? (hors AMM)

Q16 : Pour les Enfants de 5 ans à 17 ans, doit-il être administré une dose de VPC20 ou de VPP23 ? (hors AMM)

Chez les enfants à risque ayant reçu un schéma complet de VPC20, Dr Hau ne recommande pas le vaccin VPP23 en raison de ses faibles immunogénicité et efficacité clinique. Dans une de ses études sur des enfants à risque, les données indiquent que, malgré une vaccination VPC13 + VPP23, 50 % des enfants asplé-niques (dont 80 % avaient reçu un schéma vaccinal complet) présentent, dans les isolats, des sérotypes couverts par le VPP23.

[64] Gaschignard J, Levy C, Chrabieh M, Boisson B, Bost-Bru C, Dauger S, *et al*. Invasive pneumococcal disease in children can reveal a primary immunodeficiency. Clin Infect Dis 2014;59(2):244-51. http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu274

Dans ce cadre, Dr Hau a exprimé une préoccupation par rapport au sérotype 24F, un des 90 sérotypes pneumococciques fréquemment retrouvé dans les cas d'infection chez les enfants en France. Ce sérotype n'est pas inclus dans le vaccin VPC20. Elle a également souligné que les enfants en constituent le principal réservoir, jouant ainsi un rôle central dans la transmission au sein de la communauté. Dans une étude récente, Dr Corinne Levy avec Dr Hau *et al.* ont mis en lumière comment le sérotype 24F occupait la première place parmi 931 cas d'infection à pneumocoques identifiés dans 128 services pédiatriques français de 2017 à 2022[65]. Cette étude a rapporté que les sérotypes VPC20 non VPC13 (35,0 % des cas) ont été impliqués dans 33,3 % des décès.

Interchangeabilité

Q17 : Les vaccins VPC13, VPC15, VPC20 sont-ils interchangeables chez les nourrissons lors d'une série de quatre doses de VPC ?

Q18 : Les vaccins VPC13, VPC15, VPC20 sont-ils interchangeables chez les enfants entre 2 et 17 ans ?

Dr Hau a indiqué que le vaccin VPC20 est interchangeable et il peut être administré à tout âge de l'enfant, quel que soit le moment de son schéma vaccinal.

Co-administration

Chez les nourrissons : DTCaP, Hib, hépatite B, Rotavirus, Men ACWY, grippe, Covid-19 ;

Chez les enfants et adolescents : MenB, ROR, DTCaP, hépatite A, HPV, varicelle, grippe, Covid-19, selon l'état de risque et la prescription du médecin.

Note : Certains de ces vaccins ne seront administrés qu'aux enfants et adolescents à risque élevé d'IP

Dr Hau a indiqué que la co-administration de ces vaccins est possible avec le VPC20 tant chez les enfants que chez les enfants à risque.

Questions d'évaluation dans le cadre de l'objectif d'évaluer la liste des comorbidités et des affections sous-jacentes qui définissent les enfants à risque.

Q. Selon votre expérience clinique, avez-vous des affections sous-jacentes que vous pourriez considérer pertinentes d'inclure pour les enfants « à risque d'IP » ? La liste de toutes les comorbidités et maladies sous-jacentes pour les personnes âgées de 2 ans et plus est partagé dans le calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2025[66]

Dr Hau a suggéré d'inclure la trisomie 21. Concernant la question sur l'obésité pédiatrique, elle en constate la prévalence en pratique clinique, sans toutefois observer de lien avec le risque de maladie pneumococcique.

Question (ad hoc) : L'Allemagne (STIKO, le NITAG allemand) a émis des réserves sur le VPC20 chez les nourrissons en raison d'un manque de données d'efficacité clinique (seules des données

[65] Levy C, Estivaux A, Varon E, Béchet S, Ouldali N, Hau I, *et al*. Pediatric invasive pneumococcal disease spectrum before third-generation pneumococcal conjugate vaccine implementation. J Pediatric Infect Dis Soc 2025;14(7):piaf056. http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaf056

[66] Ministère de la santé, des familles, de l'autonomie et des personnes handicapées. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2025. Paris: Ministère de la santé, des familles, de l'autonomie et des personnes handicapées; 2025. https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal

d'immunogénicité sont disponibles) et d'une possible efficacité moindre sur le portage[67]. Ces doutes sont-ils pertinents pour la population pédiatrique à risque ?

Dr Hau estime que privilégier le vaccin VPC20 revient à retenir l'hypothèse la plus probable : grâce à sa couverture élargie, le VPC20 pourra offrir une meilleure protection contre les maladies pneumococciques. Elle a rappelé que la conduite d'essais cliniques d'efficacité à grande échelle n'est pas réalisable chez ces populations spécifiques, dont les effectifs sont restreints, avant l'introduction des vaccins à plus haute valence. Néanmoins, les données actuellement disponibles sont très encourageantes. En plus, bien qu'une diminution d'immunogénicité ait été observée lors du développent du vaccin VPC13 comparé au vaccin VPC7, le VPC13 a néanmoins apporté une amélioration de l'efficacité clinique démontré par rapport aux sérotypes circulants en France. Les études sur les infections invasives chez les patients à risque (ex : drépanocytaires) montrent que la majorité des infections actuelles sont dues à des sérotypes contenus dans le VPC20. Le gain de protection attendu est donc significatif. L'impact sur le portage est moins une préoccupation pour cette stratégie axée sur la protection individuelle directe des enfants à risque, qui sont plus vulnérables.

[67] Kuhlmann A. Evaluation unterschiedlicher impfstrategien bei kleinkindern zur prävention von pneumokokken-infektionen - eine analyse auf basis eines dynamischen transmissionsmodells. Lübeck: Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie; 2025. https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Forschungsprojekte/Pneumokokken-Impfstrategien-Projektbericht.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Annexe 3. Détails des vaccins pneumococciques recommandés en France en population générale et des recommandations chez les nourrissons et les enfants

Tableau **28. Liste des vaccins antipneumococciques recommandés en France pour n'importe quel groupe d'âge.**

Vaccin	Groupe d'âge ciblé	Sérotypes inclus	Année de la première recommandation
PNEUMOVAX (VPP23)	Enfants (à partir de 2 ans)	1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F	Les années 1980
PREVENAR 13 (VPC13)	Nourrissons (à partir de 2 mois)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	2010
VAXNEUVANCE (VPC15)	Nourrissons (à partir de 2 mois)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F	2023
PREVENAR 20 (VPC20)	Adultes ≥18 ans à risque et tous ≥65 ans ǂ	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F	2023

ǂ Le vaccin est recommandé chez les adultes depuis 2023 mais, en 2024, il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché chez les nourrissons. Il n'a cependant pas encore été recommandé pour cette tranche d'âge.

Recommandations chez les nourrissons

Pour les nourrissons, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoques est obligatoire avec 3 doses du vaccin VPC13 ou VPC15 à l'âge de 2, 4 et 11 mois.

Pour les nourrissons nés prématurés, un schéma modifié avec le même vaccin est recommandé avec 4 doses à l'âge de 2, 3, 4 et 11 mois.

Recommandations chez les enfants

À partir de l'âge de 2 ans, la vaccination est recommandée pour les personnes à risque élevé d'infections sévères à pneumocoques, quel que soit l'âge :

- personnes immunodéprimées ou atteintes de syndrome néphrotique ;
- personnes porteuses d'une maladie prédisposant à la survenue d'infections invasives à pneumocoques :
- maladie du cœur, insuffisance cardiaque ;
- insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème, asthme sévère, mucoviscidose ;
- insuffisance rénale ;
- maladie chronique du foie ;
- diabète ;
- brèche ostéoméningée, implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire ;
- drépanocytose.

Chez les enfants de 2 à 5 ans :

- Enfants non vaccinés antérieurement : 2 doses de vaccin 13-valent à deux mois d'intervalle, suivies d'1 dose de vaccin 23-valent au moins deux mois après la 2e dose du vaccin 13-valent ;
- Enfants déjà vaccinés : 1 dose de vaccin 23-valent avec un délai d'au moins 5 ans après le dernier vaccin 23-valent.

Chez les enfants de 5 ans et plus, selon le type de maladie, soit 1 dose de vaccin VPP23, soit une dose de vaccin VPC13 suivie d'une dose du vaccin VPP23 huit semaines plus tard.

Annexe 4. Couverture sérotypique des vaccins VPC13 (PREVENAR 13), VPC15 (VAXNEUVANCE), VPC20 (PREVENAR 20) et VPC21 (CAPVAXIVE)

Tableau 29. Couverture sérotypique des vaccins VPC13, VPC15, VPC20, VPC21 et VPP23.

VPC-13	VPC-15	VPC-20	VPC-21	VPP-23
Prevenar-13	Vaxneuvance	Prevenar-20	V116	Pneumovax-23
4	4	4		4
6B	6B	6B		6B
9V	9V	9V		9V
14	14	14		14
18C	18C	18C		18C
19F	19F	19F		19F
23F	23F	23F		
1	1	1		1
5	5	5		5
7F	7F	7F	7F	7F
3	3	3	3	3
6A/C	6A/C	6A/C	6A/C	
19A	19A	19A	19A	19A
	22F	22F	22F	22F
	33F	33F	33F	33F
		8	8	8
		10A	10A	10A
		11A	11A	11A
		12F	12F	12F
		15B/C	15B/C	15B/C
			9N	9N
			15A	
			16F	
			17F	17F
			20A	
			23A	
			23B	23B
			24F	
			31	
			35B	
				2
				20

Annexe 5. Détails de l'AMM pour le vaccin PREVENAR 20 (VPC20)

Tableau 30. AMM pour l'administration du vaccin VPC20.

Groupe d'âge	Calendrier de vaccination
Nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 15 mois **Nourrissons prématurés (moins de 37 semaines de gestation)**	La primovaccination pour les nourrissons comprend trois doses, de 0,5 mL chacune, la première dose étant habituellement administrée à l'âge de 2 mois, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre 11 et 15 mois.
Nourrissons non vaccinés âgés de 7 mois à moins de 12 mois	Deux doses, de 0,5 mL chacune, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.
Enfants non vaccinés âgés de 12 mois à moins de 24 mois	Deux doses, de 0,5 mL chacune, avec un intervalle d'au moins 8 semaines entre les doses.
Enfants non vaccinés âgés de 2 ans à moins de 5 ans	Une dose unique de 0,5 mL.
Enfants âgés de 15 mois à moins de 5 ans ayant déjà été complètement vaccinés avec PREVENAR 13	Une dose unique (0,5 mL) administrée sur une base individuelle conformément aux recommandations officielles pour déclencher des réponses immunitaires contre les sérotypes supplémentaires.
Enfants et adolescents âgés de 5 ans à moins de 18 ans, indépendamment d'une vaccination antérieure avec PREVENAR 13	Une dose unique (0,5 mL) administrée sur une base individuelle conformément aux recommandations officielles.

Annexe 6. Détails de l'AMM pour le vaccin CAPVAXIVE (VPC21)

Tableau 31. AMM pour l'administration du vaccin VPC21.

Groupe d'âge	Calendrier de vaccination
Enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans ayant déjà complété leur schéma de primovaccination contre le pneumocoque	Une dose unique (0,5 mL)
Adultes âgés de 18 à 64 ans à risque élevé d'IP ayant déjà été vaccinés avec une seule dose de VPC13 ou une seule dose de VPP23	Une dose unique (0,5 mL), si la vaccination antérieure remonte à plus de 1 an.
Adultes âgés de 18 à 64 ans à risque élevé d'IP ayant déjà été complètement vaccinés avec la séquence VPC13 – VPP23	Une dose unique (0,5 mL), en respectant un délai minimal de 5 ans après la précédente injection de VPP23.
Adultes âgés de 65 ans et plus, naïfs ou précédemment vaccinés	Une dose unique (0,5 mL)

Annexe 7. Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude

Tableau 32. Critères d'évaluation, d'exclusion et d'inclusion de chaque étude.

Étude	Critères d'évaluation	Critères d'exclusion	Critères d'inclusion
B7471003 **(157)**	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables systémiques sollicités (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables liés au vaccin (les 30 jours post-dose 4) ; Événements indésirables graves et NDCMCs liés au vaccin (de la dose 1 et pendant 6 mois après la dose 4). **Immunogenicité :** La réponse immunitaire a été évaluée 30 jours après la vaccination. Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude : – Niveaux d'IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 1 – Niveaux d'IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 4	Vaccination pneumococcique antérieure ou prévue hors protocole ; Réception préalable des vaccins contre diphtérie, tétanos, coqueluche, hépatite B ; Contre-indication à la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ou le VPC13 contre le pneumocoque Antécédent d'infection invasive à *S. pneumoniae* ; Troubles neurologiques majeurs, autre pathologie aiguë/chronique ou psychiatrique ; Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté).	Nourrissons en bonne santé : nés à >36 semaines de gestation et âgés de 2 mois (42 à 98 jours) au moment du consentement.
B7471011 **(158)**	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables systémiques sollicités (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables liés au vaccin (à partir de la dose 1 à un mois après la dose 3, et à partir de la dose 4 et un mois après la dose 4) ; Événements indésirables graves et NDCMCs liés au vaccin (pendant 6 mois après la dose 4). **Immunogenicité :**	Antécédents de réaction indésirable grave associée à un vaccin et/ou de réaction allergique grave à l'un des composants du produit expérimental ou à tout vaccin contenant l'anatoxine diphtérique ; Troubles neurologiques majeurs, ou antécédents de convulsions, y compris convulsions fébriles ou troubles importants stables ou évolutifs tels que	Nourrissons en bonne santé : nés à >36 semaines de gestation et âgés de 2 mois (42 à 98 jours) au moment du consentement.

	La réponse immunitaire a été évaluée 30 jours après la vaccination. Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude : – Niveaux d'IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 3 – Niveaux d'IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 4 – GMC IgG spécifiques du sérotype ; – MGT OPA ; – GMFR spécifiques au sérotype pour les réponses OPA et IgG. – Co-administration : – Niveaux d'anticorps prédéfinis contre l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, les antigènes coquelucheux (PT, FHA, PRN), l'AgHBs, les souches de poliovirus et le Hib 1 mois après la dose 3	paralysie cérébrale, encéphalopathie, hydrocéphalie ou autres troubles importants ; Malformation congénitale majeure connue ou trouble chronique grave ; Antécédent d'infection invasive à *S. pneumoniae* ; Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté) ; Vaccination antérieure avec un vaccin antipneumococcique homologué ou expérimental, ou prévue hors protocole ; Réception antérieure du vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite et/ou le Hib.	
B7471012 **(159)**	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables systémiques sollicités (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables liés au vaccin (dès la dose 1 à un mois après la dose 2, et dès la dose 3 et un mois après la dose 3) ; Événements indésirables graves et NDCMCs liés au vaccin (les 30 jours post-dose 3). **Immunogenicité :** La réponse immunitaire a été évaluée 30 jours après la vaccination. Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude :	Antécédents de réaction indésirable grave associée à un vaccin et/ou de réaction allergique grave à l'un des composants du produit expérimental ou à tout vaccin contenant l'anatoxine diphtérique ; Troubles neurologiques majeurs, ou antécédents de convulsions, y compris convulsions fébriles ou troubles importants stables ou évolutifs tels que paralysie cérébrale, encéphalopathie, hydrocéphalie ou autres troubles importants ;	Nourrissons en bonne santé : nés à >36 semaines de gestation et âgés de 2 mois (42 à 112 jours) au moment du consentement.

	– IgG spécifiques du sérotype après la dose 2 – GMC IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 2 – GMC IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 3 – MGT OPA 1 mois après la dose 2 et après la dose 3 – GMFR dans les concentrations d'IgG entre la dose 3 et 1 mois après la dose 3. – – Co-administration : – Niveaux d'anticorps prédéfinis contre l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, les antigènes coquelucheux (PT, FHA, PRN), l'AgHBs, les souches de poliovirus et le Hib 1 mois après la dose 3 ; – Niveaux d'anticorps contre les antigènes de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle 1 mois après la dose 3	Malformation congénitale majeure connue ou trouble chronique grave ; Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté).	
B7471013 **(160)**	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables systémiques sollicités (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables liés au vaccin ; Événements indésirables graves liés au vaccin à partir de la dose 1 pendant 6 mois après la dose 4 ; **Immunogenicité :** aucune donnée – – Co-administration : – Niveaux d'anticorps prédéfinis contre l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, les antigènes coquelucheux (PT, FHA, PRN), l'AgHBs, les souches de poliovirus, le Hib et rotavirus, 1 mois après la dose 3 ; Niveaux d'anticorps contre les antigènes de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle 1 mois après la dose 3	Vaccination pneumococcique antérieure ou prévue hors protocole ; Antécédents de réaction indésirable grave associée à un vaccin et/ou de réaction allergique grave à l'un des composants du produit expérimental ou à tout vaccin contenant l'anatoxine diphtérique ; Troubles neurologiques majeurs, ou antécédents de convulsions, y compris convulsions fébriles ou troubles importants stables ou évolutifs tels que paralysie cérébrale, encéphalopathie, hydrocéphalie ou autres troubles importants ; Malformation congénitale majeure connue ou trouble chronique grave ;	Nourrissons en bonne santé : nés à >34 semaines de gestation et âgés de 2 mois (42 à 98 jours) au moment du consentement.

		Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté), sauf corticostéroïdes à court terme, jusqu'à un mois après la 4e dose.	
B7471014 **(161)**	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables systémiques sollicités (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables liés au vaccin ; Événements indésirables graves liés au vaccin à partir de la dose 1 pendant 6 mois après la dose ; **Immunogenicité :** La réponse immunitaire a été évaluée 30 jours après la vaccination. Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude après la dernière vaccination assignée : – IgG spécifiques du sérotype 1 mois après – GMC IgG spécifiques du sérotype 1 mois après – MGT OPA 1 mois après – GMFR OPA dans les concentrations d'IgG avant et 1 mois après assignée.	Vaccination pneumococcique antérieure ou prévue hors protocole ; Antécédents de réaction indésirable grave associée à un vaccin et/ou de réaction allergique grave (par exemple, anaphylaxie) à l'un des composants du produit expérimental ou à tout vaccin contenant l'anatoxine diphtérique. Antécédent d'infection invasive à S. pneumoniae ; Troubles neurologiques majeurs, autre pathologie aiguë/chronique ou psychiatrique ; Malformation congénitale majeure connue ou trouble chronique grave ; Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté). Diathèse hémorragique ou état associé à un saignement prolongé qui, de l'avis de l'investigateur, contre-	Enfants en bonne santé âgés de 5 ans ou plus et de moins de 18 ans au moment du consentement.

		indiquerait une injection intramusculaire. Asplénie congénitale, fonctionnelle ou chirurgicale.	
B7471016 **(162)**	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables systémiques sollicités (jours 1 à 7 post-injection) ; Événements indésirables liés au vaccin (dès la dose 1 à un mois après la dose 3, et dès la dose 4 et un mois après la dose 4) ; Événements indésirables graves et NDCMCs liés au vaccin (les 30 jours post-dose 4). **Immunogenicité :** Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude : – Niveaux d'IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 3 (VPC20 SC groupe comparé à VPC13 SC groupe) – Niveaux d'IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 3 (VPC20 IM groupe comparé à VPC20 SC groupe) – GMC IgG spécifiques du sérotype 1 mois après la dose 3 et après la dose 4 – MGT OPA 1 mois après la dose 3 et après la dose 4	Vaccination pneumococcique antérieure ou prévue hors protocole ; Réception préalable des vaccins contre l'Hib, l'hépatite B, le rotavirus, la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire et/ou le poliovirus ; Antécédent d'infection invasive à *S. pneumoniae* ; Troubles neurologiques majeurs, autre pathologie aiguë/chronique ou psychiatrique ; Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté).	Nourrissons en bonne santé : âgés de 2 mois à 6 mois au moment du consentement.
B7471027	**Sécurité et tolérance :** Événements indésirables sollicités au point d'injection ; Événements indésirables systémiques sollicités ; Événements indésirables liés au vaccin ; Événements indésirables graves liés au vaccin (les 30 jours post-dose). **Immunogenicité :** La réponse immunitaire a été évaluée 30 jours après la vaccination.	Antécédents de réaction indésirable grave associée à un vaccin et/ou de réaction allergique grave à l'un des composants du produit expérimental ou à tout vaccin contenant l'anatoxine diphtérique ; Troubles neurologiques majeurs, ou antécédents de convulsions, y compris convulsions fébriles ou troubles importants	Enfants âgés de 12 à moins de 24 mois au moment du consentement. Enfants en bas âge en bonne santé, déterminée par une évaluation clinique, y compris les antécédents médicaux et le jugement clinique, pour être éligibles à l'étude.

	Les critères liés à l'immunogénicité sont définis comme suit dans l'étude après la dernière vaccination assignée : – IgG spécifiques du sérotype 1 mois après – GMC IgG spécifiques du sérotype 1 mois après – MGT OPA 1 mois après – GMFR OPA dans les concentrations d'IgG avant et 1 mois après assignée.	stables ou évolutifs tels que paralysie cérébrale, encéphalopathie, hydrocéphalie ou autres troubles importants ; Malformation congénitale majeure connue ou trouble chronique grave ; Traitement immunosuppresseur, immunosuppression (déficit immunitaire connu ou suspecté).	

NDCMC(s) : « Newly Diagnosed Chronic Medical Condition(s) » (maladie chronique nouvellement diagnostiquée) - c'est-à-dire une affection ou une maladie chronique nouvellement diagnostiquée chez un participant, non identifiée avant le début de l'étude et susceptible d'avoir des effets persistants ou durables.

Annexe 8. Vaccination concomitante avec le VPC20

Tableau 33. Liste des vaccins administrés concomitamment avec le VPC20 chez les enfants.

Étude	Vaccins co-administrés	Valences
B7471003	PEDIARIX	La diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite
B7471011	PEDIARIX	La diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite
	HIBERIX	Les infections à Haemophilus influenzae type b
	M-M-R-II	La rougeole, les oreillons, la rubéole
	VARIVAX	La varicelle
B7471012	INFANRIX HEXA	La diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Haemophilus influenzae type b
	M-M-R-VAXPRO	La rougeole, les oreillons, la rubéole
	VARILIX	La varicelle
B7471013	Vaccins méningococciques non spécifiés	Les infections invasives à méningocoques
B7471014	PENTACEL	La diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite B, la poliomyélite et les infections à Haemophilus influenzae type b
	PEDVAXHIB	Les infections à Haemophilus influenzae type b
	Vaccins HepA non spécifiés	Le virus de l'hépatite A
	Vaccins antigrippaux non spécifiés	La grippe saisonnière

Plus de détails sont rapportés pour **l'étude pivot B7471011, lors de la co-administration** avec PEDIARIX (à 2, 4, et 6 mois concomitant à la primovaccination) et M-M-RII et varicella (concomitant à la quatrième dose, rappel), l'immunogénicité concomitante est prise en compte selon les critères suivants :

- Taux d'anticorps contre l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique et les antigènes de la coqueluche (PT, FHA, PRN)
- Taux d'anticorps contre l'AgHBs
- Taux d'anticorps contre les souches du poliovirus (types 1, 2 et 3)
- Taux d'anticorps anti-Hib
- Taux d'anticorps contre les virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle.

Annexe 9. Section sur les bénéfices et les risques de l'intervention pour le vaccin VPC20

Tableau 34. Motifs de désistement des études avec le vaccin VPC20.

Étude	VPC20 Randomisé	VPC13 Randomisé	VPC20 Retirés n (%)	VPC13 Retirés n (%)
B7471011	1004	993	183 (18,2 %)	191 (19,2 %)
Perte de suivi	48 (4,8 %)	63 (6,3 %)		
Retrait par le parent/tuteur	50 (5,0 %)	56 (5,6 %)		
Ne répond plus aux critères d'éligibilité	51 (5,1 %)	44 (4,4 %)		
Déviation du protocole	29 (2,9 %)	23 (2,3 %)		
Effet indésirable	2 (0,2 %)	4 (0,4 %)		
Décision du médecin	0	1 (0,1 %)		
Autre	3 (0,3 %)	0		
Étude	VPC20 Randomisé	VPC13 Randomisé	VPC20 Retirés n (%)	VPC13 Retirés n (%)
B7471012	603	604	20 (3,3 %)	14 (2,3 %)
Perte de suivi	5 (0,8 %)	4 (0,7 %)		
Retrait par le parent/tuteur	7 (1,2 %)	5 (0,8 %)		
Ne répond plus aux critères d'éligibilité	3 (0,5 %)	3 (0,5 %)		
Déviation du protocole	3 (0,5 %)	1 (0,2 %)		
Effet indésirable	3 (0,5 %)	0		
Décision du médecin	0	0		
Autre	0	1 (0,2 %)		
Étude	VPC20 Randomisé	VPC13 Randomisé	VPC20 Retirés n (%)	VPC13 Retirés n (%)
B7471013	1006	505	96 (9,5 %)	54 (10,7 %)
Perte de suivi	31 (3,1 %)	21 (4,2 %)		
Retrait par le parent/tuteur	36 (3,6 %)	15 (3,0 %)		
Ne répond plus aux critères d'éligibilité	14 (1,4 %)	11 (2,2 %)		
Déviation du protocole	11 (1,1 %)	6 (1,2 %)		
Effet indésirable	2 (0,2 %)	0		
Décision du médecin	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)		
Autre	0	0		
Étude	VPC20 Randomisé	VPC13 Randomisé	VPC20 Retirés n (%)	VPC13 Retirés n (%)
B7471003	232	228	25 (10,8 %)	24 (10,5 %)
Perte de suivi	8 (3,4 %)	5 (2,2 %)		
Retrait par le parent/tuteur	12 (5,2 %)	14 (6,1 %)		

Ne répond plus aux critères d'éligibilité	3 (1,3 %)	1 (0,4 %)		
Déviation du protocole	1 (0,4 %)	2 (0,9 %)		
Effet indésirable	0	1 (0,4 %)		
Décision du médecin	1 (0,4 %)	0		
Autre	0	1 (0,4 %)		

Étude	VPC20 Randomisé	VPC20 Retirés n (%)
B7471014	839	20 (2,4 %)
Perte de suivi	9 (1,1 %)	
Retrait par le parent/tuteur	7 (0,8 %)	
Ne répond plus aux critères d'éligibilité	3 (0,4 %)	
Déviation du protocole	1 (0,1 %)	
Effet indésirable	0	
Décision du médecin	0	
Autre	1 (0,1 %)	

Les types d'effets indésirables ayant le plus souvent entraîné le retrait de certains nourrissons étaient les convulsions/troubles convulsifs associées à des convulsions/crises épileptiques (trois receveurs de VPC20 [0,1 %] et un receveur de VPC13 [<0,1 %]) et un retard de croissance (deux receveurs de VPC20 [0,1 %] et un receveur de VPC13 [< 0,1 %]). En général, les participants souffrant de convulsions/affections associées aux convulsions ont souvent été retirés de l'étude en raison de questions relatives au maintien de leur éligibilité.

Tableau 35. NSTI du vaccin VPC20 chez les nourrissons et les enfants.

Etude	Population	Dose	Réaction locale / Evénement systématique	Période d'observation	% participants rapportant des réactions		Risque absolu de l'intervention (ARI = ARi - ARc) [IC 95 %]	NSTI = 1/ARI	Importance
					Intervention : VPC20 (ARi)	Comparateur : VPC13 (ARc)			
B7471012	Nourrissons	1	Toute réaction locale	7 jours	47,5 %	47,1 %	0,4 % [-5,2 ; 6,0]	250,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Fièvre (≥38°C)	7 jours	8,9 %	8,5 %	0,4 % [-2,8 ; 3,6]	250,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Baisse de l'appétit	7 jours	24,7 %	22,6 %	2,1 % [-2,6 ; 7,0]	47,6	Aucune preuve d'un risque accru
			Somnolence	7 jours	61,2 %	63,7 %	-2,5 % [-7,9 ; 3,0]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	71,9 %	72,5 %	-0,6 % [-5,6 ; 4,5]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	86,3 %	86,6 %	-0,3 % [-4,2 ; 3,6]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	24,2 %	22,7 %	1,5 % [-3,3 ; 6,3]	66,7	Aucune preuve d'un risque accru

		2	Toute réaction locale	7 jours	43,9 %	42,9 %	1,0 % [-4,6 ; 6,6]	100,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Fièvre (≥38°C)	7 jours	14,9 %	14,0 %	0,9 % [-3,1 ; 4,9]	111,1	Aucune preuve d'un risque accru
			Baisse de l'appétit	7 jours	24,7 %	19,4 %	5,3 % [0,6 ; 10,0]	18,9	Risque accru avec le VPC20
			Somnolence	7 jours	51,4 %	50,7 %	0,7 % [-5,0 ; 6,4]	142,9	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	71,6 %	68,4 %	3,2 % [-1,9 ; 8,5]	31,3	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	83,4 %	82,2 %	1,2 % [-3,0 ; 5,6]	83,3	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	28,4 %	26,6 %	1,8 % [-3,3 ; 6,9]	55,6	Aucune preuve d'un risque accru
		Dose de rappel	Toute réaction locale	7 jours	59,8 %	57,0 %	2,8 % [-2,8 ; 8,5]	35,7	Aucune preuve d'un risque accru
			Fièvre (≥38°C)	7 jours	24,3 %	23,7 %	0,6 % [-4,3 ; 5,5]	166,7	Aucune preuve d'un risque accru
			Baisse de l'appétit	7 jours	39,3 %	36,5 %	2,8 % [-2,8 ; 8,3]	35,7	Aucune preuve d'un risque accru

			Somnolence	7 jours	50,9 %	48,6 %	2,3 % [-3,5 ; 8,0]	43,5	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	71,0 %	70,8 %	0,2 % [-5,0 ; 5,4]	500,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	83,1 %	81,4 %	1,7 % [-2,7 ; 6,1]	58,8	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	46,6 %	47,4 %	-0,8 % [-6,6 ; 4,8]	-	Aucune preuve d'un risque accru
		Toute dose de primo-vaccination	Toute réaction locale	7 jours	63,9 %	61,0 %	2,9 % [-2,6 ; 8,3]	34,5	Aucune preuve d'un risque accru
		Toute	Toute réaction locale	7 jours	78,3 %	77,1 %	1,2 % [-3,6 ; 5,9]	83,3	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	96,7 %	97,0 %	-0,3 % [-2,4 ; 1,7]	-	Aucune preuve d'un risque accru
B7471003, B7471011 et B7471013	Nourrissons	1	Toute réaction locale	7 jours	57,1 %	56,2 %	0,9 % [-2,3 ; 4,0]	111,1	Aucune preuve d'un risque accru
			Fièvre (≥38°C)	7 jours	10,3 %	8,5 %	1,8 % [-0,1 ; 3,6]	55,6	Aucune preuve d'un risque accru

			Baisse de l'appétit	7 jours	24,7 %	24,6 %	0,1 % [-2,6 ; 2,9]	1000,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Somnolence	7 jours	66,5 %	65,4 %	1,1 % [-1,9 ; 4,2]	90,9	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	71,3 %	71,5 %	-0,2 % [-3,1 ; 2,7]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	85,6 %	85,1 %	0,5 % [-1,7 ; 2,9]	200,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	33,6 %	33,1 %	0,5 % [-2,5 ; 3,5]	200,0	Aucune preuve d'un risque accru
		2	Toute réaction locale	7 jours	50,2 %	52,2 %	-2,0 % [-5,3 ; 1,3]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Fièvre (≥38°C)	7 jours	16,6 %	14,9 %	1,7 % [-0,7 ; 4,0]	58,8	Aucune preuve d'un risque accru
			Baisse de l'appétit	7 jours	25,0 %	22,8 %	2,2 % [-0,6 ; 5,0]	45,5	Aucune preuve d'un risque accru
			Somnolence	7 jours	53,0 %	53,8 %	-0,8 % [-4,1 ; 2,5]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	69,2 %	69,9 %	-0,7 % [-3,7 ; 2,3]	-	Aucune preuve d'un risque accru

			Tout événement systémique	7 jours	80,8 %	81,5 %	-0,7 % [-3,2 ; 1,9]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	38,6 %	39,6 %	-1,0 % [-4,1 ; 2,3]	-	Aucune preuve d'un risque accru
		3	Toute réaction locale	7 jours	46,7 %	45,9 %	0,8 % [-2,5 ; 4,0]	125,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Fièvre (≥38°C)	7 jours	12,6 %	12,4 %	0,2 % [-2,1 ; 2,3]	500,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Baisse de l'appétit	7 jours	22,7 %	21,4 %	1,3 % [-1,4 ; 4,0]	76,9	Aucune preuve d'un risque accru
			Somnolence	7 jours	40,4 %	41,3 %	-0,9 % [-4,1 ; 2,4]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	62,2 %	61,1 %	1,1 % [-2,0 ; 4,4]	90,9	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	72,7 %	72,1 %	0,6 % [-2,3 ; 3,6]	166,7	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	32,8 %	33,8 %	-1,0 % [-4,2 ; 2,0]	-	Aucune preuve d'un risque accru
		Dose de rappel	Toute réaction locale	7 jours	43,7 %	44,7 %	-1,0 % [-4,5 ; 2,4]	-	Aucune preuve d'un risque accru

			Fièvre (≥38°C)	7 jours	15,4 %	15,1 %	0,3 % [-2,2 ; 2,8]	333,3	Aucune preuve d'un risque accru
			Baisse de l'appétit	7 jours	26,0 %	25,8 %	0,2 % [-2,9 ; 3,1]	500,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Somnolence	7 jours	37,8 %	37,9 %	-0,1 % [-3,5 ; 3,2]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Irritabilité	7 jours	59,1 %	59,1 %	0,0 % [-3,4 ; 3,4]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	69,0 %	70,3 %	-1,3 % [-4,4 ; 1,9]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Prise d'antipyrétiques ou d'antalgiques	7 jours	37,3 %	36,2 %	1,1 % [-2,2 ; 4,4]	90,9	Aucune preuve d'un risque accru
		Toute dose de primo-vaccination	Toute réaction locale	7 jours	74,3 %	74,9 %	-0,6 % [-3,3 ; 2,3]	-	Aucune preuve d'un risque accru
		Toute	Toute réaction locale	7 jours	78,4 %	78,7 %	-0,3 % [-2,9 ; 2,4]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Tout événement systémique	7 jours	94,7 %	93,3 %	1,4 % [-0,2 ; 2,9]	71,4	Aucune preuve d'un risque accru

B7471003, B7471011, B7471012, B7471013 et B7471014	Nourrissons et enfants	1	Total des événements indésirables graves	6 mois	3,8 %	4,5 %	-0,7 % [-1,7 ; 0,4]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Troubles du système sanguin et lymphatique	6 mois	0,1 %	0,2 %	-0,1 % [-0,3 ; 0,1]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	6 mois	0,1 %	0,0 %	0,1 % [-0,0 ; 0,0]	1832,0	Aucune preuve d'un risque accru
			Troubles gastro-intestinaux	6 mois	0,1 %	0,2 %	-0,1 % [-0,3 ; 0,1]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Troubles généraux et conditions du site de l'administration	6 mois	0,1 %	0,1 %	-0,0 % [-0,2 ; 0,2]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Troubles dy système immunitaire	6 mois	0,0 %	0,0 %	-0,0 % [-0,1 ; 0,1]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Infections et infestations	6 mois	2,4 %	3,1 %	-0,7 % [-1,5 ; 0,2]	-	Aucune preuve d'un risque accru
			Blessures, empoisonnements et complications procédurales	6 mois	0,3 %	0,2 %	0,1 % [-0,1 ; 0,4]	782,4	Aucune preuve d'un risque accru
			Troubles du métabolisme et de la nutrition	6 mois	0,2 %	0,3 %	-0,0 % [-0,3 ; 0,2]	-	Aucune preuve d'un risque accru

Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées	6 mois	0,1 %	0,0 %	0,1 % [-0,0 ; 0,1]	1832,0	Aucune preuve d'un risque accru
Troubles dy système nerveux	6 mois	0,3 %	0,4 %	-0,1 % [-0,5 ; 0,2]	-	Aucune preuve d'un risque accru
Troubles psychiatriques	6 mois	0,0 %	0,0 %	0,0 % [-0,0 ; 0,1]	3664,0	Aucune preuve d'un risque accru
Troubles rénaux et urinaires	6 mois	0,1 %	0,0 %	0,0 % [-0,1 ; 0,2]	2579,0	Aucune preuve d'un risque accru
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	6 mois	0,1 %	0,2 %	-0,1 % [-0,3 ; 0,1]	-	Aucune preuve d'un risque accru
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	6 mois	0,1 %	0,1 %	-0,0 % [-0,2 ; 0,1]	-	Aucune preuve d'un risque accru
Troubles vasculaires	6 mois	0,0 %	0,0 %	0,0 % [-0,0 ; 0,1]	3664,0	Aucune preuve d'un risque accru
Convulsions ou épisodes de nature similaire	6 mois	0,4 %	0,5 %	-0,1 % [-0,4 ; 0,3]	-	Aucune preuve d'un risque accru

Tableau 36. NSTI du vaccin VPC21 chez les adultes.

Etude	Population	Réaction locale / Evénement systématique	Comparateur	% participants rapportant des réactions		Risque absolu de l'intervention (ARI = ARi - ARc) [IC 95 %]	NSTI = 1/ARI	Importance
				Intervention : VPC21 (ARi)	Comparateur (ARc)			
STRIDE-3	Adultes 18+	≥1 événement indésirable	VPC20	61,7 %	67,2 %	-5,6 % [-9,2 ; -1,9]		Aucune preuve d'un risque accru
		≥1 réaction locale	VPC20	47,3 %	56,2 %	-9,0 % [-12,7 ; -5,2]		Aucune preuve d'un risque accru
		≥1 événement systémique	VPC20	42,0 %	40,8 %	1,3 % [-2,5 ; 5,0]	79,1	Aucune preuve d'un risque accru
		Événement indésirable lié au vaccin	VPC20	55,8 %	62,2 %	-6,4 % [-10,2 ; -2,7]		Aucune preuve d'un risque accru
		Réaction locale liée au vaccin	VPC20	47,3 %	56,2 %	-9,0 % [-12,7 ; -5,2]		Aucune preuve d'un risque accru
		Événement systémique lié au vaccin	VPC20	30,8 %	28,1 %	2,7 % [-0,8 ; 6,2]	36,9	Aucune preuve d'un risque accru

	Événement indésirable sollicité	VPC20	55,3 %	61,6 %	-6,4 % [-10,1 ; -2,6]		Aucune preuve d'un risque accru
	Réaction locale sollicité	VPC20	45,8 %	55,3 %	-9,5 % [-13,3 ; -5,7]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement systémique sollicité	VPC20	32,0 %	28,8 %	3,2 % [-0,3 ; 6,7]	30,8	Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable sévère	VPC20	2,7 %	3,6 %	-0,9 % [-2,3 ; 0,4]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable grave	VPC20	1,5 %	2,1 %	-0,7 % [-1,7 ; 0,3]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable grave lié au vaccin	VPC20	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
	Décès	VPC20	0,3 %	0,2 %	0,1 % [-0,2 ; 0,5]	748,4	Aucune preuve d'un risque accru
	Décès dû à un événement indésirable lié au vaccin	VPC20	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
	Affections gastrointestinales	VPC20	3,5 %	3,5 %	0,0 % [-1,4 ; 1,4]	2868,7	Aucune preuve d'un risque accru
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	VPC20	54,0 %	61,3 %	-7,3 % [-11,0 ; -3,5]		Aucune preuve d'un risque accru

		Infections et infestations	VPC20	8,0 %	7,5 %	0,5 % [-1,5 ; 2,6]	186,1	Aucune preuve d'un risque accru
		Lésions, intoxifications et complications liées aux procédures	VPC20	0,9 %	1,2 %	-0,2 % [-1,0 ; 0,5]		Aucune preuve d'un risque accru
		Affections musculosquelettiques et systémiques	VPC20	10,7 %	10,4 %	0,3 % [-2,0 ; 2,7]	315,8	Aucune preuve d'un risque accru
		Affections du système nerveux	VPC20	17,0 %	16,9 %	0,1 % [-2,7 ; 3,0]	765,0	Aucune preuve d'un risque accru
		Affections psychiatriques	VPC20	0,4 %	1,0 %	-0,7 % [-1,3 ; -0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	VPC20	3,3 %	3,0 %	0,4 % [-1,0 ; 1,7]	277,6	Aucune preuve d'un risque accru
		Affections de la peau et du tissu sous-cutané	VPC20	1,2 %	0,8 %	0,4 % [-0,4 ; 1,1]	264,8	Aucune preuve d'un risque accru
STRIDE-4	Adultes 18 à 49	≥1 événement indésirable	VPP23	80,4 %	74,9 %	5,5 % [0,7 ; 10,3]	18,2	Risque accru avec le VPC21
		≥1 réaction locale	VPP23	74,3 %	61,9 %	12,4 % [7,0 ; 17,8]	8,1	Risque accru avec le VPC21
		≥1 événement systémique	VPP23	57,4 %	51,9 %	5,5 % [-0,2 ; 11,2]	18,2	Aucune preuve d'un risque accru

		Événement indésirable lié au vaccin	VPP23	78,5 %	71,3 %	7,2 % [2,2 ; 12,2]	13,9	Risque accru avec le VPC21
		Réaction locale liée au vaccin	VPP23	74,3 %	61,7 %	12,6 % [7,2 ; 18,0]	7,9	Risque accru avec le VPC21
		Événement systémique lié au vaccin	VPP23	49,0 %	43,8 %	5,2 % [-0,6 ; 11,0]	19,2	Aucune preuve d'un risque accru
		Événement indésirable sollicité	VPP23	78,2 %	71,5 %	6,7 % [1,7 ; 11,7]	14,9	Risque accru avec le VPC21
		Réaction locale sollicité	VPP23	74,2 %	61,7 %	12,5 % [7,1 ; 17,9]	8,0	Risque accru avec le VPC21
		Événement systémique sollicité	VPP23	48,1 %	43,3 %	4,8 % [-0,9 ; 10,5]	20,8	Aucune preuve d'un risque accru
		Événement indésirable grave	VPP23	0,9 %	1,1 %	-0,2 % [-1,4 ; 1,0]		Aucune preuve d'un risque accru
		Événement indésirable grave lié au vaccin	VPP23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
		Décès	VPP23	0,0 %	0,2 %	-0,2 % [-0,6 ; 0,2]		Aucune preuve d'un risque accru
		Décès dû à un événement indésirable lié au vaccin	VPP23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
STRIDE-7	Adultes 18+ VVIH	≥1 événement indésirable	VPC 15 + VPP 23	71,6 %	91,0 %	-19,4 % [-27,8 ; -11,0]		Aucune preuve d'un risque accru

	≥1 réaction locale	VPC 15 + VPP 23	51,0 %	83,9 %	-32,9 % [-42,7 ; -23,1]		Aucune preuve d'un risque accru
	≥1 événement systémique	VPC 15 + VPP 23	63,2 %	59,4 %	3,8 % [-7,0 ; 14,6]	26,3	Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	61,9 %	87,7 %	-25,8 % [-35,0 ; -16,6]		Aucune preuve d'un risque accru
	Réaction locale liée au vaccin	VPC 15 + VPP 23	51,0 %	83,9 %	-32,9 % [-42,7 ; -23,1]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement systémique lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	43,2 %	45,2 %	-2,0 % [-13,1 ; 9,1]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable sollicité	VPC 15 + VPP 23	61,9 %	87,7 %	-25,8 % [-35,0 ; -16,6]		Aucune preuve d'un risque accru
	Réaction locale sollicité	VPC 15 + VPP 23	51,0 %	83,9 %	-32,9 % [-42,7 ; -23,1]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement systémique sollicité	VPC 15 + VPP 23	43,2 %	45,3 %	-2,1 % [-13,2 ; 9,0]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable grave	VPC 15 + VPP 23	2,6 %	3,9 %	-1,3 % [-5,2 ; 2,6]		Aucune preuve d'un risque accru
	Événement indésirable grave lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru

		Décès	VPC 15 + VPP 23	0,6 %	0,0 %	0,6 % [-0,6 ; 1,8]	166,7	Aucune preuve d'un risque accru
		Décès dû à un événement indésirable lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
STRIDE-8	Adultes 18 à 64 à risque	≥1 événement indésirable	VPC 15 + VPP 23	68,7 %	90,8 %	-22,1 % [-28,9 ; -15,3]		Aucune preuve d'un risque accru
		≥1 réaction locale	VPC 15 + VPP 23	53,4 %	82,3 %	-28,9 % [-37,1 ; -20,7]		Aucune preuve d'un risque accru
		≥1 événement systémique	VPC 15 + VPP 23	51,6 %	68,5 %	-16,9 % [-26,3 ; -7,5]		Aucune preuve d'un risque accru
		Événement indésirable lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	62,4 %	86,2 %	-23,8 % [-31,4 ; -16,2]		Aucune preuve d'un risque accru
		Réaction locale liée au vaccin	VPC 15 + VPP 23	53,4 %	82,3 %	-28,9 % [-37,1 ; -20,7]		Aucune preuve d'un risque accru
		Événement systémique lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	39,9 %	53,8 %	-13,9 % [-23,8 ; -4,0]		Aucune preuve d'un risque accru
		Événement indésirable sollicité	VPC 15 + VPP 23	63,0 %	86,9 %	-23,9 % [-31,4 ; -16,4]		Aucune preuve d'un risque accru
		Réaction locale sollicité	VPC 15 + VPP 23	52,6 %	82,3 %	-29,7 % [-37,9 ; -21,5]		Aucune preuve d'un risque accru

Événement systémique sollicité	VPC 15 + VPP 23	40,7 %	55,4 %	-14,7 % [-24,6 ; -4,8]		Aucune preuve d'un risque accru
Événement indésirable grave	VPC 15 + VPP 23	2,6 %	5,4 %	-2,8 % [-7,0 ; 1,4]		Aucune preuve d'un risque accru
Événement indésirable grave lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
Décès	VPC 15 + VPP 23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru
Décès dû à un événement indésirable lié au vaccin	VPC 15 + VPP 23	0,0 %	0,0 %	0,0 % [0,0 ; 0,0]		Aucune preuve d'un risque accru

Annexe 10. **Résultats détaillés des études cliniques du vaccin VPC20**

Essai B7471011

Tableau 37. Les participants à l'essai clinique B7471011.

	Groupe de vaccination		Total
	VPC20 N (%)	VPC13 N (%)	N (%)
Randomisé	1 004 (100,0)	993 (100,0)	1 997 (100,0)
Vacciné dose 1	1 001 (99,7)	990 (99,7)	1 991 (99,7)
Vacciné dose 2	966 (96,2)	949 (95,6)	1 915 (95,9)
Vacciné dose 3	934 (93,0)	926 (93,3)	1 860 (93,1)
Vacciné dose 4	853 (85,0)	844 (85,0)	1 697 (85,0)
Suivi complet 1 mois après la dose 3	930 (92,6)	924 (93,1)	1 854 (92,8)
Suivi complet 1 mois après la dose 4	851 (84,8)	839 (84,5)	1 690 (84,6)
Total des retraits	183 (18,2)	191 (19,2)	1 623 (81,3)

Tableau 38. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471011.

	Groupe de vaccination		Total
	VPC20 N = 1 001 (%)	VPC13 N = 987 (%)	N = 1 988 (%)
Sexe et origine ethnique, n (%)			
Homme	518 (51,7)	505 (51,2)	1023 (51,5)
Blanc	754 (75,3)	742 (75,2)	1 496 (75,3)
Noir ou afro-américain	110 (11,0)	108 (10,9)	218 (11,0)
Asiatique	16 (1,6)	16 (1,6)	32 (1,6)
Amérindien ou originaire d'Alaska	4 (0,4)	3 (0,3)	7 (0,4)
Hawaïen ou originaire d'une autre île du Pacifique	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Multiracial	68 (6,8)	73 (7,4)	141 (7,1)
Pas indiqué	47 (4,7)	43 (4,4)	90 (4,5)
Age à la dose 1 (jours)			
Moyenne (ET)	65,9 (7,98)	65,6 (7,13)	65,8 (7,57)
Médiane (min ; max)	64,0 (42 ; 97)	64,0 (43 ; 96)	64,0 (42 ; 97)
Age à la dose 4 (jours)			
Moyenne (ET)	378,4 (15,75)	378,7 (15,47)	378,5 (15,61)
Médiane (min ; max)	372,0 (365 ; 460)	373,0 (366 ; 455)	372,0 (365 ; 460)

Tableau 39. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques un mois après la 3ème dose, essai clinique B7471011.

Sérotype	VPC20			VPC13			VPC20 – VPC13
	N	n	IC 95 %	N	n	IC 95 %	Différence [IC 95 %]
Sérotypes vaccinaux (VPC13)							
1	833	665	79,8 [76,9 ; 82,5]	802	709	88,4 [86,0 ; 90,5]	-8,6 [-12,1 ; -5,1]
3	833	434	52,1 [48,6 ; 55,5]	802	542	67,6 [64,2 ; 70,8]	-15,5 [-20,1 ; -10,8]
4	833	664	79,7 [76,8 ; 82,4]	802	707	88,2 [85,7 ; 90,3]	-8,4 [-12,0 ; -4,9]
5	833	687	82,5 [79,7 ; 85,0]	802	696	86,8 [84,2 ; 89,1]	-4,3 [-7,8 ; -0,8]
6A	833	779	93,5 [91,6 ; 95,1]	802	769	95,9 [94,3 ; 97,2]	-2,4 [-4,6 ; -0,2]
6B	831	734	88,3 [85,9 ; 90,4]	801	740	92,4 [90,3 ; 94,1]	-4,1 [-7,0 ; -1,2]
7F	833	805	96,6 [95,2 ; 97,8]	802	783	97,6 [96,3 ; 98,6]	-1,0 [-2,7 ; 0,7]
9V	833	682	81,9 [79,1 ; 84,4]	802	720	89,8 [87,5 ; 91,8]	-7,9 [-11,3 ; -4,6]
14	832	777	93,4 [91,5 ; 95,0]	802	755	94,1 [92,3 ; 95,7]	-0,8 [-3,1 ; 1,6]
18C	833	771	92,6 [90,6 ; 94,2]	802	747	93,1 [91,2 ; 94,8]	-0,6 [-3,1 ; 1,9]
19A	833	809	97,1 [95,7 ; 98,1]	802	787	98,1 [96,9 ; 98,9]	-1,0 [-2,6 ; 0,5]
19F	833	807	96,9 [95,5 ; 98,0]	802	775	96,6 [95,1 ; 97,8]	0,2 [-1,5 ; 2,0]
23F*	833	649	77,9 [74,9 ; 80,7]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	-7,6 [-11,4 ; -3,9]
Sérotypes additionnels							
8	833	806	96,8 [95,3 ; 97,9]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	11,2 [8,6 ; 14,0]
10A	833	685	82,2 [79,5 ; 84,8]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	-3,3 [-6,9 ; 0,3]
11A	833	772	92,7 [90,7 ; 94,4]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	7,1 [4,2 ; 10,2]
12F	833	562	67,5 [64,2 ; 70,6]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	-18,1 [-22,1 ; -14,0]
15B	833	818	98,2 [97,0 ; 99,0]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	12,7 [10,2 ; 15,4]
22F	833	819	98,3 [97,2 ; 99,1]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	12,8 [10,3 ; 15,5]
33F	833	722	86,7 [84,2 ; 88,9]	802	686	85,5 [82,9 ; 87,9]	1,1 [-2,2 ; 4,5]

N : Nombre de sujets ayant des résultats d'analyse valides pour le sérotype spécifié

n : Nombre de sujets ayant des concentrations en IgG ≥ niveau prédéfini pour le sérotype donné

* : Réponse sérotypique choisie pour comparer l'immunogénicité du VPC20 pour les sept sérotypes supplémentaires

Tableau 40. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques un mois après la 4ème dose, essai clinique B7471011.

Sérotype	VPC20			VPC13			VPC20 – VPC13
	N	n	IC 95 %	N	n	IC 95 %	Différence [IC 95 %]
Sérotypes vaccinaux (VPC13)							
1*	755	712	94,3 [92,4 ; 95,8]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	-2,9 [-5,0 ; -0,8]

3	755	556	73,6 [70,3 ; 76,8]	745	639	85,8 [83,1 ; 88,2]	-12,1 [-16,2 ; -8,1]
4	754	746	98,9 [97,9 ; 99,5]	745	738	99,1 [98,1 ; 99,6]	-0,1 [-1,3 ; 1,0]
5	755	739	97,9 [96,6 ; 98,8]	745	728	97,7 [96,4 ; 98,7]	0,2 [-1,4 ; 1,7]
6A	755	751	99,5 [98,6 ; 99,9]	745	743	99,7 [99,0 ; 100,0]	-0,3 [-1,1 ; 0,5]
6B	755	746	99,1 [98,1 ; 99,6]	744	740	99,5 [98,6 ; 99,9]	-0,4 [-1,4 ; 0,6]
7F	755	751	99,5 [98,6 ; 99,9]	745	744	99,9 [99,3 ; 100,0]	-0,4 [-1,2 ; 0,3]
9V	755	744	98,5 [97,4 ; 99,3]	744	736	98,9 [97,9 ; 99,5]	-0,4 [-1,6 ; 0,8]
14	755	747	98,9 [97,9 ; 99,5]	745	741	99,5 [98,6 ; 99,9]	-0,5 [-1,6 ; 0,4]
18C	755	747	98,9 [97,9 ; 99,5]	745	735	98,7 [97,5 ; 99,4]	0,3 [-0,9 ; 1,5]
19A	754	753	99,9 [99,3 ; 100,0]	745	743	99,7 [99,0 ; 100,0]	0,1 [-0,5 ; 0,9]
19F	755	746	98,8 [97,7 ; 99,5]	745	737	98,9 [97,9 ; 99,5]	-0,1 [-1,3 ; 1,1]
23F	755	734	97,2 [95,8 ; 98,3]	745	731	98,1 [96,9 ; 99,0]	-0,9 [-2,5 ; 0,7]
Sérotypes additionnels							
8	755	751	99,5 [98,6 ; 99,9]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	2,3 [1,1 ; 3,8]
10A	755	738	97,7 [96,4 ; 98,7]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	0,6 [-1,1 ; 2,3]
11A	755	746	98,8 [97,7 ; 99,5]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	1,6 [0,2 ;3,2]
12F	755	719	95,2 [93,5 ; 96,6]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	-1,9 [-4,0 ; 0,0]
15B	755	753	99,7 [99,0 ; 100,0]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	2,6 [1,4 ; 4,0]
22F	755	752	99,6 [98,8 ; 99,9]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	2,4 [1,3 ;3,9]
33F	755	751	99,5 [98,6 ; 99,9]	744	723	97,2 [95,7 ; 98,2]	2,3 [1,1 ; 3,8]

N : Nombre de sujets ayant des résultats d'analyse valides pour le sérotype spécifié

n : Nombre de sujets ayant des concentrations en IgG ≥ niveau prédéfini pour le sérotype donné

* : Réponse sérotypique choisie pour comparer l'immunogénicité du VPC20 pour les sept sérotypes supplémentaires

Essai B7471003

Design et objectif de l'étude

Une étude de phase II, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, avec un plan en parallèle à deux bras, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons.

Intervention : VPC20 comparé à VPC13 en co-administration :

- En même temps que les 3 doses de primovaccination, Pediatrix (GSK), contentant les antigènes de la diphtérie, du tétanos, de la coqueluche acellulaire, de l'hépatite B et de la poliomyélite.

À noter que d'autres vaccins pédiatriques de routine (Haemophilus influenzae type b [Hib], rougeole, oreillons et rubéole [ROR], rotavirus, méningocoque, grippe) pouvaient également être administrés, conformément au protocole.

Méthodes d'évaluation

Pour l'**immunogénicité** l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire du vaccin VPC20 par rapport au VPC13 pour les 13 sérotypes en commun et la supériorité pour les 7 sérotypes additionnels par rapport à la réponse immunitaire la plus faible du VPC13 aux 13 sérotypes communs après la dose de rappel. Les critères d'évaluation de l'immunogénicité étaient identiques à ceux définis dans l'étude pivot B7471011, à savoir les MGC IgG et les réponses fonctionnelles, mesurées par les MGT OPA. Des échantillons sanguins (environ 5 ml par visite) destinés à l'évaluation de l'immunogénicité ont été prélevés chez tous les sujets un mois après la dose 3, avant la dose 4 et un mois après la dose 4.

Pour la **co-administration** et la réponse immunitaire aux vaccins concomitants, les concentrations d'anticorps dirigés contre les antigènes du **vaccin contre la diphtérie et la coqueluche** ont été déterminées sur des sérums prélevés un mois après la dose 3 auprès d'un sous-groupe de participants sélectionnés au hasard et présentant des volumes sériques suffisants.

Pour l'évaluation de la **sécurité et tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à signaler les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20 ou VPC13. Les EI ont été recueillis pendant un mois après la dose 3 et à partir de la dose 4 jusqu'à un mois après la dose 4. Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) ont été recueillis pendant six mois après la dernière dose (dose 4).

Population de l'étude

Au total, 460 nourrissons âgés de ≥42 à ≤98 jours ont été recrutés randomisés (1:1). Parmi eux, 49 participants (10,7 %) ont été retirés de l'étude avant la visite prévue un mois après la dose 3 et 10 participants (2,2 %) avant la visite prévue un mois après la dose 4, les raisons les plus courantes étant le retrait par le parent/tuteur ou la perte de suivi.

Tableau 41. Les participants à l'essai clinique B7471003.

	Groupe de vaccination		Total N (%)
	VPC20 N (%)	VPC13 N (%)	
Randomisé	232 (100,0)	228 (100,0)	460 (100,0)
Vacciné dose 1	231 (99,6)	227 (99,6)	458 (99,6)
Vacciné dose 2	222 (95,7)	213 (93,4)	435 (94,6)
Vacciné dose 3	222 (95,7)	206 (90,4)	416 (90,4)
Vacciné dose 4	197 (84,9)	194 (85,1)	391 (85,0)
Suivi complet 1 mois après la dose 3	207 (89,2)	204 (89,5)	411 (89,3)
Suivi complet 1 mois après la dose 4	193 (83,2)	188 (82,5)	381 (82,8)
Total des retraits	25 (10,8)	24 (10,5)	49 (10,7)

À noter que, pour cette étude de phase II, **cette tranche d'âge ciblée** a été choisie car il s'agit de **la population historiquement étudiée pour l'homologation des vaccins VPC7 et VPC13 chez les nourrissons**.

Les deux groupes de l'essai clinique étaient bien appariés en termes de sexe, bien que la majorité étaient de sexe masculin, et d'âge. L'origine ethnique n'était pas indiquée pour la plupart des participants.

Tableau 42. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471003.

	Groupe de vaccination		Total N = 460 (%)
	VPC20 N = 232 (%)	VPC13 N = 228 (%)	
Sexe et origine ethnique, n (%)			
Homme	161 (69,4)	171 (75,0)	332 (72,2)
Blanc	35 (15,1)	29 (12,7)	64 (13,9)
Noir ou afro-américain	9 (3,9)	5 (2,2)	14 (3,0)
Asiatique	4 (1,7)	3 (1,3)	7 (1,5)
Amérindien ou originaire d'Alaska	1 (0,4)	3 (1,3)	4 (0,9)
Hawaïen ou originaire d'une autre île du Pacifique	22 (9,5)	15 (6,6)	37 (8,0)
Multiracial	0	2 (0,9)	2 (0,4)
Pas indiqué	161 (69,4)	171 (75,0)	332 (72,2)
Age à la dose 1 (jours)			
Moyenne (ET)	64,5 (8,07)	64,5 (6,68)	64,5 (7,40)
Médiane (min ; max)	64,0 (44 ; 95)	64,0 (45 ; 89)	64,0 (45 ; 95)

Immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité sont rapportés en résume :

Un mois après les 3 doses de primovaccination :

- Le VPC20 a induit des réponses immunitaires pneumococciques robustes contre les 20 sérotypes, par concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfinies et par les concentrations moyennes géométriques d'IgG ;
- Le VPC20 a également suscité des réponses OPA fonctionnelles pour les 20 sérotypes.

Un mois après la dose de rappel :

- De fortes réponses de rappel ont été observées pour tous les sérotypes lorsque l'on a comparé les concentrations d'IgG spécifiques des sérotypes un mois après la dose 4 aux réponses observées un mois après la dose 3 et avant la dose 4 ;
- Le VPC20 a également suscité des réponses OPA fonctionnelles pour tous les 20 sérotypes (boosting).

Co-administration :

- Les réponses immunitaires aux **vaccins concomitants**, mesurées par les pourcentages de participants présentant des concentrations d'anticorps prédéfinies et des GMC étaient similaires entre les groupes vaccinaux (≥ 94,0 % et ≥ 95,8 % des participants testés dans le groupe VPC20 et le groupe VPC13, respectivement).

Tableau 43. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies de MGC IgG antipneumococciques un mois après la 3ème dose, essai clinique B7471003.

Sérotype	VPC20			VPC13		
	N	MGC	IC 95 %	N	n	IC 95 %
1	189	0,92	(0,81 ; 1,05)	187	1,16	(1,00 ; 1,33)
3	189	0,43	(0,38 ; 0,48)	187	0,56	(0,49 ; 0,64)
4	189	1,36	(1,16 ; 1,61)	187	1,64	(1,40 ; 1,94)
5	189	0,93	(0,79 ; 1,11)	187	1,13	(0,96 ; 1,34)
6A	189	2,28	(1,94 ; 2,67)	187	2,57	(2,16 ; 3,05)
6B	189	0,63	(0,49 ; 0,80)	187	0,99	(0,77 ; 1,27)
7F	189	2,15	(1,92 ; 2,42)	187	2,59	(2,23 ; 3,00)
9V	189	1,22	(1,05 ; 1,42)	187	1,45	(1,24 ; 1,70)
14	189	3,15	(2,69 ; 3,70)	187	3,60	(3,04 ; 4,26)
18C	189	1,37	(1,18 ; 1,61)	187	1,73	(1,47 ; 2,04)
19A	189	0,85	(0,74 ; 0,96)	187	1,02	(0,89 ; 1,17)
19F	189	1,98	(1,76 ; 2,24)	187	2,28	(1,99 ; 2,61)
23F*	189	0,94	(0,78 ; 1,14)	187	1,26	(1,03 ; 1,55)
8	189	2,09	(1,90 ; 2,30)	187	0,04	(0,03 ; 0,04)
10A	189	1,67	(1,35 ; 2,08)	187	0,03	(0,03 ; 0,04)
11A	189	1,58	(1,37 ; 1,82)	187	0,02	(0,02 ; 0,02)
12F	189	0,86	(0,72 ; 1,01)	187	0,02	(0,02 ; 0,02)
15B	189	5,86	(5,11 ; 6,72)	187	0,04	(0,03 ; 0,04)
22F	189	4,62	(3,99 ; 5,35)	187	0,04	(0,03 ; 0,05)
33F	189	2,21	(1,87 ; 2,61)	187	0,05	(0,04 ; 0,05)

N : Nombre de sujets ayant des résultats d'analyse valides pour le sérotype spécifié

Les MGC et les IC bilatéraux ont été calculés en transformant à nouveau le logarithme moyen des concentrations et les IC correspondants sur la base de la distribution du t-Student test.

Tableau 44. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies MGC IgG antipneumococciques un mois après la 4ème dose, essai clinique B7471003.

Sérotype	VPC20			VPC13		
	N	MGC	IC 95 %	N	n	IC 95 %
1	168	2,65	(2,33 ; 3,02)	166	3,63	(3,20 ; 4,11)
3	168	1,15	(0,97 ; 1,35)	166	1,49	(1,28 ; 1,74)
4	168	7,14	(6,22 ; 8,20)	166	9,45	(8,42 ; 10,61)
5	168	3,41	(2,95 ; 3,93)	166	4,95	(4,29 ; 5,71)
6A	168	13,77	(12,16 ; 15,59)	166	18,83	(16,39 ; 21,63)
6B	168	6,37	(5,42 ; 7,49)	166	8,45	(7,04 ; 10,13)

7F	168	6,14	(5,51 ; 6,83)	166	9,13	(8,26 ; 10,52)
9V	168	4,74	(4,82 ; 6,31)	166	7,78	(6,74 ; 8,98)
14	168	8,14	(7,32 ; 10,12)	166	11,04	(9,44 ; 12,91)
18C	168	5,58	(4,89 ; 6,36)	166	8,46	(7,25 ; 9,88)
19A	168	5,71	(4,91 ; 6,64)	166	8,30	(7,10 ; 9,69)
19F	168	7,79	(6,73 ; 9,01)	166	9,30	(7,99 ; 10,83)
23F*	168	6,06	(5,16 ; 7,12)	166	8,11	(6,91 ; 9,51)
8	168	3,12	(2,78 ; 3,49)	166	0,05	(0,04 ; 0,06)
10A	168	9,93	(8,58 ; 11,50)	166	0,13	(0,11 ; 0,15)
11A	168	5,70	(4,96 ; 6,54)	166	0,02	(0,02 ; 0,02)
12F	168	1,74	(1,68 ; 2,20)	166	0,01	(0,01 ; 0,01)
15B	168	18,45	(16,43 ; 20,72)	166	0,04	(0,03 ; 0,04)
22F	168	14,68	(12,62 ; 17,08)	166	0,01	(0,01 ; 0,01)
33F	168	4,70	(4,20 ; 5,27)	166	0,05	(0,04 ; 0,05)

N : Nombre de sujets ayant des résultats d'analyse valides pour le sérotype spécifié

Les MGC et les IC bilatéraux a été calculés en transformant à nouveau le logarithme moyen des concentrations et les IC correspondants sur la base de la distribution du t-Student test.

Tableau 45. Pourcentages de sujets atteignant le niveau prédéfini pour la diphtérie et la coqueluche ; 1 mois après la dose 3 ; Population évaluée pour l'immunogénicité, essai clinique B7471003.

		Groupe vaccinal (tel que randomisé)					
Antigène vaccinal concomitant	Niveau de comparaison	VPC20			VPC13		
		N	%	(IC 95 %)	N	%	(IC 95 %)
Diphtérie	≥0,1 µUI/mL	83	100,0	(95,7 ; 100,0)	96	96,9	(91,1 ; 99,4)
	≥0,01 µUI/mL	83	100,0	(95,7 ; 100,0)	96	100,0	(96,2 ; 100,0)
Coqueluche	PT ≥5 µg/mL	83	100,0	(95,7 ; 100,0)	96	100,0	(96,2 ; 100,0)
	PT[d] ≥22 µg/mL	83	94,0	(86,5 ; 98,0)	96	100,0	(89,7, 98,9)
	FHA ≥5 µg/mL	83	100,0	(95,7 ; 100,0)	96	100,0	(96,2 ; 100,0)
	FHA[d] ≥31 µg/mL	83	98,8	(93,5 ; 100,0)	96	100,0	(89,7, 98,9)
	Pertactine ≥5 µg/mL	83	100,0	(95,7 ; 100,0)	96	100,0	(96,2 ; 100,0)
	Pertactine[d] ≥15,1 µg/mL	83	98,8	(93,0 ; 100,0)	96	95,8	(89,7 ; 98,8)

FHA = hémagglutinine filamenteuse ; PT = toxoïde pertussis

N = Nombre de sujets avec une concentration valide et déterminée pour l'antigène spécifié.
% du nombre de sujets avec une concentration ≥ au niveau de comparaison spécifié (selon le SAP).

IC bilatéral exact calculé selon la méthode de Clopper et Pearson.
d. Niveau de comparaison = niveau atteint par 95 % des sujets dans le groupe vaccinal VPC13.

Essai B7471013

Design et objectif de l'étude

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, avec un plan en parallèle à deux bras, visant à évaluer la sécurité et la tolérance du VPC20 chez les nourrissons.

Intervention : VPC20 comparé à VPC13 en co-administration avec des vaccins pédiatriques de routine (Tableau 33, Annexe 8).

Les autres vaccins pédiatriques de routine, y compris le vaccin contre la grippe, étaient autorisés à tout moment pendant la participation à l'étude et administrés conformément aux recommandations/réglementations locales officielles.

Méthodes d'évaluation

Pour l'évaluation de **la sécurité et la tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à consigner les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20 ou VPC13.

Les EI ont été recueillis pendant un mois après la dose 3 et à partir de la dose 4 jusqu'à un mois après la dose 4.

Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) ont été recueillis pendant six mois après la dose 4.

Population de l'étude

Au total, 1 511 participants ont été randomisés. Les nourrissons âgés de 42 à 98 jours ont été recrutés dans 83 centres répartis dans 10 pays, et randomisés (2:1) pour recevoir soit le VPC20 ou le VPC13 à l'âge de 2, 4 et 6 mois (doses 1 à 3) et à l'âge de 12 à 15 mois (dose 4). Parmi eux, 1 447 (95,8 %) ont reçu les trois doses pour nourrissons, 1 442 (95,4 %) ont effectué la visite de suivi après la troisième dose, 1 385 (91,7 %) participants ont reçu les 4 doses et 1 357 (89,8 %) ont effectué toutes les visites conformément au protocole.

Tableau 46. Les participants à l'essai clinique B7471013.

Groupe de vaccination	VPC20 N (%)	VPC13 N (%)	Total N (%)
Randomisés[a]	1006 (100,0)	505 (100,0)	1511 (100,0)
Non vaccinés	6 (0,6)	1 (0,2)	7 (0,5)
Vaccinés			
Dose 1	1000 (99,4)	504 (99,8)	1504 (99,5)
Dose 2	972 (96,6)	492 (97,4)	1464 (96,9)
Dose 3	964 (95,8)	483 (95,6)	1447 (95,8)
Dose 4	923 (91,7)	456 (90,3)	1379 (91,3)
Suivi 1 mois après la dose 3	961 (95,5)	481 (95,2)	1442 (95,4)
Suivi 1 mois après la dose 4	917 (91,1)	439 (86,9)	1356 (89,7)

Suivi téléphonique à 6 mois[c]	940 (93,4)	468 (92,7)	1408 (93,2)
Toutes les visites complètes selon le protocole	907 (90,2)	450 (89,1)	1357 (89,8)
Total retirés	96 (9,5)	54 (10,7)	150 (9,9)
Raison du retrait			
Perte de suivi	31 (3,1)	21 (4,2)	52 (3,4)
Retrait par le parent/tuteur	36 (3,6)	15 (3,0)	51 (3,4)
Ne répond plus aux critères	14 (1,4)	11 (2,2)	25 (1,7)
Déviation de protocole	11 (1,1)	6 (1,2)	17 (1,1)
Décision médicale	2 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,2)
Événement indésirable	2 (0,2)	0	2 (0,1)

Sur les 150 participants (9,9 %) qui ont été retirés de l'essai, les raisons les plus courantes étaient la perte de suivi et le retrait par le parent/tuteur légal.

Les deux groupes de l'essai clinique étaient bien appariés en termes de sexe, origine ethnique et d'âge (Tableau 47). La quasi-totalité des enfants inclus dans l'étude appartenait à la population caucasienne.

Tableau 47. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471013.

	Groupe de vaccination		**Total N=1503 (%)**
	VPC20 N = 1000 (%)	VPC13 N = 503 (%)	
Sexe et origine ethnique, n (%)			
Homme	517 (51,7)	244 (48,5)	761 (50,6)
Blanc	868 (86,8)	445 (88,5)	1313 (87,4)
Noir ou Afro-Américain	55 (5,5)	15 (3,0)	70 (4,7)
Asiatique	21 (2,1)	10 (2,0)	31 (2,1)
Amérindien ou natif d'Alaska	4 (0,4)	0 (0,0)	4 (0,3)
Hawaïen natif ou autre insulaire du Pacifique	2 (0,2)	2 (0,4)	4 (0,3)
Multiracial	35 (3,5)	19 (3,8)	54 (3,6)
Pas indiqué	15 (1,5)	9 (1,8)	24 (1,6)
Hispanique/Latino	367 (36,7)	193 (38,4)	560 (37,3)
Non-Hispanique/Non-Latino	621 (62,1)	303 (60,2)	924 (61,5)
Non rapporté	12 (1,2)	7 (1,4)	19 (1,3)
Age à la dose 1 (jours)			
Moyenne (ET)	64,6 (8,51)	65,0 (8,95)	64,8 (8,66)
Médiane (min ; max)	64,0 (43 ; 98)	64,0 (43 ; 97)	64,0 (43 ; 98)

Essai B7471012

Design et objectif de l'étude

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, avec un plan en parallèle à deux bras, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité du VPC20 chez les nourrissons lorsqu'il est administré en **schéma 2+1.**

Dans cette étude, **le schéma 2+1** (primovaccination à deux doses, une dose entre 2 et 3 mois et une dose entre 4 à 5 mois, plus la dose de rappel entre 11 et 12 mois) a été évalué. Des nourrissons en bonne santé, nés à > 36 semaines de gestation et âgés de 2 mois (≥ 42 à ≤ 112 jours) au moment du consentement, ont été recrutés. Parmi les 1 204 nourrissons, 601 ont été vaccinés avec VPC20 et 603 avec VPC13. La première dose a été administrée au moment du recrutement, la deuxième environ 2 mois plus tard et la troisième à l'âge d'environ 11 à 12 mois.

Intervention : VPC20 comparé à VPC13 en co-administration (Tableau 33, Annexe 8) :

– une dose du vaccin DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) lors des visites 1, 2 et 4.
– les vaccins ROR (M-M-RVAXPRO) et varicelle (Varilrix) lors de la visite 4 (dose 3*).

Les vaccins ROR et contre la varicelle n'ont pas été administrés simultanément dans certains pays et certains sites en raison des pratiques/recommandations locales. *S'ils n'étaient pas administrés lors de la dose 3, ils ont été considérés comme des vaccins hors étude. À noter que mes vaccins contre le rotavirus étaient les seuls vaccins non étudiés co-administrés avec la dose 1 (56,6 %) et la dose 2 (56,4 %).

À titre d'information, l'essai a débuté (le 9 septembre 2020) et a été achevée (le 22 avril 2022) pendant la période de pandémie de COVID-19. Cependant, l'impact sur le recrutement a été minime et les objectifs de l'étude ont été atteints.

Méthodes d'évaluation

Pour l'immunogénicité l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire du vaccin VPC20 par rapport au VPC13 pour les 13 sérotypes en commun et la supériorité pour les 7 sérotypes additionnels par rapport à la réponse immunitaire la plus faible du VPC13 aux 13 sérotypes communs après la dose de rappel. Des échantillons sanguins (environ 5 ml par visite) destinés à l'évaluation de l'immunogénicité ont été prélevés un mois après la dose 2, avant la dose 3 et un mois après la dose 3.

Les critères d'évaluation principaux de l'immunogénicité étaient les suivants :

– Pourcentages de sujets ayant des concentrations en IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour chaque sérotype un mois après la deuxième dose ;
– Moyennes géométriques des concentrations (MGC) IgG antipneumococciques pour chaque sérotype un mois après la dose 2 et 3.

Les groupes VPC20 et VPC13 ont été comparés pour :

– **Les 13 sérotypes communs** :

Pour les 13 sérotypes appariés dans le groupe VPC20 les MGC IgG ou le pourcentage de participants au-dessus d'un seuil prédéfini de concentrations d'IgG) ont été évalués pour la non-infériorité (un total de 60 comparaisons) par rapport aux sérotypes correspondants dans le groupe VPC13.

– **Les 7 sérotypes supplémentaires** :

Pour les 7 sérotypes supplémentaires du groupe VPC20 les MGC IgG (ou le pourcentage de participants au-dessus d'un seuil prédéfini de concentrations d'IgG) ont été évalués pour la non-infériorité **par rapport au plus faible** parmi les sérotypes vaccinaux du groupe VPC13 (à l'exception du sérotype

3). Les concentrations d'IgG prédéfinies étaient **≥ 0,35 µg/mL, à l'exception des sérotypes 5 (≥ 0,23 µg/mL), 6B (≥ 0,10 µg/mL) et 19A (≥ 0,12 µg/mL)**, sur la base du test Luminex relié au test immuno-enzymatique pneumococcique de l'OMS[68].

Les critères d'évaluation secondaires de l'immunogénicité étaient les suivants :

- Pourcentages de sujets ayant des concentrations en IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour chaque sérotype un mois après la troisième dose ;
- Moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes un mois après la troisième dose ;
- Augmentation moyenne géométrique des concentrations d'IgG.

L'essai comportait également **un critère d'évaluation exploratoire de l'immunogénicité** :

- Pourcentage de participants présentant des titres OPA supérieurs à la limite inférieure de quantification (LLOQ).
- **Co-administration :**
- Des sous-groupes de participants ont également été sélectionnés au hasard pour évaluer les réponses vaccinales concomitantes du vaccin DTPa-HBV-IPV/Hib. Les sous-groupes pour les tests de dépistage des anticorps contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle ont été sélectionnés au hasard parmi les participants qui ont reçu les vaccins ROR et contre la varicelle.

- Pour l'évaluation de **et la tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à consigner les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20 ou VPC13. Les EI ont été recueillis pendant un mois après la dose 2 et à partir de la dose 3 jusqu'à un mois après la dose 3. Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) ont été recueillis depuis le recrutement jusqu'à un mois après la dernière dose, dose 3.

Population de l'étude

Un totale de 1 207 nourrissons nés à plus de 36 semaines de gestation et âgés de 42 à 112 jours (au moment du consentement de leurs parents/tuteurs légaux) ont été recrutés et randomisés (1:1) pour recevoir soit le VPC20, soit le VPC13 selon un schéma 2+1 (Tableau 48). Parmi eux, 1173 (97,2 %) ont complété le protocole. Parmi les 34 participants (2,8 %) qui ont été retirés de l'étude, la raison la plus courante était le retrait par le parent/tuteur (12 participants [1,0 %]).

Au total, parmi les 1 207 participants randomisés, 1 191 participants (98,7 %) ont reçu les deux doses de primovaccination et 1 182 participants (97,9 %) ont reçu les trois doses. Environ 86 % des participants ont reçu à la fois le vaccin ROR et le vaccin contre la varicelle à la dose 3. Âge des participants pour les 3 doses :

- Dose 1 : 2 à 3 mois (à l'âge de 42 à 112 jours) ;
- Dose 2 : 4 à 5 mois (42 à 63 jours après la dose 1) ;
- Dose 3 : 11 à 12 mois.

Tableau 48. Les participants à l'essai clinique B7471012.

Groupe de vaccination	VPC20 N (%)	VPC13 N (%)	Total N (%)

[68] Tan CY, Immermann FW, Sebastian S, Pride MW, Pavliakova D, Belanger KA, *et al*. Evaluation of a validated Luminex-based multiplex immunoassay for measuring immunoglobulin G antibodies in serum to pneumococcal capsular polysaccharides. mSphere 2018;3(4):e00127-18. http://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00127-18

Randomisés[a]	603 (100,0)	604 (100,0)	1 207 (100,0)
Non vaccinés	2 (0,3)	1 (0,2)	3 (0,2)
Vaccinés			
Dose 1[b]	N=601	N=603	N=1204
VPC20 ou VPC13	601 (100,0)	603 (100,0)	1204 (100,0)
DTPa-HBV-IPV/Hib	601 (100,0)	603 (100,0)	1204 (100,0)
Dose 2 [b]	N=593	N=598	N=1191
VPC20 ou VPC13	593 (100,0)	598 (100,0)	1191 (100,0)
DTPa-HBV-IPV/Hib	593 (100,0)	598 (100,0)	1191 (100,0)
Dose 3 [b]	N=588	N=594	N=1182
VPC20 ou VPC13	588 (100,0)	594 (100,0)	1182 (100,0)
DTPa-HBV-IPV/Hib	587 (99,8)	593 (99,8)	1180 (99,8)
ROR[c]	505 (85,9)	514 (86,5)	1019 (86,2)
Varicelle[c]	503 (85,5)	513 (86,4)	1016 (86,0)

[a] Cette valeur est le dénominateur pour le calcul en pourcentage de la ligne « Non vaccinés ».

[b] N = nombre de participants ayant reçu la dose spécifiée. Cette valeur est le dénominateur pour les calculs de pourcentage pour la dose spécifiée.

[c] Certains sites peuvent ne pas avoir administré les vaccins ROR et varicelle aux participants à la Dose 3 en raison des pratiques/recommandations locales ; dans ce cas, ces vaccins ont été considérés comme non inclus dans l'étude.

Les deux groupes de l'essai clinique étaient bien appariés en termes de sexe, origine ethnique et d'âge (Tableau 49). La quasi-totalité des enfants inclus dans l'étude appartenait à la population caucasienne.

Tableau 49. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471012.

	Groupe de vaccination		**Total N = 1 988 (%)**
	VPC20 N = 601 (%)	VPC13 N = 603 (%)	
Sexe et origine ethnique, n (%)			
Homme	299 (49,8)	311 (51,6)	610 (50,7)
Blanc	585 (97,3)	592 (98,2)	1177 (97,8)
Noir ou afro-américain	8 (1,3)	5 (0,8)	13 (1,1)
Asiatique	8 (1,3)	5 (0,8)	13 (1,1)
Multiracial	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)
Non rapporté	7 (1,2)	5 (0,8)	12 (1,0)
Age à la dose 1 (jours)			
Moyenne (ET)	69,2 ± 17,8	69,7 ± 18,3	69,4 ± 18,0
Médiane (min ; max)	68,0 (4 ; 112)	68,3 (43 ; 112)	68,0 (43 ; 112)
Age à la dose 3 (jours)			
Moyenne (ET)	370,3 ± 16,1	370,5 ± 19,5	370,4 ± 16,0

Médiane (min ; max)	371,0 (335 ; 450)	371,0 (335 ; 468)	371,0 (335 ; 468)

Immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité sont rapportés en résume :

Un mois après les 2 doses de primovaccination (Tableau 50) :

Pour les 13 sérotypes communs, selon les MGC IgG :

– Non-infériorité démontrée pour 9/13 sérotypes ;
– Non-infériorité non atteinte pour 4/13 (dont 6A, 6B, 9V, 23F - borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des MGC d'IgG > 0,5).

Analyse en pourcentage de participants atteignant le seuil prédéfini d'IgG spécifique à un sérotype :

– Non-infériorité démontrée pour 4/13 sérotypes ;
– Non-infériorité non atteinte pour 9/13 sérotypes (dont 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 9V, 18C, 23F).

Pour les 7 sérotypes supplémentaires, selon les MGC IgG, en utilisant le MGC IgG ≥ sérotype de référence le plus faible parmi les 13 sérotypes (sérotype 6B) dans le groupe VPC13 :

– Non-infériorité démontrée pour 5/7 sérotypes ;
– Non-infériorité non atteinte pour 2/7 (10A et 12F).

Un mois après la troisième dose (de rappel) (Tableau 51) :

– 19/20 sérotypes vaccinaux ont satisfait au critère statistique de non**-infériorité pour l'objectif d'immunogénicité primaire comparant les MGC IgG après 3 doses de VPC20 à celles après la primovaccination avec VPC13.**

Plus spécifiquement, pour les 13 sérotypes communs, selon les MGC IgG :

– Non-infériorité démontrée pour 12/13 sérotypes appariés, à l'exception du sérotype 6B[69].

Pour les 7 sérotypes supplémentaires, selon les MGC IgG en utilisant le MGC IgG ≥ sérotype de référence le plus faible parmi les 13 sérotypes (sérotype 6B) dans le groupe VPC13 :

– Non-infériorité démontrée pour les 7/7 sérotypes.
– Pour les résultats croisés des sérotypes, le VPC20 avait induit une IgG à réaction croisée avec les sérotypes 15C et 6C (qui ont été observé avoir une réaction croisée avec les anticorps dirigés contre les sérotypes 15 B et 6A, respectivement) et des réponses OPA interfonctionnelles aux sérotypes 15C.

Réponses fonctionnelles (MGT OPA) :

– Pour les 13 sérotypes communs MGT OPA généralement similaires entre VPC20 et VPC13 ;
– Pour les 7 sérotypes supplémentaires MGT OPA plus élevées, en accord avec des niveaux d'anticorps supérieurs, dans le groupe VPC20 que dans le groupe VPC13.

Co-administration

– Un mois après la dernière dose (dose 3), les réponses immunitaires aux vaccins concomitants, mesurées par les pourcentages de participants présentant des taux d'anticorps prédéfinis (≥91,4 %) contre des antigènes vaccinaux concomitants spécifiques (**anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique, antigènes coquelucheux** [PT, FHA, PRN], antigènes **hépatites B, souches de**

[69] Dans l'étude B7471013, le sérotype 6B n'a pas satisfait au critère MGC IgG à une faible marge près [rapport de moyenne géométrique VPC20/VPC13 : 0,57 ; IC 95 % : 0,48 ; 0,67 (critère NI double : limite inférieure de l'IC > 0,5)].

poliovirus et Hib) et de GM à des antigènes vaccinaux concomitants spécifiques (**virus de la rougeole, des oreillons, de la rubéole et de la varicelle**) étaient similaires entre les groupes vaccinaux VPC20 et VPC13.

Tableau 50. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies de MGC IgG antipneumococciques un mois après dose 2, essai clinique B7471012.

Sérotype	VPC20			VPC13		
	N	MGC	IC 95 %	N	n	IC 95 %
Sérotypes vaccinaux (VPC13)						
1	566	0,57	(0,52 ; 0,62)	562	0,93	(0,86 ; 1,01)
3	566	0,41	(0,38 ; 0,45)	562	0,58	(0,54 ; 0,63)
4	566	0,55	(0,50 ; 0,61)	562	0,92	(0,83 ; 1,02)
5	566	0,34	(0,30 ; 0,38)	562	0,56	(0,50 ; 0,62)
6A	566	0,48	(0,43 ; 0,54)	562	0,84	(0,73 ; 0,95)
6B	564	0,03	(0,03 ; 0,04)	562	0,06	(0,05 ; 0,07)
7F	566	1,02	(0,94 ; 1,10)	562	1,41	(1,30 ; 1,53)
9V	566	0,45	(0,41 ; 0,51)	562	0,77	(0,68 ; 0,87)
14	565	1,05	(0,95 ; 1,16)	562	1,28	(1,14 ; 1,43)
18C	566	0,66	(0,62 ; 0,71)	562	0,87	(0,78 ; 0,98)
19A	566	1,26	(1,15 ; 1,38)	562	1,13	(1,01 ; 1,26)
19F	566	2,21	(2,04 ; 2,40)	562	3,06	(2,80 ; 3,34)
23F	566	0,13	(0,12 ; 0,15)	562	0,25	(0,22 ; 0,28)
Sérotypes additionnels						
8	567	1,62	(1,51 ; 1,74)	561	0,06	(0,05 ;0,07)
10A	567	0,16	(0,14 ; 0,18)	561	0,06	(0,05 ; 0,07)
11A	567	1,62	(1,50 ; 1,75)	561	0,06	(0,05 ; 0,07)
12F	567	0,15	(0,13 ; 0,17)	561	0,06	(0,05 ; 0,07)
15B	566	3,33	(3,00 ; 3,70)	561	0,06	(0,05 ; 0,07)
22F	567	2,25	(2,06 ; 2,45)	561	0,06	(0,05 ; 0,07)
33F	566	0,31	(0,28 ; 0,34)	561	0,06	(0,05 ; 0,07)

Tableau 51. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies de MGC IgG antipneumococciques un mois après dose 3, essai clinique B7471012.

Sérotype	VPC20			VPC13		
	N	MGC	IC 95 %	N	n	IC 95 %
Sérotypes vaccinaux (VPC13)						
1	494	1,71	(1,58 ; 1,84)	502	2,53	(2,33 ; 2,75)

3	494	0,72	(0,67 ; 0,78)	502	1,09	(1,01 ; 1,17)
4	494	4,11	(3,77 ; 4,48)	502	5,36	(4,91 ; 5,85)
5	494	2,96	(2,71 ; 3,23)	502	4,42	(4,11 ; 4,76)
6A	494	7,75	(7,04 ; 8,53)	502	10,80	(10,06 ; 11,63)
6B	494	2,64	(2,36 ; 2,95)	502	4,93	(4,49 ; 5,42)
7F	494	3,61	(3,40 ; 3,84)	502	4,93	(4,63 ; 5,24)
9V	494	4,58	(4,15 ; 5,05)	502	5,26	(4,79 ; 5,76)
14	494	4,32	(3,91 ; 4,76)	502	6,36	(5,77 ; 7,02)
18C	494	2,11	(2,52 ; 2,92)	502	3,61	(3,30 ; 3,96)
19A	494	4,51	(4,11 ; 4,95)	502	6,08	(5,57 ; 6,63)
19F	494	6,19	(5,68 ; 6,75)	502	8,07	(7,40 ; 8,81)
23F	494	2,64	(2,40 ; 2,91)	502	4,40	(3,95 ; 4,90)
Sérotypes additionnels						
8	495	3,57	(3,32 ; 3,83)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)
10A	495	9,93	(8,58 ; 11,50)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)
11A	495	3,74	(4,41 ; 5,36)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)
12F	495	1,86	(1,71 ; 2,01)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)
15B	495	13,09	(12,10 ; 14,15)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)
22F	495	9,27	(8,52 ; 10,08)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)
33F	495	6,37	(5,83 ; 6,95)	502	2,41	(2,21 ; 2,64)

L'analyse *a posteriori* réalisée par Kline *et al.* relative au programme actuel de vaccination contre les infections à pneumocoques chez les nourrissons, sur la base des données de l'essai B7471012[70].

L'analyse *a posteriori* réalisée par Kline *et al.* compare la réponse immunitaire obtenue avec deux schémas différents comprenant deux doses de primovaccination avec le VPC20 et une dose de rappel (M2-M4-M11 ou M3-M5-M11).

À partir des données issues du dossier clinique du VPC20, nous pouvons comparer la réponse immunitaire obtenue avec les différents schémas 2+1 et le schéma 3+1 autorisé (M2- M4-M6-M11).

L'analyse de Kline *et al.* montre :

- Un mois après la dernière dose de la série de primovaccination (Tableau 52), le schéma 2+1 (M2-M4) n'offre pas la même réponse immunitaire que le schéma 3+1 avec le VPC20, pas plus que le schéma 2+1 différé (M3-M5) ;
- Pour le schéma 2+1 (M2-M4) :
  - La réponse immunitaire pour 11 des 20 sérotypes a dépassé le corrélat de protection, contre 19 sur 20 pour le schéma 3+1 ;

[70] Kline M, Wyllie AL, McElwee K, Trammel J, Sabra A, MacLennan CA, et al. Safety and immunogenicity of 20-valent PCV according to number and timing of primary series doses Pediatr Infect Dis J 2026. http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000005291

    - 16 des 20 sérotypes ont présenté des réponses immunitaires plus faibles après la série de primovaccination que celles observées avec le schéma 3+1, pour les sérotypes responsables de 33,9 % des cas d'IIP signalés chez les enfants de moins de 16 ans en 2023 ;
- Pour le schéma 2+1 (M3-M5) :
    - La réponse immunitaire pour 15 des 20 sérotypes a dépassé le corrélat de protection, contre 19 sur 20 pour le schéma 3+1 ;
    - 8 des réponses immunitaires étaient plus faibles après la série de primovaccination que celles observées avec le schéma 3+1, pour les sérotypes responsables de 14,4 % des cas d'IIP signalés chez les enfants de moins de 16 ans en 2023 ;
    - Un mois après la dose de rappel pour chacun des trois schémas (Tableau 53), la réponse immunitaire du schéma 3+1 restait la plus élevée par rapport aux deux schémas 2+1 ;
- Pour le schéma 2+1 (M2-M4-M11) :
    - Le corrélat de protection a été dépassé pour les 20 sérotypes ;
    - 5 des 20 sérotypes présentaient des réponses immunitaires plus faibles après la dose de rappel que celles observées avec le schéma 3+1, pour les sérotypes responsables de 10,9 % des cas d'IIP signalés chez les enfants de moins de 16 ans en 2023 ;
- Pour le schéma 2+1 (M3-M5-M11) :
    - Le corrélat de protection a été dépassé pour les 20 sérotypes
    - 5 des réponses immunitaires étaient plus faibles après la série de primovaccination que celles observées avec le schéma 3+1, pour les sérotypes responsables de 11,3 % des cas d'IIP signalés chez les enfants de moins de 16 ans en 2023.

L'intervalle entre la dernière dose de la série de vaccination initiale et la dose de rappel est de plusieurs mois (5 mois pour le schéma 3+1, 7 mois pour le schéma M2-M4 2+1, et 6 mois pour le schéma M3-M5 2+1). Si la réponse immunitaire plus faible à la dernière dose de la série de primovaccination entraîne une protection moindre contre les infections à pneumocoques, cela signifie que les nourrissons vaccinés selon l'une ou l'autre des séries de primovaccination 2+1 bénéficieraient d'une protection moindre contre ces infections avant la dose de rappel, par rapport à ceux vaccinés selon le schéma 3+1 autorisé.

VPC20 3+1 versus VPC20 2+1 (primovaccination)

Tableau 52. Taux moyens géométriques d'IgG anti-pneumococciques un mois après la dernière dose de primovaccination

VPC20 MGT	% isolats (2023) d'IIP chez les enfants 0 à 15 ans	3+1 schéma M2, M4, M6, M11		2+1 schéma M2, M4, M11			2+1 schéma M3, M5, M11		
Séro-type		3ème dose (M6)	CdP	2ème dose (M4)	Versus 3+1	CdP	2ème dose (M5)	Versus 3+1	CdP
1	0,4 %	0.74 [0.70 ; 0.79]	✓	0.52 [0.46 ; 0.58]	Inferieur	✓	0.78 [0.67 ; 0.92]	Similaire	✓
3	3,5 %	0.36 [0.33 ; 0.38]	X	0.34 [0.31 ; 0.37]	Similaire	X	0.60 [0.53 ; 0.69]	Supérieur	✓
4	0,8 %	0.75 [0.70 ; 0.81]	✓	0.51 [0.45 ; 0.59]	Inferieur	✓	0.78 [0.64 ; 0.95]	Similaire	✓
5	-	0.66 [0.61 ; 0.71]	✓	0.29 [0.25 ; 0.34]	Inferieur	X	0.57 [0.47 ; 0.69]	Similaire	✓
6A	-	1.95 [1.81 ; 2.10]	✓	0.41 [0.34 ; 0.49]	Inferieur	X	0.78 [0.63 ; 0.98]	Inferieur	✓
6B	-	0.61 [0.55 ; 0.68]	✓	0.03 [0.02 ; 0.03]	Inferieur	X	0.05 [0.04 ; 0.06]	Inferieur	X
7F	-	1.71 [1.62 ; 1.81]	✓	0.98 [0.88 ; 1.09]	Inferieur	✓	1.25 [1.08 ; 1.45]	Inferieur	✓
9V	-	0.87 [0.81 ; 0.93]	✓	0.39 [0.34 ; 0.46]	Inferieur	X	0.68 [0.55 ; 0.84]	Similaire	✓
14	0,8 %	2.16 [2.01 ; 2.33]	✓	0.92 [0.80 ; 1.06]	Inferieur	✓	1.64 [1.30 ; 2.06]	Similaire	✓
18C	0,4 %	1.31 [1.23 ; 1.39]	✓	0.63 [0.54 ; 0.73]	Inferieur	✓	1.00 [0.82 ; 1.22]	Inferieur	✓
19A	3,1 %	0.72 [0.67 ; 0.76]	✓	0.61 [0.53 ; 0.69]	Similaire	✓	0.86 [0.72 ; 1.04]	Similaire	✓
19F	2,0 %	1.59 [1.50 ; 1.67]	✓	2.00 [1.80 ; 2.23]	Supérieur	✓	3.09 [2.65 ; 3.60]	Supérieur	✓
23F	-	0.82 [0.75 ; 0.90]	✓	0.12 [0.10 ; 0.14]	Inferieur	X	0.19 [0.15 ; 0.23]	Inferieur	X
8	7,4 %	1.80 [1.70 ; 1.91]	✓	1.48 [1.35 ; 1.63]	Inferieur	✓	1.96 [1.71 ; 2.25]	Similaire	✓
10A	7,0 %	1.21 [1.09 ; 1.33]	✓	0.15 [0.13 ; 0.18]	Inferieur	X	0.24 [0.19 ; 0.30]	Inferieur	X
11A	2,3 %	1.39 [1.30 ; 1.48]	✓	1.46 [1.32 ; 1.62]	Similaire	✓	2.00 [1.71 ; 2.33]	Supérieur	✓
12F	3,9 %	0.55 [0.50 ; 0.60]	✓	0.14 [0.11 ; 0.16]	Inferieur	X	0.24 [0.19 ; 0.31]	Inferieur	X

15B	7,0 %*	4.40 [4.11 ; 4.71]	✓	2.97 [2.60 ; 3.41]	Inferieur	✓	4.55 [3.73 ; 5.55]	Similaire	✓
22F	3,1 %	3.71 [3.45 ; 3.99]	✓	1.99 [1.76 ; 2.24]	Inferieur	✓	3.07 [2.60 ; 3.63]	Similaire	✓
33F	3,1 %	1.49 [1.36 ; 1.64]	✓	0.30 [0.26 ; 0.34]	Inferieur	X	0.39 [0.32 ; 0.49]	Inferieur	X
			19/20	% isolats (2023)		11/20	% isolats (2023)		15/20
				33,9 %	Inferieur		14,4 %	Inferieur	
				8,9 %	Similaire		22,6 %	Similaire	
				2,0 %	Supérieur		7,8 %	Supérieur	

* 15B/C

CdP (corrélat de protection) : Réponse binaire, les concentrations moyennes géométriques ont-elles dépassé 0,35 µg/mL ? (seuil IgG ≥ 0,35 µg/mL)

Sources : 1) MGT 3+1 schéma[71] ; 2) MGT 2+1 schéma Échanges avec Pfizer concernant les données utilisées dans la publication de Kline *et al.*[72].

[71] European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar) pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed). Assessment report. Amsterdam: EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[72] Kline M, Wyllie AL, McElwee K, Trammel J, Sabra A, MacLennan CA, et al. Safety and immunogenicity of 20-valent PCV according to number and timing of primary series doses Pediatr Infect Dis J 2026. http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000005291

VPC20 3+1 versus VPC20 2+1 (dose de rappel)

Tableau 53. Taux moyens géométriques d'IgG anti-pneumococciques un mois après la dose de rappel.

VPC20 MGT	% isolats (2023) d'IIP chez les enfants 0 à 15 ans	3+1 schéma M2, M4, M6, M11		2+1 schéma M2, M4, M11			2+1 schéma M3, M5, M11		
Séro-type		4ème dose (M11)	CdP	3ème dose (M11)	Versus 3+1	CdP	3ème dose (M11)	Versus 3+1	CdP
1	0,4 %	1,44 [1,35 ; 1,54]	✓	1.78 [1.61 ; 1.96]	Supérieur	✓	1.68 [1.45 ; 1.95]	Similaire	✓
3	3,5 %	0,56 [0,52 ; 0,59]	✓	0.74 [0.66 ; 0.82]	Supérieur	✓	0.71 [0.62 ; 0.81]	Supérieur	✓
4	0,8 %	3,73 [3,47 ; 4,01]	✓	4.38 [3.88 ; 4.94]	Similaire	✓	3.74 [3.24 ; 4.33]	Similaire	✓
5	-	1,84 [1,72 ; 1,98]	✓	1.72 [1.54 ; 1.92]	Similaire	✓	1.90 [1.65 ; 2.19]	Similaire	✓
6A	-	8,97 [8,41 ; 9,57]	✓	7.84 [6.91 ; 8.89]	Similaire	✓	8.00 [6.82 ; 9.38]	Similaire	✓
6B	-	3,99 [3,67 ; 4,34]	✓	2.53 [2.18 ; 2.95]	Inferieur	✓	3.19 [2.64 ; 3.86]	Similaire	✓
7F	-	3,89 [3,68 ; 4,12]	✓	3.76 [3.47 ; 4.08]	Similaire	✓	3.35 [2.98 ; 3.78]	Similaire	✓
9V	-	3,41 [3,19 ; 3,64]	✓	3.95 [3.56 ; 4.37]	Similaire	✓	3.51 [3.12 ; 3.96]	Similaire	✓
14	0,8 %	5,67 [5,25 ; 6 12]	✓	4.62 [4.02 ; 5.32]	Similaire	✓	4.15 [3.50 ; 4.91]	Inferieur	✓
18C	0,4 %	3,43 [3,21 ; 3,66]	✓	2.85 [2.59 ; 3.14]	Inferieur	✓	2.63 [2.26 ; 3.06]	Inferieur	✓
19A	3,1 %	3,51 [3,27 ; 3,76]	✓	4.64 [4.09 ; 5.28]	Supérieur	✓	4.36 [3.73 ; 5.10]	Similaire	✓
19F	2,0 %	4,99 [4,66 ; 5,35]	✓	6.70 [5.95 ; 7.54]	Supérieur	✓	5.93 [5.14 ; 6.83]	Similaire	✓
23F	-	3,91 [3,58 ; 4,26]	✓	2.61 [2.29 ; 2.96]	Inferieur	✓	2.76 [2.29 ; 3.34]	Inferieur	✓
8	7,4 %	3,92 [3,68 ; 4,17]	✓	3.62 [3.26 ; 4.02]	Similaire	✓	3.61 [3.23 ; 4.02]	Similaire	✓
10A	7,0 %	6,29 [5,81 ; 6,80]	✓	4.91 [4.26 ; 5.65]	Inferieur	✓	4.90 [4.19 ; 5.73]	Inferieur	✓
11A	2,3 %	3,52 [3,28 ; 3,77]	✓	4.15 [3.68 ; 4.68]	Similaire	✓	3.20 [2.77 ; 3.70]	Similaire	✓
12F	3,9 %	1,85 [1,72 ; 1,99]	✓	2.03 [1.82 ; 2.26]	Similaire	✓	1.72 [1.50 ; 1.99]	Similaire	✓

15B	7,0 %*	12,56 [11,76 ; 13,42]	✓	13.89 [12.42 ; 15.54]	Similaire	✓	11.81 [10.27 ; 13.58]	Similaire	✓
22F	3,1 %	10,48 [9,79 ; 11,21]	✓	9.52 [8.40 ; 10.78]	Similaire	✓	9.41 [8.27 ; 10.71]	Similaire	✓
33F	3,1 %	9,19 [8,58 ; 9 85]	✓	6.68 [5.88 ; 7.58]	Inferieur	✓	5.85 [5.01 ; 6.84]	Inferieur	✓
			20/20	% isolats (2023)		20/20	% isolats (2023)		20/20
				10,5 %	Inferieur		11,3 %	Inferieur	
				25,3 %	Similaire		30,0 %	Similaire	
				9,0 %	Supérieur		3,5 %	Supérieur	

* 15B/C

CdP (corrélat de protection) : Réponse binaire : les concentrations moyennes géométriques ont-elles dépassé 0,35 µg/mL ? (seuil IgG ≥ 0,35 µg/mL)

Sources : 1) MGT 3+1 schéma[73] ; 2) MGT 2+1 schéma Échanges avec Pfizer concernant les données utilisées dans la publication de Kline *et al.*[74].

[73] European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar) pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed). Assessment report. Amsterdam: EMA; 2024. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf

[74] Kline M, Wyllie AL, McElwee K, Trammel J, Sabra A, MacLennan CA, et al. Safety and immunogenicity of 20-valent PCV according to number and timing of primary series doses Pediatr Infect Dis J 2026. http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000005291

Essai B7471016

Design et objectif de l'étude

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, avec un plan en parallèle à deux bras, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité de quatre doses de VPC20 administrés par injection sous-cutanée avec celle du VPC13 administré par injection sous-cutanée comme indiquée chez les nourrissons en Japon.

Intervention : **VPC20 administré par injection intramusculaire (IM) comparé au VPC20 administré par voie sous-cutanée (SC)** servant de contrôle, en co-administration :

– vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la poliomyélite, l'Hib, le rotavirus.

À titre d'information, l'essai a débuté (septembre 2020) et a été achevée (avril 2022) pendant la période de pandémie de COVID-19. Cependant, l'impact sur le recrutement a été minime et les objectifs de l'étude ont été atteints.

Méthodes d'évaluation

Pour l'immunogénicité l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire du vaccin VPC20 par rapport au VPC13. Des échantillons sanguins (environ 5 ml par visite) destinés à l'évaluation de l'immunogénicité ont été prélevés un mois après la dose 3, immédiatement avant la dose 4 et un mois après la dose 4.

Le critère d'évaluation principal de l'immunogénicité était le suivant :

– Pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 7 sérotypes supplémentaires un mois après la dernière vaccination assignée.

Les critères d'évaluation secondaires de l'immunogénicité étaient les suivants :

– Moyennes géométriques des concentrations (MGC) en IgG antipneumococciques pour chaque sérotype un mois après la dernière vaccination assignée ;
– Pourcentages de sujets ayant des concentrations en IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour les 13 sérotypes communs un mois après la dernière vaccination assignée ;
– Moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes un mois après la dernière vaccination assignée.

– Pour l'évaluation de **la sécurité et la tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à consigner les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20 ou VPC13. Les EI ont été recueillis pendant un mois après la dose 3 et à partir de la dose 4 jusqu'à un mois après la dose 4. Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) ont été recueillis depuis le recrutement jusqu'à un mois après la dernière dose, dose 4.

Population de l'étude

Au total, 668 participants ont été randomisés, 659 (98,7 %) ont effectué la visite de suivi de la dose 3 et 649 (97,2 %) ont effectué toutes les visites prévues par le protocole.

Dans le Tableau 54, l'âge autorisé au moment de l'administration at **dose 1** : 2 à 6 mois ; **dose 2** : 4 à 8 semaines après dose 1 ; **dose 3** : 4 à 8 semaines après dose 2 ; **dose 4** : 1 mois après dose 3 (entre 12 et 15 mois).

Tableau 54. Les participants à l'essai clinique B7471016.

Groupe de vaccination	VPC20 (SC) N (%)	VPC13 (SC) N (%)	VPC20 (IM) N (%)	Total N (%)
Randomisés[a]	226 (100,0)	224 (100,0)	218 (100,0)	668 (100,0)
Non vaccinés	0	0	1 (0,5)	1 (0,1)
Vaccinés				
Dose 1	226 (100,0)	224 (100,0)	217 (99,5)	667 (99,9)
Dose 2	224 (99,1)	222 (99,1)	215 (98,6)	661 (99,0)
Dose 3	223 (98,7)	221 (98,7)	215 (98,6)	659 (98,7)
Dose 4	219 (96,9)	220 (98,2)	212 (97,2)	651 (97,5)
Suivi 1 mois après la dose 3	223 (98,7)	221 (98,7)	215 (98,6)	659 (98,7)
Suivi 1 mois après la dose 4	218 (96,5)	220 (98,2)	211 (96,8)	649 (97,2)
Toutes les visites complètes selon le protocole	218 (96,5)	220 (98,2)	211 (96,8)	649 (97,2)
Total retirés	8 (3,5)	4 (1,8)	7 (3,2)	19 (2,8)
Raison du retrait				
Retrait par le parent/tuteur	5 (2,2)	2 (0,9)	3 (1,4)	10 (1,5)
Ne répond plus aux critères	1 (0,4)	0	2 (0,9)	3 (0,4)
Décision médicale	0	0	1 (0,5)	1 (0,1)
Événement indésirable	0	1 (0,4)	0	1 (0,1)
Décès	0	0	1 (0,5)	1 (0,1)

Les groupes vaccinaux de l'essai clinique étaient bien appariés en termes de sexe, origine ethnique et d'âge (Tableau 55). Tous les participants étaient asiatiques (japonais), 49,4 % étaient des hommes et l'âge moyenne à la première dose était de 2,4 mois.

Tableau 55. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471016.

Groupe de vaccination	VPC20 (SC) N = 226 (%)	VPC13 (SC) N = 224 (%)	VPC20 (IM) N = 218 (%)	Total N = 668 (%)
Sexe et origine ethnique, n (%)				
Homme	108 (48,0)	110 (49,1)	111 (51,2)	329 (49,4)
Asiatique	225 (100,0)	224 (100,0)	217 (100,0)	666 (100,0
Age à la dose 1 (mois)				
Moyenne (ET)	2,4 (0,33)	2,4 (0,40)	2,4 (0,42)	2,4 (0,39)
Médiane (min ; max)	2,3 (2,0 ; 3,7)	2,2 (2,0 ; 4,9)	2,3 (2,0 ; 4,7)	2,3 (2,0 ; 4,9)
Age à la dose 4 (mois)				
Moyenne (ET)	12,6 (0,61)	12,6 (0,55)	12,6 (0,64)	12,6 (0,60)
Médiane (min ; max)	12,4 (12,0 ; 15,2)	12,4 (12,0 ; 15,2)	12,4 (12,0 ; 15,1)	12,4 (12,0 ; 15,2)

Immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité sont rapportés en résume :

Un mois après les 3 doses de primovaccination (VPC20 SC comparé à VPC13 (Tableau 56) **et la dose 4 dans le groupe VPC20** (administration intra-musculaire IM comparé à sous-cutanée SC) (Tableau 57) :

Pour les 13 sérotypes communs :

- Non-infériorité démontrée pour 11/13 sérotypes à 3 doses, selon le seuil prédéfini d'IgG spécifique à un sérotype, dans les différences en pourcentage (VPC20 SC – VPC13 SC) >-10 % (critère NI), à l'exception du sérotype 6A (-13 %) et 6B (-14 %) ;
- Non-infériorité démontrée pour 10/13 sérotypes à 3 doses, selon les GMC IgG, à l'exception du sérotype 5 et 6A (IC 95 % : 0,49 et 0,5, respectivement) ;
- Réponses OPA robustes : titres et pourcentages similaires entre VPC20 SC et VPC13 SC après doses 3 et 4 ;
- GMFR IgG élevés : 17,6 à 24,3 pour 6A et 6B ; renforcement marqué après dose 4, effet 'boosting' (>90 % de participants avec augmentation ≥4 fois des concentrations d'IgG).
- Pour les 7 sérotypes supplémentaires :
- Non-infériorité démontrée pour 5/7 sérotypes à 3 doses, selon le seuil prédéfini d'IgG spécifique à un sérotype, à l'exception de 10A et 12F ;
- Non-infériorité démontrée pour 6/7 sérotypes à 3 doses, selon les GMC IgG, à l'exception du sérotype 10A (IC 95 % : 0,48) ;
- Réponses OPA robustes : titres et pourcentages similaires entre VPC20 SC et VPC13 SC pour les sérotypes 10A et 12F après doses 3 et 4 ;
- GMFR IgG élevés : renforcement marqué après dose 4, effet 'boosting' pour les sérotypes 10A et 12F.
- Les réponses IgG et OPA observées pour les sérotypes 10A et 12F, ainsi que pour les 7 autres sérotypes supplémentaires, étaient plus élevées dans les groupes VPC20 SC et VPC20 IM que dans le groupe VPC13 SC.

Tableau 56. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques pour les sérotypes vaccinaux (VPC20 [SC] – VPC13 [SC]) – 1 mois après la dose 3, essai clinique B7471016.

Sérotype	Niveau prédéfini	VPC20 (SC)			VPC13 (SC)			Différence[c] (%) (IC 95 %)
		N[a]	n[b]	% (IC 95 %)	N[a]	n[b]	% (IC 95 %)	(IC 95 %)
Sérotypes vaccinaux (VPC13)								
1	≥0,35 µg/mL	221	216	97,7 (94,8 ; 99,3)	220	218	99,1 (96,8 ; 99,9)	-1,4 (-4,4 ; 1,3)
3	≥0,35 µg/mL	221	213	96,4 (93,0 ; 98,4)	220	218	99,1 (96,8 ; 99,9)	-2,7 (-6,2, 0,1)
4	≥0,35 µg/mL	221	214	96,8 (93,6 ; 98,7)	220	218	99,1 (96,8 ; 99,9)	-2,3 (-5,6 ; 0,5)
5	≥0,23 µg/mL	221	204	92,3 (88,0, 95,5)	220	214	97,3 (94,2, 99,0)	-5,0 (-9,6, -0,9)

6A	≥0,35 µg/mL	221	199	90,0 (85,3 ; 93,6)	220	216	98,2 (95,4, 99,5)	-8,1 (-13,0 ; -4,0)
6B	≥0,10 µg/mL	221	194	87,8 (82,7 ; 91,8)	220	212	96,4 (93,0, 98,4)	-8,6 (-14,0 ; -3,7)
7F	≥0,35 µg/mL	221	212	95,9 (92,4, 98,1)	220	218	99,1 (96,8 ; 99,9)	-3,2 (-6,8, -0,3)
9V	≥0,35 µg/mL	221	212	95,9 (92,4, 98,1)	220	217	98,6 (96,1, 99,7)	2,7 (-6,4, 0,4)
14	≥0,35 µg/mL	221	213	96,8 (93,6, 98,7)	220	215	97,7 (94,8, 99,3)	-0,9 (-4,4, 2,4)
18C	≥0,35 µg/mL	221	214	96,8 (93,6, 98,7)	220	218	99,1 (96,8, 99,9)	-2,3 (-5,6, 0,5)
19A	≥0,12 µg/mL	221	220	99,5 (97,5 ; 100,0)	220	219	99,5 (97,5, 100,0)	0,0 (-2,1, 2,1)
19F	≥0,35 µg/mL	221	221	100,0 (98,3 ; 100,0)	220	220	100,0 (98,3 ; 100,0)	0,0 (-1,7 ; 1,7)
23F	≥0,35 µg/mL	221	198	89,6 (84,8 ; 93,3)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	-4,0 (-9,5 ; 1,2)
Sérotypes additionnels								
8	≥0,35 µg/mL	221	220	99,5 (97,5 ; 100,0)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	5,9 (3,0, 10,0)
10A	≥0,35 µg/mL	221	133	60,2 (53,4 ; 66,7)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	-33,5 (-40,7 ; -26,2)
11A	≥0,35 µg/mL	221	221	100,0 (98,3 ; 100,0)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	6,4 (3,8 ; 10,4)
12F	≥0,35 µg/mL	221	165	74,7 (68,4 ; 80,3)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	-19,0 (-25,7 ; -12,5)
15B	≥0,35 µg/mL	221	219	99,1 (96,8 ; 99,9)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	5,5 (2,2, 9,6)
22F	≥0,35 µg/mL	221	221	100,0 (98,3 ; 100,0)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	6,4 (3,8, 10,4)
33F	≥0,35 µg/mL	219	208	95,0 (91,2 ; 97,5)	220	206	93,6 (89,6 ; 96,5)	1,3 (-3,2, 6,0)

IgG = immunoglobuline G ; SC = sous-cutané.

a. N = Nombre de participants avec des résultats valides pour le sérotype spécifié. Ces valeurs sont utilisées pour les calculs de pourcentage.

b. n = Nombre de participants avec une concentration d'IgG ≥ au niveau prédéfini pour le sérotype donné.

c. Pour les sérotypes VPC13, les résultats comparés proviennent du sérotype correspondant dans le groupe VPC13. Pour les 7 sérotypes supplémentaires, les résultats comparés proviennent du sérotype 23F (le sérotype VPC13 avec le pourcentage le plus faible, à l'exclusion du sérotype 3) dans le groupe VPC13.

Tableau 57. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies d'IgG antipneumococciques pour les sérotypes vaccinaux (VPC20 [IM] – VPC20 [SC]) – 1 mois après la dose 4, essai clinique B7471016.

Sérotype	Niveau prédéfini	VPC20			VPC20		

		(IM)			(SC)		
		N[a]	n[b]	% (IC 95 %)	N[a]	n[b]	% (IC 95 %)
Sérotypes vaccinaux (VPC13)							
1	≥0,35 µg/mL	211	208	98,6 (95,9 ; 99,7)	217	215	99,1 (96,7 ; 99,9)
3	≥0,35 µg/mL	211	193	91,5 (86,9 ; 94,9)	217	199	91,7 (87,2 ; 95,0)
4	≥0,35 µg/mL	211	210	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
5	≥0,23 µg/mL	211	211	99,5 (97,4 ; 100,0)	217	216	99,5 (97,5 ; 100,0)
6A	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
6B	≥0,10 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	216	100,0 (98,3 ; 100,0)
7F	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	216	99,5 (97,5 ; 100,0)
9V	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	216	99,5 (97,5 ; 100,0)
14	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	215	99,1 (96,7 ; 99,9)
18C	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	216	99,5 (97,5 ; 100,0)
19A	≥0,12 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
19F	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
23F	≥0,35 µg/mL	211	210	99,5 (97,4 ; 100,0)	217	216	99,5 (97,5 ; 100,0)
Sérotypes additionnels							
8	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
10A	≥0,35 µg/mL	211	210	99,5 (97,4 ; 100,0)	217	215	99,1 (96,7 ; 99,9)
11A	≥0,35 µg/mL	211	211	100 ;0 (98 ;3 ; 100 ;0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
12F	≥0,35 µg/mL	211	208	98,6 (95,9 ; 99,7)	217	213	98,2 (95,3 ; 99,5)
15B	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
22F	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)
33F	≥0,35 µg/mL	211	211	100,0 (98,3 ; 100,0)	217	217	100,0 (98,3 ; 100,0)

IgG = immunoglobuline G ; IM = intramusculaire ; SC = sous-cutané.

a. N = Nombre de participants avec des résultats valides pour le sérotype spécifié. Ces valeurs sont utilisées pour les calculs de pourcentage.

b. n = Nombre de participants avec une concentration d'IgG ≥ au niveau prédéfini pour le sérotype donné.

Essai B7471027

Design et objectif de l'étude

Une étude de phase III, multicentrique, randomisée (1 :1 :1), contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, avec un plan en parallèle à deux bras, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité **d'une ou deux doses de VPC20 (avec un délai de 2 mois) chez des enfants en bonne santé âgés de 12 à 23 mois ayant déjà reçu deux doses de VPC13** (avant les 12 mois et >56 jours avant la vaccination dans cette étude).

Méthodes d'évaluation

Pour l'immunogénicité l'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire du vaccin VPC20 par rapport au VPC13. Des échantillons sanguins (environ 5 ml par visite) destinés à l'évaluation de l'immunogénicité ont été prélevés un mois après la dernière vaccination avec VPC20 (une ou deux doses).

Le critère d'évaluation principal de l'immunogénicité était le suivant :

– Pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 7 sérotypes supplémentaires un mois après la dernière vaccination assignée.

Les critères d'évaluation secondaires de l'immunogénicité étaient les suivants :

– Moyennes géométriques des concentrations (MGC) en IgG antipneumococciques pour chaque sérotype un mois après la dernière vaccination assignée ;
– Pourcentages de sujets ayant des concentrations en IgG supérieures aux concentrations prédéfinies pour les 13 sérotypes communs un mois après la dernière vaccination assignée ;
– Moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps OPA spécifiques aux sérotypes un mois après la dernière vaccination assignée.

L'essai comportait également **trois critères d'évaluation exploratoires de l'immunogénicité** :

– GMFR IgG avant et un mois après la dernière vaccination assignée pour les sérotypes vaccinaux ;
– Pourcentages de participants présentant des titres OPA ≥ LLOQ pour les sérotypes vaccinaux avant et un mois après la dernière vaccination assignée ;
– GMFR OPA avant et un mois après la dernière vaccination assignée pour les sérotypes vaccinaux.

Pour l'évaluation de **la sécurité et la tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à consigner les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20 ou VPC13. Les EI ont été recueillis pendant un mois après la dernière dose. Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) ont été recueillis depuis le recrutement jusqu'à un mois après la dernière dose.

Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques et initiales, notamment la race, l'origine ethnique et l'âge de la population étudiée, étaient globalement similaires dans les trois groupes vaccinaux (Tableau 58).

Tableau 58. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471027.

Groupes de vaccination	2 doses VPC20 N = 121 (%)	1 dose VPC20 N = 118 (%)	VPC13 (1 dose) N= 117 (%)	Total N = 356 (%)
Sexe et origine ethnique, n (%)				
Homme	61 (50,4 %)	71 (60,2)	60 (51,3)	192 (53,9)
Blanc	120 (99,2 %)	117 (99,2)	113 (96,6)	350 (98,3)
Noir ou afro-américain	1 (0,8 %)	0	1 (0,9)	2 (0,6)
Asiatique	0	1 (0,8 %)	1 (0,9)	2 (0,6)
Multiraciale	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)
Non rapporté	0	0	1 (0,9)	1 (0,3)
Age à la dose 1 (jours)				

Moyenne (ET)	12,5 (1,21)	12,6 (1,52)	12,7 (1,85)	12,6 (1,54)
Médiane (min ; max)	12,0 (12 ; 19)	12,0 (12 ; 23)	12,0 (12 ; 23)	12,0 (12 ; 23)
Temps écoulé depuis la première dose précédente de VPC13 jusqu'à la première vaccination pneumococcique de l'étude (mois)				
Moyenne (ET)	10,8 (1,31)	10,9 (1,57)	11,0 (1,73)	10,9 (1,54)
Médiane (min ; max)	10,5 (9,2 ; 17,7)	10,4 (8,8 ; 20,5)	10,4 (8,8 ; 20,1)	10,4 (8,8 ; 20,5)
Temps écoulé depuis la deuxième dose précédente de VPC13 jusqu'à la première vaccination pneumococcique de l'étude (mois)				
Moyenne (ET)	8,6 (1,39)	8,8 (1,57)	8,8 (1,70)	8,8 (1,56)
Médiane (min ; max)	8,3 (6,3 ;16,1)	8,4 (6,3 ;18,4)	8,3 (6,2 ; 17,5)	8,3 (6,2 ; 18,4)

Les pourcentages d'hommes et de femmes participant au groupe 2 doses VPC20 (50,4 % d'hommes et 49,6 % de femmes) et au groupe VPC13 (51,3 % d'hommes et 48,7 % de femmes) étaient similaires, tandis que le groupe 1 dose VPC20 présentait un pourcentage plus élevé de participants masculins (60,2 %) (Tableau 59).

Tableau 59. Les participants à l'essai clinique B7471027.

Groupe de vaccination	2 doses VPC20 N (%)	1 dose VPC20 N (%)	VPC13 (1 dose) N (%)	Total N (%)
Randomisés	121 (100,0)	118 (100,0)	117 (100,0)	356 (100,0)
Retirés avant vaccination	0	0	0	0
Vaccinés				
- Dose 1 / vaccination	121 (100,0)	118 (100,0)	117 (100,0)	356 (100,0)
- Dose 2	116 (95,9)	---	-	-
Toutes les visites complétées	115 (95,0)	117 (99,2)	116 (99,1)	348 (97,8)
Retirés de l'étude	6 (5,0)	1 (0,8)	1 (0,9)	8 (2,2)
Raison du retrait				
- Retrait par parent/tuteur	5 (4,1)	1 (0,8)	1 (0,9)	6 (1,7)
- Perte de suivi	1 (0,8)	0	0	2 (0,6)

Immunogénicité

Les résultats d'immunogénicité sont rapportés en résume (Tableau 60) :

– **Groupe 2 doses VPC20** :
  - ≥91,2 % des participants ont atteint des concentrations d'IgG supérieures ou égales aux seuils définis pour chacun des 7 sérotypes additionnels.

– **Groupe 1 dose VPC20 :**

- ≥75,9 % des participants ont atteint des concentrations d'IgG supérieures ou égales aux seuils définis pour chacun des 7 sérotypes additionnels.
- Des différences notables ont été observées avec le sérotype **12F**, avec 54,6 % dans le groupe ayant reçu 1 dose de VPC20, contre 91,2 % des participants dans le groupe ayant reçu 2 doses de VPC20, et pour le sérotype **15B**, avec 75,9 % des participants dans le groupe 1 dose de VPC20 contre 100,0 % des participants dans le groupe 2 doses de VPC20.

Un mois après 1 et 2 doses de VPC20 :

– Pour les 13 sérotypes communs, les pourcentages de participants atteignant les seuils d'IgG étaient similaires après 1 ou 2 doses de VPC20 comparé à VPC13 :
- Plus précisément, les pourcentages de participants du groupe ayant reçu **1 dose de VPC20** variait de 87 % pour le sérotype 3 (93,5 % dans le groupe ayant reçu **1 dose de VPC13**), to 100,0 % (sérotypes 7F et 19A dans le groupe VPC20 ; sérotypes 4, 5, 6B, 7F, 9V, 19A, and 19F dans le groupe VPC13) ;
- Les pourcentages de participants du groupe ayant reçu **2 doses de VPC20** qui présentaient une concentration en IgG supérieure ou égale à la concentration en IgG spécifique au sérotype prédéfinie (≥0,35 µg/mL pour tous les sérotypes à l'exception des sérotypes 5, 6B et 19A [≥0,23, ≥0,10 et ≥0,12 µg/mL, respectivement]) pour les 13 sérotypes appariés variait de 88,2 % pour le sérotype 3 à 100,0 % (sérotypes 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A et 19F) ;

Tableau 60. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies MGC IgG antipneumococciques un mois après la dernière vaccination, essai clinique B7471027.

Séro-type	n (2-Doses VPC20)	GMC(2-Doses VPC20)	IC 95 % (2-Doses VPC20)	n (1-Dose VPC20)	GMC (1-Dose VPC20)	IC 95 % (1-Dose VPC20)	n (1-Dose VPC13)	GMC (1-Dose VPC13)	IC 95 % (1-Dose VPC13)
Sérotypes vaccinaux (VPC13)									
1	102	1,66	(1,39 ; 2,00)	108	2,40	(1,95 ; 2,96)	108	3,38	(2,82 ; 4,05)
3	102	0,78	(0,65 ; 0,93)	108	0,95	(0,80 ; 1,14)	108	1,04	(1,06 ; 1,84)
4	102	3,09	(2,63 ; 3,63)	108	4,54	(3,63 ; 5,67)	108	5,67	(4,81 ; 6,70)
5	102	1,61	(1,36 ; 1,92)	108	2,20	(1,80 ; 2,68)	108	2,36	(1,90 ; 2,95)
6A	102	8,55	(7,25 ; 10,07)	108	12,45	(10,16 ; 15,27)	108	10,28	(8,13 ; 12,96)
6B	102	5,17	(4,25 ; 6,29)	108	4,87	(3,60 ; 6,60)	107	6,64	(5,19 ; 8,52)
7F	102	4,15	(3,49 ; 4,93)	108	4,31	(3,61 ; 5,14)	108	6,52	(5,27 ; 8,06)
9V	102	3,44	(2,96 ; 3,99)	108	3,94	(3,34 ; 4,71)	108	5,84	(4,55 ; 6,31)
14	102	5,86	(4,96 ; 6,92)	108	6,58	(5,38 ; 8,06)	108	7,06	(5,89 ; 8,46)
18C	102	2,84	(2,39 ; 3,39)	108	3,13	(2,62 ; 3,74)	108	3,91	(3,44 ; 4,54)
19A	102	3,31	(2,80 ; 3,90)	108	6,36	(5,22 ; 7,74)	108	6,89	(5,76 ; 8,23)
19F	102	4,83	(3,96 ; 5,89)	108	8,78	(7,04 ; 10,94)	108	10,39	(8,83 ; 12,22)
23F	102	5,06	(4,23 ; 6,05)	108	4,45	(3,58 ; 5,53)	108	6,32	(5,07 ; 7,89)
Sérotypes additionnels									

8	102	10,16	(8,75 ; 11,79)	108	7,56	(6,22 ; 9,19)	107	0,05	(0,04 ; 0,07)
10A	102	6,54	(5,17 ; 8,28)	108	1,32	(0,98 ; 1,76)	108	0,81	(0,61 ; 1,06)
11A	102	4,83	(3,81 ; 5,68)	108	2,72	(2,31 ; 3,21)	108	1,55	(1,24 ; 1,94)
12F	102	1,40	(1,12 ; 1,79)	108	0,33	(0,25 ; 0,45)	108	0,11	(0,08 ; 0,15)
15B	102	11,04	(9,39 ; 13,38)	108	6,63	(5,41 ; 8,12)	108	1,94	(1,54 ; 2,45)
22F	102	9,40	(7,70 ; 11,47)	108	5,45	(4,34 ; 6,84)	108	0,46	(0,36 ; 0,59)
33F	102	4,94	(4,04 ; 6,03)	108	1,68	(1,24 ; 2,24)	108	0,83	(0,66 ; 1,05)

Essai B7471014

Design et objectif de l'étude

Une étude multicentrique à bras unique, visant à comparer la réponse immunitaire d'une dose unique de VPC20 avant et un mois après la vaccination. Les participants ont été recrutés dans l'étude par groupe d'âge (environ 200 participants par groupe).

Intervention : VPC20 (dose unique) en co-administration avec des vaccins pédiatriques de routine (Tableau 33, Annexe 8).

Méthodes d'évaluation de l'immunogénicité et de la tolérance

Le critère d'évaluation principal de l'immunogénicité était le suivant :

- **Cohorte 1 & Cohorte 2** : Pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 7 sérotypes supplémentaires un mois après la vaccination avec VPC20 supérieures aux concentrations d'IgG correspondantes avant VPC20.
- **Cohorte 3 & Cohorte 4** : Pourcentage de participants présentant des titres OPA spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 7 sérotypes supplémentaires un mois après la vaccination avec VPC20 supérieures aux titres OPA correspondantes avant VPC20.

Les critères d'évaluation secondaires de l'immunogénicité étaient les suivants :

- Pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 7 sérotypes supplémentaires un mois après la vaccination dans la cohorte 1 uniquement ;
- Pourcentage de participants présentant une augmentation ≥ 4 fois supérieure des titres OPA spécifiques au sérotype pour les 7 sérotypes supplémentaires entre avant et 1 mois après la vaccination dans les cohortes 2, 3 et 4 uniquement ;
- MGC IgG spécifiques au sérotype pour les 20 sérotypes VPC20 avant et 1 mois après la vaccination ;
- GMFR IgG spécifiques au sérotype pour les 13 sérotypes VPC13 avant et 1 mois après la vaccination (dans les cohortes 1 et 2) ;
- GMFR IgG spécifiques au sérotype pour les 20 sérotypes VPC20 avant et 1 mois après la vaccination (dans les cohortes 3 et 4) ;
- GMT des titres OPA spécifiques aux sérotypes pour les 20 sérotypes VPC20 avant et un mois après la vaccination ;

– GMFR des titres OPA spécifiques aux sérotypes pour les 20 sérotypes VPC20 entre avant et un mois après la vaccination (dans les cohortes 1 et 2) ;
– GMFR des titres OPA spécifiques au sérotype pour les sérotypes VPC13 entre avant et 1 mois après la vaccination (dans les cohortes 3 et 4).

– L'essai comportait également **deux critères d'évaluation exploratoires de l'immunogénicité** :
– Pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 13 sérotypes VPC13 un mois après la vaccination dans la cohorte 1 ;
– Pourcentage de participants présentant des concentrations d'IgG spécifiques à un sérotype prédéfini pour les 20 sérotypes VPC20 un mois après la vaccination dans les cohortes 2, 3 et 4.

– Pour l'évaluation de **la sécurité et la tolérance**, les participants ont été invités à surveiller et à consigner les réactions locales, les événements systémiques spécifiques et les antipyrétiques par analgésiques pris pendant 7 jours, après chaque dose de VPC20. Les EI ont été recueillis pendant un mois après la dernière dose. Les EIG et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées (NDCMC) ont été recueillis depuis le recrutement jusqu'à un mois après la dernière dose.

Population de l'étude

Les caractéristiques démographiques, notamment le sexe, la race, l'origine ethnique de la population étudiée, étaient globalement similaires à travers les 4 cohortes d'âge (Tableau 61).

Tableau 61. Caractéristiques démographiques des participants de l'essai clinique B7471014.

Groupe de vaccination	Cohorte 1 ≥15 à <24 mois N=209 (%)	Cohorte 2 ≥2 à <5 ans N=216 (%)	Cohorte 3 ≥5 à <10 ans N=201 (%)	Cohorte 4 ≥10 à <18 ans N=205 (%)
Sexe et origine ethnique, n (%)				
Homme	117 (56,0)	106 (49,1)	108 (53,7)	115 (56,1)
Blanc	168 (80,4)	173 (80,1)	174 (86,6)	178 (86,8)
Noir ou afro-américain	26 (12,4)	26 (12,0)	22 (10,9)	17 (8,3)
Asiatique	3 (1,4)	4 (1,9)	2 (1,0)	6 (2,9)
Multiraciale	10 (4,8)	13 (6,0)	2 (1,0)	9 (4,4)
Non rapporté	2 (1,0)	3 (1,4)	0	0
Âge à la vaccination				
Moyenne (ET)	18,3 (2,67) mois	3,0 (0,82) ans	7,2 (1,38) ans	13,6 (2,32) ans
Médiane (min ; max)	18,1 (15 ; 24)	3,0 (15 ; 24)	7,0 (5 ; 9)	14,0 (10 ; 17)

Un total de **831 participants** a été répartis en quatre cohortes (Tableau 62) :
– **Cohorte 1 & Cohorte 2** : enfants âgés de 15 mois à moins de 24 mois & enfants âgés de 2 à moins de 5 ans, précédemment vaccinés avec 3 ou 4 doses de VPC13 ;
– **Cohorte 3 & Cohorte 4** : enfants âgés de 5 à moins de 10 ans & enfants âgés de 10 ans à moins de 18 ans, non vaccinés ou précédemment vaccinés avec VPC13.

Tableau 62. Les participants à l'essai clinique B7471014.

Groupe de vaccination	Cohorte 1 ≥15 à <24 mois N (%)	Cohorte 2 ≥2 à <5 ans N (%)	Cohorte 3 ≥5 à <10 ans N (%)	Cohorte 4 ≥10 à <18 ans N (%)
Enrôlés	210 (100,0)	219 (100,0)	203 (100,0)	207 (100,0)
Non vaccinés	1 (0,5)	3 (1,4)	2 (1,0)	2 (1,0)
Vaccinés	209 (99,5)	216 (98,6)	201 (99,0)	205 (99,0)
Suivi 1 mois après la vaccination	207 (98,6)	210 (95,9)	200 (98,5)	204 (98,6)
Toutes les visites complètes selon le protocole	207 (98,6)	210 (95,9)	199 (98,0)	203 (98,1)
Total retirés	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)
Raison du retrait				
Ne répond plus aux critères	1 (0,5)	0	1 (0,5)	1 (0,5)
Retrait par parent/tuteur	0	4 (1,8)	1 (0,5)	2 (1,0)
Perte de suivi	2 (1,0)	5 (2,3)	2 (1,0)	0
Autre	0	0	1 (0,5)	1 (0,1)

La documentation prouvant la réception d'une vaccination antipneumococcique antérieure était exigée pour les cohortes d'âge 1 et 2, mais facultative pour les cohortes d'âge 3 et 4 (pour les participants âgés de 5 ans ou plus), mais elles ont été recueillies lorsqu'elles étaient disponibles. Le délai écoulé depuis la dernière vaccination par le vaccin conjugué antipneumococcique est indiqué par cohorte (Tableau 63).

Tableau 63. Moment de l'administration de la dernière dose de VPC13 ou VPC7 – Tous les participants vaccinés.

Groupe vaccinal	Cohorte 1 ≥15 à <24 mois N=209 (%)	Cohorte 2 ≥2 à <5 ans N=216 (%)	Cohorte 3 ≥5 à <10 ans N=201 (%)	Cohorte 4 ≥10 à <18 ans N=205 (%)
Âge à la vaccination de la dernière dose de VPC13	209 (100,0)	216 (100,0)	N/A	N/A
< 1 an	52 (24,9)	25 (11,6)	NA	NA
≥ 1 an	157 (75,1)	191 (88,4)	NA	NA
Temps écoulé depuis la dernière dose de VPC13 ou VPC7				
2 à <6 mois	80 (38,3)	4 (1,9)	0	0
6 à <12 mois	125 (59,8)	11 (5,1)	0	0
1 à <5 ans	4 (1,9)	201 (93,1)	34 (16,9)	0
5 à <10 ans	NA	NA	145 (72,1)	42 (20,5)
≥10 ans	NA	NA	NA	138 (67,3)

Co-administration

Dans chaque cohorte d'âge, entre 0,5 % (≥ 5 à < 10 ans ; cohorte 3) et 13 % (≥ 15 à < 24 mois ; cohorte 1) des participants ont reçu un vaccin spécifique non inclus dans l'étude le jour même où ils ont reçu le VPC20. Ces vaccins non inclus dans l'étude comprenaient :

– le Pentacel (DTaP, Hib et IPV ; cohorte 1 uniquement) ; les vaccins contre l'hépatite A ; les vaccins contre la grippe ; le DTaP (cohorte 1 uniquement) ; et le PedvaxHIB (Hib ; cohorte 1 uniquement).

Immunogénicité

– Les résultats d'immunogénicité sont rapportés en résume (Tableau 64, Tableau 65) :

Tableau 64. Nombre (%) de participants âgés de 15 à <24 mois avec des niveaux prédéfinis de concentrations d'IgG pneumococciques pour les sérotypes du VPC13 – 1 mois après la vaccination, essai clinique B7471014.

Sérotype	Niveau prédéfini	N[a]	n[b]	≥15 à <24 mois %	IC 95 %
1	≥0,35 µg/mL	190	180	94,7	(90,5 ; 97,4)
3	≥0,35 µg/mL	190	135	71,1	(64,0 ; 77,4)
4	≥0,35 µg/mL	190	187	98,4	(95,5 ; 99,7)
5	≥0,23 µg/mL	190	184	96,8	(93,3 ; 98,8)
6A	≥0,35 µg/mL	190	190	100,0	(98,1 ; 100,0)
6B	≥0,10 µg/mL	190	190	100,0	(98,1 ; 100,0)
7F	≥0,35 µg/mL	190	190	100,0	(98,1 ; 100,0)
9V	≥0,35 µg/mL	190	188	98,9	(96,2 ; 99,9)
14	≥0,35 µg/mL	189	188	99,5	(97,1 ; 100,0)
18C	≥0,35 µg/mL	190	188	98,9	(96,2 ; 99,9)
19A	≥0,12 µg/mL	189	189	100,0	(98,1 ; 100,0)
19F	≥0,35 µg/mL	190	188	98,9	(96,2 ; 99,9)
23F	≥0,35 µg/mL	190	189	99,5	(97,1 ; 100,0)

a. N = nombre de participants avec des résultats valides pour le sérotype spécifié. Ces valeurs servent de dénominateurs pour les calculs en pourcentage.
b. n = nombre de participants avec une concentration d'anticorps ≥ au niveau prédéfini pour le sérotype donné.

Tableau 65. Pourcentages de sujets ayant des concentrations prédéfinies MGC IgG antipneumococciques avant et 1 mois après la vaccination, essai clinique B7471014.

		Cohorte 1 ≥15 à <24 mois N=209 (%)	Cohorte 2 ≥2 à <5 ans N=216 (%)	Cohorte 3 ≥5 à <10 ans N=201 (%)	Cohorte 4 ≥10 à <18 ans N=205 (%)
Séro-type	**Moment du pré-lèvement**	**≥15 à <24 mois GMC[b] (IC95 %[b])**	**≥2 à <5 ans GMC[b] (IC95 %[b])**	**≥5 à <10 ans GMC[b] (IC95 %[b])**	**≥10 à <18 ans GMC[b] (IC95 %[b])**
Sérotypes vaccinaux (VPC13)					
1	Avant vaccination	0,43 (0,37 ; 0,49)	0,20 (0,17 ; 0,24)	0,12 (0,10 ; 0,14)	0,09 (0,08 ; 0,11)

	1 mois après vaccination	1,46 (1,28 ; 1,67)	4,21 (3,62 ; 4,90)	5,86 (5,15 ; 6,67)	4,04 (3,32 ; 4,93)
3	Avant vaccination	0,14 (0,12 ; 0,16)	0,08 (0,06 ; 0,10)	0,22 (0,17 ; 0,30)	0,15 (0,11 ; 0,20)
	1 mois après vaccination	0,54 (0,47 ; 0,61)	1,21 (1,04 ; 1,42)	1,32 (1,16 ; 1,50)	0,62 (0,52 ; 0,76)
4	Avant vaccination	0,61 (0,52 ; 0,72)	0,30 (0,25 ; 0,37)	0,11 (0,11 ; 0,16)	0,12 (0,10 ; 0,15)
	1 mois après vaccination	2,59 (2,27 ; 2,96)	8,37 (7,28 ; 9,62)	9 ,76 (8 ,54 ; 11 ,15)	6 ,37 (5 ,39 ; 7 ,53)
5	Avant vaccination	0,43 (0,36 ; 0,50)	0,18 (0,15 ; 0,22)	0 ,07 (0 ,06 ; 0 ,08)	0,04 (0,03 ; 0,06)
	1 mois après vaccination	1,53 (1,32 ; 1,77)	5 ,09 (4 ,32 ; 5 ,99)	7 ,50 (6 ,52 ; 8 ,63)	2 ,58 (1 ,88 ; 3 ,53)
6A	Avant vaccination	1,61 (1,38 ; 1,88)	0,71 (0,58 ; 0,88)	0 ,50 (0 ,39 ; 0 ,65)	0,28 (0,22 ; 0,37)
	1 mois après vaccination	7 ,59 (6 ,67 ; 8 ,63)	31 ,99 (27 ,85 ; 36 ,75)	46 ,28 (39 ,90 ; 53 ,67)	20 ,03 (15 ,39 ; 26 ,07)
6B	Avant vaccination	4 ,27 (3 ,69 ; 4 ,94)	0 ,52 (0 ,42 ; 0 ,63)	0 ,26 (0 ,20 ; 0 ,32)	0 ,40 (0 ,31 ; 0 ,51)
	1 mois après vaccination	4,27 (3,69 ; 4,94)	17,78 (15,43 ; 20,48)	32 ,45 (27 ,90 ; 37 ,74)	38,82 (31,49 ; 47,86)
7F	Avant vaccination	1,17 (1,03 ; 1,33)	0 ,51 (0 ,44 ; 0 ,60)	0 ,18 (0 ,16 ; 0 ,21)	0 ,11 (0 ,08 ; 0 ,14)
	1 mois après vaccination	3 ,53 (3 ,16 ; 3 ,94)	6 ,42 (5 ,69 ; 7 ,24)	7 ,92 (7 ,03 ; 8 ,93)	3 ,19 (2 ,65 ; 3 ,85)
9V	Avant vaccination	0 ,71 (0 ,61 ; 0 ,83)	0 ,35 (0 ,28 ; 0 ,42)	0 ,14 (0 ,11 ; 0 ,17)	0 ,14 (0 ,11 ; 0 ,18)
	1 mois après vaccination	2 ,70 (2 ,35 ; 3 ,09)	7 ,94 (6 ,83 ; 9 ,24)	10 ,86 (9 ,41 ; 12 ,54)	7 ,67 (6 ,52 ; 9 ,02)
14	Avant vaccination	1 ,53 (1 ,31 ; 1 ,79)	0 ,66 (0 ,53 ; 0 ,81)	0 ,42 (0 ,33 ; 0 ,53)	0 ,29 (0 ,23 ; 0 ,37)
	1 mois après vaccination	4 ,42 (3 ,82 ; 5 ,12)	14 ,60 (12 ,44 ; 17 ,13)	7,28 (6,35 ; 8,36)	6,80 (5,74 ; 8,05)
18C	Avant vaccination	0,42 (0,35 ; 0,50)	1,00 (0,85 ; 1,18)	1,21 (0,99 ; 1,48)	1,27 (1,03 ; 1,57)
	1 mois après vaccination	4,64 (3,82 ; 5,65)	11,72 (10,00 ; 13,73)	28 ,54 (24 ,77 ; 32 ,89)	28 ,17 (23 ,90 ; 33 ,21)
19A	Avant vaccination	0 ,47 (0 ,38 ; 0 ,58)	0 ,52 (0 ,40 ; 0 ,68)	0 ,78 (0 ,58 ; 1 ,04)	0 ,55 (0 ,43 ; 0 ,70)
	1 mois après vaccination	3 ,29 (2 ,89 ; 3 ,76)	12 ,48 (10 ,76 ; 14 ,48)	13 ,65 (11 ,96 ; 15 ,59)	8 ,89 (7 ,29 ; 10 ,84)
19F	Avant vaccination	0,80 (0,67 ; 0,94)	0,56 (0,44 ; 0,71)	0,86 (0,70 ; 1,32)	0,82 (0,63 ; 1,06)

	1 mois après vaccination	4,16 (3,61 ; 4,79)	12,50 (10,48 ; 14,91)	14,62 (12,32 ; 17,36)	6,55 (5,60 ; 7,66)
23F	Avant vaccination	0,96 (0,79 ; 1,16)	0 ,90 (0 ,71 ; 1 ,15)	0,82 (0,64 ; 1,06)	0 ,61 (0 ,48 ; 0 ,78)
	1 mois après vaccination	5,35 (4,55 ; 6,30)	16,18 (13,75 ; 19,04)	22,69 (19,40 ; 26,53)	19,16 (16,31 ; 22,51)
Sérotypes additionnels					
8	Avant vaccination	0,04 (0,03 ; 0,05)	0,05 (0,04 ; 0,06)	0,08 (0,07 ; 0,10)	0,16 (0,12 ; 0,20)
	1 mois après vaccination	4,66 (4,17 ; 5,22)	5,08 (4,45 ; 5,80)	4 ,65 (4 ,05 ; 5 ,34)	4 ,26 (3 ,67 ; 4 ,94)
10A	Avant vaccination	0 ,01 (0 ,01 ; 0 ,02)	0 ,03 (0 ,02 ; 0 ,03)	0 ,07 (0 ,06 ; 0 ,09)	0,15 (0,12 ; 0,19)
	1 mois après vaccination	1 ,23 (1 ,02 ; 1 ,48)	2 ,76 (2 ,28 ; 3 ,34)	3 ,98 (3 ,25 ; 4 ,88)	5 ,35 (4 ,20 ; 6 ,81)
11A	Avant vaccination	0 ,03 (0 ,02 ; 0 ,03)	0 ,06 (0 ,04 ; 0 ,08)	0 ,12 (0 ,09 ; 0 ,16)	0 ,30 (0 ,23 ; 0 ,38)
	1 mois après vaccination	1 ,61 (1 ,40 ; 1 ,86)	2 ,64 (2 ,25 ; 3 ,09)	2 ,80 (2 ,35 ; 3 ,33)	3 ,13 (2 ,60 ; 3 ,77)
12F	Avant vaccination	0 ,01 (0 ,01 ; 0 ,01)	0 ,01 (0 ,01 ; 0 ,01)	0 ,01 (0 ,01 ; 0 ,01)	0 ,01 (0 ,01 ; 0 ,01)
	1 mois après vaccination	0 ,22 (0 ,18 ; 0 ,27)	0 ,38 (0 ,31 ; 0 ,46)	0 ,36 (0 ,29 ; 0 ,44)	0 ,28 (0 ,22 ; 0 ,34)
15B	Avant vaccination	0 ,02 (0 ,02 ; 0 ,03)	0 ,05 (0 ,04 ; 0 ,07)	0 ,20 (0 ,15 ; 0 ,27)	18 ,80 (15 ,17 ; 23 ,30)
	1 mois après vaccination	1 ,17 (0 ,97 ; 1 ,40)	3 ,96 (3 ,12 ; 5 ,03)	10 ,74 (8 ,49 ; 13 ,60)	1,11 (0,95 ; 1,30)
22F	Avant vaccination	0 ,01 (0 ,00 ; 0 ,01)	0 ,02 (0 ,01 ; 0 ,02)	0 ,08 (0 ,06 ; 0 ,11)	0,14 (0,11 ; 0,19)
	1 mois après vaccination	9 ,57 (8 ,12 ; 11 ,29)	12 ,46 (10 ,82 ; 14 ,35)	15 ,68 (13 ,45 ; 18 ,29)	12 ,36 (10 ,38 ; 14 ,72)
33F	Avant vaccination	0 ,02 (0 ,01 ; 0 ,02)	0 ,04 (0 ,03 ; 0 ,05)	0 ,10 (0 ,08 ; 0 ,12)	0,18 (0,14 ; 0,22)
	1 mois après vaccination	1,91 (1,60 ; 2,27)	3,16 (2,63 ; 3,79)	3,87 (3,24 ; 4,61)	3,93 (3,25 ; 4,75)

Annexe 11. Effets indésirables avec le vaccin VPC20

Tableau 66. Effets indésirables observés lors des études cliniques portant sur VPC20.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence (6 sem. à < 5 ans)	Fréquence (5 ans à < 18 ans)	Fréquence (Adultes)
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme	Rare	-	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Irritabilité	Très fréquent	Très fréquent	-
Affections psychiatriques	Pleurs	Peu fréquenta	-	-
Affections du système nerveux	Somnolence/hypersomnie	Très fréquent	Très fréquent	-
Affections du système nerveux	Crises convulsives (y compris convulsions fébriles)	Peu fréquent	-	-
Affections du système nerveux	Épisode hypotonique-hyporéactif	Rare	-	-
Affections du système nerveux	Sommeil agité/sommeil diminué	Très fréquent	Très fréquent	-
Affections du système nerveux	Céphalées	-	Très fréquent	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	-	-	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Vomissements	Fréquent	Fréquent	Peu fréquentb
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent	Peu fréquentb
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Angiœdème	-	-	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire ou éruption de type urticarien	Peu fréquent	Peu fréquent	-
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur musculaire	-	Très fréquent	Très fréquent

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleur articulaire	-	Fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre (pyrexie)	Très fréquent	Peu fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre > 38,9 °C	Fréquent	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	-	Très fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Induration/gonflement au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème/induration/gonflement 2 ;7 cm	Très fréquent (après rappel ou enfants 2 ;5 ans)	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Érythème/induration/gonflement > 7 cm	Peu fréquent	-	-
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur/sensibilité au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur limitant les mouvements	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Prurit au site de vaccination	-	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Lymphadénopathie	-	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Urticaire au site de vaccination	-	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons	-	-	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Hypersensibilité au site de vaccination	Rare	-	-

Annexe 12. Données de tolerance par étude chez les nourrissons

Schéma 3+1

Essai B7471003 :

– La majorité de EI comprenaient des infections des voies respiratoires supérieures (16,0 % et 18,5 % des participants dans les groupes VPC20 et VPC13, respectivement) et des otites moyennes (9,1 % et 7,5 %). Ces événements sont fréquents chez les nourrissons et ils ont été estimés sans rapport avec l'intervention de l'étude.

Essai B7471013 :

– **Réactions locales ou systémiques :** Pourcentages de participants ayant présenté des réactions locales ou systémiques similaires dans les groupes VPC20 et VPC13 après chaque dose. Après chaque dose, le pourcentage de participants ayant utilisé des antipyrétiques ou des analgésiques était similaire dans les groupes VPC20 (≤ 37,1 %) et VPC13 (≤ 34,8 %).
– **EI** : Pourcentages de participants ayant présenté des EI un mois après la dose 3 et la dose 4 similaires entre le groupe VPC20 et le groupe VPC13. Aucun problème de sécurité n'a été identifié.
– **EIG** : Pourcentages de participants ayant présenté des EIG entre la dose 1 et 6 mois après la dose 4 faibles et similaires dans les groupes VPC20 (4,4 %) et VPC13 (5,6 %). La plupart des EIG signalés correspondaient à des événements ou des affections médicaux pouvant survenir chez les nourrissons, et ils ont été estimés sans rapport avec l'intervention de l'étude.
– **NDCMC** : Pourcentages de participants présentant des NDCMCs[75] entre la dose 1 et 6 mois après la dose 4 étaient faibles (≤ 2,8 %) et similaires dans les groupes VPC20 et VPC13, et cohérents avec les conditions médicales pouvant survenir dans ces populations.

Dans l'étude B7471013 la sécurité et la tolérance ont été évaluées dans le sous-groupe des **prématurés tardifs (section populations particulières).**

Essai B7471016 :

– **Réactions locales ou systémiques :** Pourcentages de participants ayant présenté des réactions locales sollicitées et des événements systémiques similaires dans les groupes VPC20 SC et VPC13 SC après chaque dose. La proportion de gonflement et de rougeur rapportée dans le groupe VPC20 IM était plus faible que dans les groupes VPC20 SC et VPC13 SC. La plupart des réactions locales et des événements systémiques étaient d'intensité légère ou modérée.
– **EI** : Les taux d'événements indésirables dans le mois suivant la dose 3 ou entre la dose 4 et 1 mois après la dose 4 de VPC20 SC, VPC13 SC ou VPC20 IM étaient similaires entre les groupes vaccinaux. Aucun problème de sécurité n'a été identifié.
– **EIG** : Pourcentages de participants ayant présenté des EIG faible (≤ 7,4 %) et similaire entre les groupes VPC20 SC, VPC13 SC ou VPC20 IM. La plupart des EIG signalés étaient cohérents avec des événements médicaux pouvant survenir dans cette population.
– **NDCMC** : Les pourcentages de participants avec des NDCMC après la dose 1 étaient faibles (≤10,7 %) et similaires entre les groupes VPC20 SC, VPC13 SC ou VPC20 IM.
– **Décès :** Un cas dans le groupe VPC20 IM (quasi-noyade), non lié au vaccin.

[75] *Newly diagnosed chronic medical conditions* (NDCMCs)

Schéma 2+1

Essai B7471012 :

- **Réactions locales ou systémiques :** Pourcentages de participants ayant présenté des réactions locales ou systémiques similaires dans les groupes VPC20 et VPC13 après chaque dose. La plupart des réactions locales étaient de gravité légère ou modérée et disparaissaient généralement en 1 à 3 jours en moyenne. Le pourcentage de participants ayant signalé une fièvre après la dose 3 était similaire dans les groupes VPC20 et VPC13 (respectivement 24,3 % et 23,7 %), et une fièvre ≥ 38,9 °C a été signalée rarement (≤ 3,6 %). Le pourcentage de participants ayant utilisé des antipyrétiques ou des analgésiques était généralement similaire pour les doses 1 et 2 et a augmenté après la dose 3 dans le groupe VPC20 (24,2 %, 28,4 % et 46,6 %) et le groupe VPC13 (22,7 %, 26,6 % et 47,4 %), respectivement.
- **EI** : Pourcentages de participants ayant présenté des EI un mois après la dose 2 et la dose 3 similaires entre le groupe VPC20 et le groupe VPC13. Les effets indésirables de niveau 2 les plus fréquemment rapportés dans le groupe VPC20, comparé au groupe VPC13, étaient les infections des voies respiratoires supérieures (respectivement 2,2 % et 4,4 %) et la conjonctivite (respectivement 1,5 % et 0 %).
- **EIG** : Pourcentages de participants ayant présenté des EIG entre la dose 1 similaires dans les groupes VPC20 et VPC13 (respectivement 5,7 % et 6,6 %). Entre la dose 3 et 1 mois après la dose 3, trois participants (0,5 %) du groupe VPC20 et 7 participants (1,2 %) du groupe VPC13 ont présenté des EIG. La plupart des EIG signalés correspondaient à des événements ou des affections médicaux pouvant survenir chez les nourrissons, et ils ont été estimés sans rapport avec l'intervention de l'étude.
- **Un seul cas EIG d'inflammation** 7 jours après la première dose de VPC20 a été considéré par l'investigateur comme pouvant être potentiellement lié au VPC20 ou à Infanrix hexa, le vaccin combiné diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (administration dans la jambe droite) a été administré en même temps du vaccin VPC20 (administration dans la jambe gauche). Le participant a été hospitalisé pour cause de fièvre et présentait des marqueurs inflammatoires élevés. Il souffrait d'une douleur et d'un gonflement à l'aine droite, diagnostiqués comme une hernie, résolue avec des antibiotiques.
- Trois cas de crise ou d'événements de type crise (« seizeure-like »), résolus, ont été évalués comme n'étant pas liés à l'intervention de l'étude (2 participants dans le groupe VPC20 et 1 dans le groupe VPC13).
- Trois participants ont été retirés de l'étude, deux pour des EIG (un cas d'augmentation de la pression intracrânienne et un cas d'hémorragie cérébrale, tous deux dans le groupe VPC20) et un pour un EI[76].
- Aucun problème de sécurité n'a été identifié.
- **NDCMC** : Pourcentages de participants présentant des NDCMCs[77] entre la dose 1 et un mois près la dose 2 faibles (≤ 1 %) et similaires dans les groupes VPC20 et VPC13, et cohérents avec les conditions médicales pouvant survenir dans ces populations. Aucun NDCMC dès la dose 3 et le mois qui suit.
- La majorité des NDCMC survenues dans les deux groupes, toutes avant un mois après la deuxième dose, concernait de nouveaux diagnostics de dermatite atopique.

[76] Pour la pression intracrânienne à jour 1 dose 1 ; pour le cas d'hémorragie cérébrale jour 6 dose 2. Un troisième participant a été retiré de l'étude en raison d'un EI d'anémie sphérocytaire survenue le jour 9 après la dose 1, qui n'était pas résolue lors du dernier rapport.

[77] *Newly diagnosed chronic medical conditions* (NDCMCs)

– **Les pourcentages de participants ayant présenté des réactions locales, des événements systémiques et des EI étaient généralement similaires chez les garçons et les filles.**

– Pour l'étude **B7471012** un tableau avec le résumé des EI, EIG, et NDCMC signalés est présenté.

Tableau 67. Résumé des évènements indésirables (EI), essai clinique B7471012.

Point temporel et type d'EI	VPC20	VPC13
De la dose 1 à 1 mois après la dose 2	N = 601*	N = 603*
Tout EI	83 (13,8)	87 (14,4)
Lié à la vaccination	2 (0,3)	4 (0,7)
Grave	4 (0,7)	2 (0,3)
NDCMC	4 (0,7)	4 (0,7)
EI grave	14 (2,3)	14 (2,3)
De la dose 3 à 1 mois après la dose 3	N = 588†	N = 594†
Tout EI	91 (15,5)	98 (16,5)
Lié à la vaccination	1 (0,2)	1 (0,2)
Grave	5 (0,9)	4 (0,7)
NDCMC	0	0
EI grave	3 (0,5)	7 (1,2)
Durant toute l'étude (après la dose 1)	N = 601*	N = 603*
NDCMC	6 (1,0)	6 (1,0)
EI grave	34 (5,7)	40 (6,6)

*Nombre de participants dans le groupe spécifié ; dénominateur utilisé pour les calculs de pourcentage des EI rapportés de la dose 1 à 1 mois après la dose 2 ou tout au long de l'étude.

†Nombre de participants ayant reçu la dose 3 dans le groupe spécifié ; dénominateur utilisé pour les calculs de pourcentage des EI rapportés de la dose 3 à 1 mois après la dose 3.

Annexe 13. Autres études pour VPC20 chez l'adulte

Co-administration du VPC20 et d'un vaccin COVID-19

Population

Adultes immunocompétents ≥ 60 ans, éligibles à NVX-CoV2601 et à VPC20.

- Inclusion : ≥ 2 doses de vaccin COVID antérieures, dernier rappel mRNA (BNT162b2 ou mRNA-1273) ≥ 12 semaines avant l'inclusion.
- Exclusions clés : immunodépression, COVID-19 < 16 semaines, toute vaccination pneumococcique antérieure

Interventions et procédures

Randomisation 1:1:1:1 en 4 bras :

- NVX+VPC20 (co-administration), 2) NVX+placebo, 3) VPC20+placebo, 4) placebo+placebo.

Stratification par âge (< 70/≥ 70), dernier événement immunologique (≤ 6 mois/> 6 mois), type de dernier vaccin mRNA.

Jour 0 : deux injections (0,5 mL chacune) dans des deltoïdes contralatéraux, immédiatement l'une après l'autre.

Produits : NVX-CoV2601 (5 µg Spike XBB,1,5 + 50 µg adjuvant Matrix-M™), VPC20 (20 sérotypes conjugués à CRM197, adsorbés phosphate d'aluminium), **NaCl 0,9 % comme placebo**.

Prélèvements sanguins : J0 et J28.

Mesures immunologiques

- Anti-Spike (S) IgG Omicron (ELISA EuroImmun),
- Anti-capsulaires pneumococciques (PCP) IgG (ELISA VaccZyme®),
- Anti-nucléocapside (Roche Elecsys) pour statut infectieux.

Critères de jugement

- Primaire : ELISA IgG anti-Spike à J28 – comparaison NVX+VPC20 vs NVX seul ; non-infériorité si limite inférieure de l'IC bilatéral 95 % du ratio des GMT (co-admin / NVX seul) > 0,67 (marge OMS).
- Secondaires : IgG anti-PCP (J0/J28), '*fold-increase*' (J28/J0) pour Spike et PCP, sécurité (EIG/EVG, événements non sollicités, recours aux soins/médication), réactogénicité sollicitée 7 jours (profil local/systémique ; gradation FDA).
- Sous-analyses < 70 vs ≥ 70 ans.

Hypothèses statistiques

- Non-infériorité fondée sur marge 0,67 (ratio GMT), α bilatéral = 0,05, puissance = 80 % ; 64 participants/bras suffisent (paramètres guidés par données antérieures).
- Analyses immunologiques : log-transformation, IC95 % via loi t, back-transform, GMT et GMFI rapportés.
- Sécurité/Réactogénicité : analyses descriptives ; tests exploratoires (Fisher/Wilcoxon) non corrigés pour multiplicités.

Résultats

- **Immunogénicité anti-SARS-CoV-2 (critère primaire)**

GMT IgG anti-Spike à J28 (Tableau 68) :

NVX+VPC20 : 534 U/mL (IC95 % 432–660)

NVX seul : 556 U/mL (IC95 % 460–672)

Ratio GMT (co-admin/NVX) = 0,96 (IC95 % 0,73–1,27) → non-infériorité atteinte (limite inférieure 0,73 > 0,67).

GMFI anti-Spike (J28/J0) : 1,48 vs 1,52 (similaires).

VPC20 seul et placebo : légère baisse des titres anti-Spike de J0 à J28 (attendu, pas de *booster* COVID).

– **Immunogénicité antipneumococcique**

IgG anti-PCP à J28 :

NVX+VPC20 : 507 U/mL (IC95 % 416–619), GMFI ≈ 11,4

VPC20 seul : 592 U/mL (IC95 % 485–723), GMFI ≈ 10,4

Ratios (co-admin/VPC20 seul) : GMT J28 = 0,86 (0,65–1,13) ; GMFI = 1,09 (0,77–1,54) → réponses comparables

Tableau 68. Comparaison statistique des résultats immunogéniques.

Paramètre	NVX-CoV2601 plus VPC20	NVX-CoV2601 plus Placebo	VPC20 plus Placebo	Ratio des moyennes géométriques (IC 95 %)
Immunogénicité anti-SARS-CoV-2				
Moyenne géométrique (IC95 %) IgG anti-spike J0	361,4 (272,7–479)	366,9 (287,8–467,7)	-	0,99 (0,68–1,42)
Moyenne géométrique (IC95 %) IgG anti-spike J28	534 (432,3–659,7)	555,8 (459,9–671,7)	-	0,96 (0,73–1,27)
Augmentation géométrique (IC95 %) IgG anti-spike	1,5 (1,2–1,7)	1,5 (1,3–1,7)	-	0,98 (0,79–1,2)
– Immunogénicité antipneumococcique				
Moyenne géométrique (IC95 %) IgG antipneumococcique J0	44,6 (36,2–55)	-	56,8 (46,4–69,5)	0,79 (0,59–1,05)
Moyenne géométrique (IC95 %) IgG antipneumococcique J28	507,1 (415,6–618,7)	-	592,4 (485,4–722,9)	0,86 (0,65–1,13)
Augmentation géométrique (IC95 %) IgG antipneumococcique	11,37 (8,75–14,77)	-	10,43 (8,31–13,1)	1,09 (0,77–1,54)

Sécurité et réactogénicité (J0–J7 sollicités ; J0–J28 non sollicités)

– Aucun EIG ; EVG sévères sollicités chez 2,3 % (répartition similaire).
– Événements sollicités : plus fréquents dans les bras actifs que placebo, majoritairement locaux (surtout quand VPC20 est injecté).
– Locaux (≥ 1) : 84 % (NVX+VPC20), 63 % (NVX), 84 % (VPC20), 17 % (placebo).
– Systémiques (≥ 1) autour de 40–53 % dans les bras actifs et 46 % sous placebo.
– Recours médical/médication : faible et comparable.
– COVID-19 incident : 4 cas (2 co-admin, 2 placebo).
– Analyse intra-sujet (bras co-admin) : réactogénicité locale plus marquée au site VPC20 que NVX.

Annexe 14. La liste de contrôle CHEERS

Tableau 69. La liste de contrôle CHEERS pour les évaluations économiques

Item	CHEERS 2022 Reporting Criterion	de Boer 2024	Steens 2024	Cakar 2025	Fiévez 2025	Fridh 2024	Huang 2024	Kang 2024	Kuhlmann 2025	Lytle 2023	MSD 2025*	Rey-Ares 2024	Stoecker 2026	Ta 2024	Wateska 2023	Wilson 2023	Ximenes 2025	Yi 2024	Altawalbeh 2024	Mueller 2025	Rozenbaum 2024	Shinjoh 2024
1	Title	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
2	Abstract	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
3	Background and objectives	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
4	Health economic analysis plan	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non
5	Study population	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
6	Setting and location	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

7	Compara-tors	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
8	Perspective	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
9	Time hori-zon	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
10	Discount rate	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
11	Selection of outcomes	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
12	Mea-surement of outcomes	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
13	Valuation of outcomes	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
14	Measure-ment and valuation of costs	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

15	Currency, price date, conversion	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
16	Rationale and description of model	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
17	Analytics and assumptions	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
18	Characterizing heterogeneity	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
19	Characterizing distributional effects	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
20	Characterizing uncertainty	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
21	Engagement with patients/others	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
22	Study parameters	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

23	Summary of main results	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
24	Effect of uncertainty	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
25	Effect of engagement	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
26	Findings, limitations, etc.	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
27	Source of funding	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
28	Conflicts of interest	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

* Il est important de noter que l'évaluation économique du MSD n'a pas été publiée, mais qu'elle a été soumise à la HAS dans le dossier clinique du VPC21.

Annexe 15. Tableaux récapitulatifs des analyses de modélisation issues de la littérature

MS	Modèle statique
MD	Modèle dynamique
IIP	Infections invasives à pneumocoques
PPINH	Pneumonie à pneumocoques invasive non hospitalisée (PAC à pneumocoques)
PAC-P	PAC à pneumocoques
PHTCC	Pneumonie hospitalisée, toutes causes confondues
OMA	Otite moyenne aiguë
PNBTCC	Pneumonie non bactériémique toutes causes confondues
PTCC	Pneumonie, toutes causes confondues

Analyses épidémiologiques

Tableau 70. Caractéristiques des analyses des modélisations épidémiologiques.

Étude et pays	Financement	Focus	Intervention	Comparateur	Schéma(s)	Population	Résultats cliniques	Stratification selon le profil de risque	Effet de protection indirecte (type de modèle)	Horizon temporel	Hypothèses relatives à la protection indirecte	Hypothèses relatives à l' efficacité des vaccins
de Boer *et al.*, 2024 (203) **Pays-Bas**	Rijksoverheid (financement public)	Enfants et adultes	VPC20 (enfants) VPC21 (adultes)	Enfants VPC13, VPC15 Adultes	Enfants Pas précisé Adultes 3 doses VPP23,	Population totale	IIP PPINH/PAC-P	Non	Oui (MS)	15 ans	Baisse de l'incidence chez les personnes âgées similaire à celle observée pour le	VPP23 : EV IIP 54 %, EV PPINH/PAC-P 27 % constante pendant deux ans, puis

				VPP 23, VPC15, VPC20, Aucune vaccination	VPC 15 + 3*VPP 23, VPC20 + 3*VPP 23, Une dose VPC 15, Une dose VPC20, Une dose VPC21						VPC10, selon les estimations basées sur l'étude PSERENADE et les données SpIDnet sur 8 ans; une augmentation des sérotypes non vaccinaux à partir de 3 ans après l'introduction du vaccin, qui s'achève 5 ans plus tard.	diminue jusqu'à 0 % cinq ans après la vaccination VPC : EV IIP 81 %, PPINH/PAC-P 54 % constante pendant quatre ans, puis diminue jusqu'à 0 % quinze ans après la vaccination
***National Institute for Public Health and the Environment*, 2024 (62)** **Pays-Bas**	Rijksoverheid (financement public)	Enfants et adultes	VPC20 (enfants) VPC21 (adultes 60 ans et plus)	Enfants VPC15 VPC10 Adultes VPC20	Enfants VPC20 : 3+1 VPC15 : 2+1 VPC10 : 2+1 Adultes Une dose VPC21	Population totale	IIP	Non	Oui (MS)	10 ans	Baisse de l'incidence chez les personnes âgées similaire à celle observée pour le VPC10, selon les estimations basées sur	L'efficacité vaccinale contre les sérotypes supplémentaires dans les vaccins VPC15 et VPC10 est supposée être identique à celle du

					Une dose VPC20						l'étude PSERENADE et les données SpIDnet sur 8 ans; une augmentation des sérotypes non vaccinaux à partir de 3 ans après l'introduction du vaccin, qui s'achève 5 ans plus tard.	vaccin VPC13. Avant l'âge d'un an, l'efficacité vaccinale est supposée être égale à la moitié de celle observée après le rappel. Aucune efficacité vaccinale contre le ST3. L'efficacité vaccinale du vaccin VPC est supposée rester constante pendant 4 ans, puis diminuer jusqu'à 0 % au cours des 11 années suivantes. L'EV du VPP est supposée constante

												pendant 2 ans, puis diminue jusqu'à 0 % au cours des 4 années suivantes.
Keeling *et al.*, 2026 (198) **Royaume-Uni**	NIHR (financement public)	Enfants et adultes	VPC20 (enfants) VPC20 (adultes 65 ans et plus)	VPC13 (enfants) VPP23 (adultes)	Enfants VPC20 : 1+1 Adultes Une dose VPC20	Population totale	IIP PAC-P	Non	Oui (MD)	5, 10, 25, 50 ans	Effets indirects modélisés à partir d'une diminution de la colonisation pneumococcique due à la vaccination	L'efficacité du vaccin contre les IIP causées par les sérotypes inclus, à l'exception du ST3, était de 90 % pour le VPC20. L'efficacité du vaccin contre la colonisation était comprise entre 62 % et 65 %. L'efficacité du vaccin contre la P-CAP a été supposée identique à celle contre les

												IIP. Les mêmes hypothèses ont été retenues pour les enfants et les adultes vaccinés avec le VPC20. Pour le VPP23, l'efficacité du vaccin contre les IIP était de 41 % chez les adultes vaccinés au cours des deux dernières années, et diminuait à 23 % chez ceux vaccinés cinq ans ou plus auparavant. Aucune efficacité du vaccin n'a été supposée contre la P-CAP ni contre la

												colonisation.
Çakar *et al.*, 2025 (204) **Pays-Bas**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC15	VPC20 : 3+1 VPC15 : 2+1	Population totale	IIP OMA PHTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	Les effets indirects maximaux ont été estimés à partir des données de surveillance françaises, et cet impact a augmenté progressivement sur 10 ans pour atteindre ce maximum. Les réductions indirectes ont été appliquées aux IIP, aux pneumonies hospitalisées et aux otites moyennes hospitalisées	VPC20 : 66,53 % contre l'IIP immédiatement après la primovaccination VPC15 : 58,96 % contre l'IIP immédiatement après la primovaccination Les deux sont supposés être efficaces à 88 % contre les sérotypes couverts après le dose de rappel Pneumonie hospitalisée : 19,28 % VPC20, 17,09 % VPC15

												Pneumonie non hospitalisée : 4,54 % VPC20, 4,02 % VPC15 Otite moyenne : 6 % VPC20, 5,23 % VPC15 Réductions linéaires de l'efficacité du vaccin de 10 % entre la 5e et la 10e année
Choi *et al.*, 2024 (205) **Angleterre**	UKHSA et NIHR (financement public)	Enfants	VPC20	VPC15 VPC13	1+1	Population totale	IIP	Non	Oui (MD)	25 ans	Aucune hypothèse n'a été formulée ; le processus de calibration du modèle a plutôt estimé la valeur ajoutée par rapport au	Le processus de calibration du modèle a estimé les valeurs EV pour des groupes de sérotypes

											portage de groupes de sérotypes	
Fiévez *et al.*, 2025 (206) **France**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	VPC20 : 3+1 VPC13 : 2+1 VPC15 : 2+1	Population totale	IIP OMA PHTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	Les effets indirects maximaux ont été estimés à partir des données de surveillance françaises, et cet impact a augmenté progressivement sur 10 ans pour atteindre ce maximum. Les réductions indirectes ont été appliquées aux IIP, aux pneumonies hospitalisées et aux otites moyennes hospitalisées	EV pour les nourrissons 78,2 % (2+1) et 89,7 % (3+1) contre l'IIP. Pour les maladies non invasives, l'EV contre la pneumonie hospitalisée toutes causes confondues était de 25,5 % et contre l'OMA, elle était de 12,3 %. L'EV est supposée constante pendant 5 ans, puis diminuer chaque année à un taux de

												10 % jusqu'à la dixième année
Fridh *et al.*, 2024 (207) **Suède**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC15	2+1	Population totale	IIP OMA PNBTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	Les effets indirects pour la pneumonie non hospitalisée (réduction de 22,5 %), l'otite moyenne simple et l'otite moyenne compliquée (réduction de 20,9 % dans les deux cas) ont été supposés uniquement pour les enfants. Les effets indirects pour la pneumonie communautaire (réduction de 83	L'efficacité préconisée contre l'IIP était estimée à 88,7 %. Pour les maladies non invasives, l'efficacité préconisée était de 25,5 % (pneumonie hospitalisée), 6,0 % (pneumonie non hospitalisée), 6,4 % (otite moyenne simple) et 12,3 % (otite moyenne complexe). L'EV est supposée constante pendant 5 ans, puis

											% pour les 0 à 49 ans, de 77 % pour les 50 à 64 ans et de 73 % pour les 65 ans et plus) et la pneumonie hospitalisée (réduction de 30,5 % pour les enfants et de 15 % pour les adultes) ont été pris en compte pour tous les groupes d'âge.	diminuer chaque année à un taux de 10 % jusqu'à la dixième année
Huang *et al.*, 2024 (208) **Allemagne**	MSD (financement privé)	Enfants	VPC15	VPC20	VPC15 : 2+1 VPC20 : 3+1	Population totale	IIP OMA PPNB	Non	Oui (MS)	Durée de vie	Les effets indirects ont été pris en compte uniquement pour les IIP. Les réductions pour	L'efficacité spécifique au sérotype du VPC 15 (64,5 % à 97,3 %) contre les IIP a été extrapolée

											les différents groupes d'âge ont été calculées à partir des données de surveillance allemandes après l'utilisation d'autres VPC. La réduction globale maximale de l'incidence variait de 2,1 % à 4 % pour le VPC 15 et de 5,7 % à 15 % pour le VPC20. Les hypothèses de remplacement des sérotypes prévoyaient des augmentations maximales de	à partir de Savulescu et al (2022). L'efficacité spécifique au sérotype du VPC20 (40 % à 97 %) contre les IIP a été extrapolée à partir de Whitney et al (2006), données pour le VPC 7. PPNB VPC 15 : 77 % pour tous les sérotypes. Pour le VPC20, 38,5 % à 77 %, avec des valeurs inférieures attribuées aux sérotypes qui ne répondaient pas aux critères de

												l'incidence de 1,1 % à 2,7 % pour le VPC 15 et de 2,4 % à 9,1 % pour le VPC20, qui devaient être atteintes 5 ans après l'introduction des vaccins.	non-infériorité dans les essais cliniques. Otite moyenne simple VPC 15 : 15 % à 100 % d'après Eskola et al (2001) pour le VPC 7 et les données d'observation de Pichichero et al (2018) pour le VPC13. Pour le VPC20, de 7,5 % à 100 %, avec des valeurs plus faibles attribuées aux sérotypes qui ne répondaient pas aux

												critères de non-infériorité dans les essais cliniques. Otite moyenne complexe VPC 15 : 68,8 %, données extrapolées à partir des données des essais cliniques sur le VPC 7. Pour le VPC20, 34,4 % à 68,8 %, avec des valeurs inférieures attribuées aux sérotypes qui ne répondaient pas aux critères de non-infériorité dans les essais cliniques.

												La vaccination incomplète EV contre l'IIP représentait 79,5 % des hypothèses EV complètes énumérées ci-dessus au cours de la première année de vie. L'EV est restée constante pendant 5 ans, puis a diminué de manière linéaire au cours des 10 années suivantes.
Kang *et al.*, 2024 (209) **Corée du sud**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13	3+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	L'impact indirect a été calculé sur la base des travaux de Rozenbaum et al (2024), en	L'EV contre l'IIP était basé sur Moore et al (2016), extrapolé à partir des

												supposant que l'impact indirect était le même pour tous les enfants, et en effectuant des ajustements pour l'adapter aux données sur l'incidence de l'IIP en Corée du Sud. L'impact indirect sur la pneumonie et l'OMA a été extrapolé à partir des données américaines, puis ajusté pour correspondre à la charge de morbidité en Corée du Sud.	estimations du VPC13. L'EV contre la pneumonie et l'OMA provenait de plusieurs études publiées entre 2000 et 2006 concernant le VPC 7. L'EV est resté constant pendant 5 ans, puis a diminué de 10 % de manière linéaire par la suite.

Kuhlmann, 2025 (59) **Allemagne**	Universität zu Lübeck (financement public)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	VPC13 : 2+1 VPC15 : 2+1 VPC20 : 2+1 ou 3+1	Population totale	IIP PAC-P	Non	Oui (MD)	25 ans	Protection indirecte grâce à la modélisation dynamique	Quatre niveaux de protection : 1 - aucune, 2 - 1 dose, 3 - 2 ou 3 doses, 4 - dose de rappel. L'EV pour les niveaux 2 et 3 diminue de façon linéaire sur 5 ans (sauf pour ST3, qui a diminué sur 2 ans), tandis que l'EV pour le niveau 4 dure au moins un mois, puis redescend au niveau 3. L'efficacité est supposée être de 100 % contre l'IIP, sauf pour ST3 (72 %).

												L'efficacité au niveau 2 est la moitié de celle des niveaux 3 et 4. La protection contre le portage diminue de la même manière, mais deux fois plus vite contre ST3. L'EV contre PPNB est supposé être le même que contre le portage.
Lytle *et al.*, 2023 (210) **Canada**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	2+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	La protection indirecte dépend de l'âge. Pour la pneumonie non hospitalisée, les effets indirects ne concernent que	L'efficacité est supposée être de 88,7 % contre l'IIP, de 25,5 % contre la pneumonie hospitalisée, de 6 % contre la

												les moins de 18 ans ; pour l'otite moyenne aiguë, ils ne concernent que les moins de 5 ans ; pour la pneumonie hospitalisée et la pneumonie communautaire, ils concernent tous les groupes d'âge. La protection indirecte contre les sérotypes supplémentaires est extrapolée à partir des données VPC13, qui devraient atteindre un maximum sur une	pneumonie non hospitalisée, de 6,4 % contre les OMA complexes et de 12,3 % contre les OMA simples. La protection reste stable pendant 5 ans, puis diminue progressivement jusqu'à 0 % au cours des 5 années suivantes

											période de 10 ans.	
Rey-Ares *et al.*, 2024 (211) **Argentine**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	2+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	La protection indirecte dépend de l'âge. Pour la pneumonie non hospitalisée, les effets indirects ne concernent que les moins de 18 ans ; pour l'otite moyenne aiguë, ils ne concernent que les moins de 5 ans ; pour la pneumonie hospitalisée et la pneumonie communautaire, ils concernent tous les groupes d'âge. La protection	L'efficacité est supposée être de 88,7 % contre l'IIP, de 25,5 % contre la pneumonie hospitalisée, de 6 % contre la pneumonie non hospitalisée, de 7,8 % contre les OMA. La protection reste stable pendant 5 ans, puis diminue progressivement jusqu'à 0 % au cours des 5 années suivantes

											indirecte contre les sérotypes supplémentaires est extrapolée à partir des données VPC13, qui devraient atteindre un maximum sur une période de 10 ans.	
Rozenbaum *et al.*, 2024 (212) **États-Unis**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	3+1	Population totale	IIP OMA PNBTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	Les effets indirects des sérotypes supplémentaires n'ont pas été pris en compte pour les adultes qui avaient déjà reçu le vaccin VPC13 ou VPP23 + VPC13. L'ampleur des effets indirects a été	EV pour VPC13, VPC15 et VPC20, extrapolées à partir de Moore et al. (2016) : 86 % contre l'IIP, 25,5 % contre le PNB hospitalisé, 6 % contre le PNB non hospitalisé, 7,8 % contre l'otite

											augmentée au fil du temps jusqu'à un maximum supposé. Pour les IIP et la pneumonie, ces effets ont été appliqués à tous les groupes d'âge, tandis que pour l'otite moyenne, ils n'ont été appliqués qu'aux enfants	moyenne. EV supposée constante pendant quatre ans après la dernière dose, puis diminuant linéairement jusqu'à 0 % au cours des cinq années suivantes.
Shinjoh *et al.*, 2024 (213) **Japon**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13 VPC15	3+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	L'ampleur des effets indirects a été augmentée au fil du temps jusqu'à un maximum supposé. Pour les IIP et la pneumonie, ces effets ont	EV pour VPC13, VPC15 et VPC20, d'après Moore et al. (2016) : 86 % contre l'IIP, 25,5 % contre le PNB hospitalisé, 6 % contre le

											été appliqués à tous les groupes d'âge, tandis que pour l'otite moyenne, ils n'ont été appliqués qu'aux enfants	PNB non hospitalisé, 7,8 % contre l'otite moyenne. EV supposé constant pendant quatre ans après la dernière dose, puis diminuant de façon linéaire de 42 % au cours des cinq années suivantes
Ta *et al.*, 2024 (214) **Allemagne**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	VPC20 : 3+1 VPC13 : 2+1 VPC15 : 2+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui (MS)	10 ans	L'ampleur des effets indirects a été augmentée au fil du temps jusqu'à un maximum supposé. Pour les IIP et la pneumonie, ces effets ont	L'EV pour le schéma 2+1 était estimé à 78,2 % par rapport à l'IIP, et à 89,7 % pour le schéma 3+1. EV par rapport à l'hospitalisation

											été appliqués à tous les groupes d'âge, tandis que pour l'otite moyenne, ils n'ont été appliqués qu'aux enfants	PNB 25,5 %, 7,8 % par rapport à l'otite moyenne. EV supposé constant pendant 4 ans après la dernière dose, puis réduction linéaire de 10 % chaque année pendant les 5 années restantes.
Wilson *et al.*, 2023 (215) **Royaume-Uni**	Pfizer (financement privé)	Enfants	VPC20	VPC13, VPC15	VPC20 : 2+1, 1+1 VPC15 : 2+1, 1+1 VPC13 : 1+1	Population totale	IIP OMA PAC-P	Non	Oui (MD)	5 ans	Les effets indirects ont été modélisés en utilisant l'efficacité vaccinale supposée contre le portage.	Différentes efficacités vaccinales spécifiques au sérotype ont été supposées pour chaque dose. La durée moyenne de

												protection a été estimée à 0,7 an pour chacune des deux premières doses primaires et à 1,4 an pour la dose de rappel.
Altawalbeh *et al.*, 2024 (216) **États-Unis**	NIAID (financement public)	Adultes	VPC21	VPC20, VPC 15 + VPP 23	Une dose (50 ans) ou 2 doses (50 & 65 ans)	Population noire 50 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui (MS)	Durée de vie	HS	L'efficacité contre l'IIP et le PPNB a été supposée égale pour tous les VPC considérés, avec une réduction sur 15 ans de 83 % et 61 % respectivement. Il a été supposé que les VPC avaient des niveaux différents de couverture sérologique

												plutôt que d'efficacité vaccinale. L'EV du VPP 23 a été supposé plus faible pour l'IIP et le PPNB. Les personnes immunodéprimées et les personnes à haut risque ont été supposées avoir un EV plus faible pour l'IIP et le PPNB. Toutes les estimations ont été obtenues à partir de panels Delphi.
MSD modèle	MSD (financement privé)	Adultes	VPC21	VPC20	Une dose entre 18 et 64 ans, une dose à 65 ans	18 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui (MD)	65 ans	Protection contre le portage pneumococcique supposée,	EV supposé identique pour tous les VPC, mais avec une

					La vaccination pédiatrique était VPC 13/15						en fonction du sérotype et du vaccin.	couverture sérotypique différente. EV différent supposé en fonction du statut de risque (risque élevé, risque intermédiaire, absence de maladie sous-jacente). Durée médiane de protection supposée de 10 ans.
Mueller *et al.*, 2025 (217) **Japon**	MSD (financement privé)	Adultes	VPC21	VPC20	Une dose	65 ans et plus	IIP PPNB	Oui	No (MS)	Durée de vie	HS	L'efficacité contre l'IIP et le PPNB a été supposée égale pour tous les VPC considérés, et supposée diminuer jusqu'à 0 % sur 15 ans. Il a

												été supposé que les VPC avaient différents niveaux de couverture sérologique plutôt que d'efficacité vaccinale. Une EV différente a été supposée pour le ST3. Une EV différente a été supposée en fonction du statut de risque (risque faible, à risque, risque élevé).
Stoecker *et al.*, 2026 (218) **États-Unis**	CDC (financement public)	Adultes	VPC21	VPC20	Une dose	42 ans et plus à risque, et 65 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Non (MS)	Durée de vie	HS	L'efficacité vaccinale contre l'IIP et le PPNB est supposée identique pour tous les VPC,

												mais avec une couverture sérotypique différente. L'efficacité vaccinale contre le ST3 est supposée inférieure à celle des autres sérotypes. L'efficacité vaccinale est supposée constante pendant 5 ans, puis diminue jusqu'à 0 % au cours des 10 années suivantes.
Wateska *et al.*, 2023 (219) **États-Unis**	University of Pittsburgh (financement public)	Adultes	VPC21	VPC20 VPC 15 + VPP 23	Une dose	65 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Non (MS)	Durée de vie	HS	L'efficacité contre l'IIP et le PPNB a été supposée égale pour tous les VPC considérés, avec une réduction sur 15

												ans de 83 % et 61 % respectivement. Il a été supposé que les VPC avaient des niveaux différents de couverture sérologique plutôt que d'efficacité vaccinale. L'EV du VPP 23 a été supposé plus faible pour l'IIP et le PPNB. Les personnes immunodéprimées et les personnes à haut risque ont été supposées avoir un EV plus faible pour l'IIP et le PPNB.

												Toutes les estimations ont été obtenues à partir de panels Delphi.
Ximenes *et al.*, 2025 (220) **Canada**	PHA Canada (financement public)	Adultes	VPC21	VPC20	Une dose à l'âge 33 ans, ou 50 ans, ou 65 ans	33 ans et plus	IIP PAC-P	Oui	Non (MS)	Durée de vie	HS	L'efficacité est supposée inférieure pour le ST3 par rapport aux autres sérotypes. L'efficacité est supposée identique pour tous les VPC, mais avec une couverture différente selon les sérotypes. L'efficacité est supposée inférieure pour le VPP 23 pour tous les résultats. L'efficacité est également

												supposée inférieure pour les personnes souffrant de maladies chroniques et pour les adultes présentant des troubles immunitaires. L'efficacité est supposée constante pendant 5 ans, puis diminue jusqu'à 0 % au cours des 10 années suivantes.
Yi *et al.*, 2024 (221) **États-Unis**	MSD (financement privé)	Adultes	VPC21	VPC20, VPC 15 + VPP 23	Une dose	65 ans et plus, naïf à la vaccination	IIP PPNB	Oui	Non (MS)	Durée de vie	HS	L'EV contre le ST3 est supposée inférieure à celle des autres sérotypes. L'EV est supposée égale pour tous les

												VPC, mais avec une couverture sérotypique différente. L'EV est supposée inférieure pour le VPP 23 pour tous les résultats. L'EV présumé diffère en fonction du statut de risque (risque faible, à risque, risque élevé). L'EV présumé est constant pendant 5 ans, puis diminue jusqu'à 0 % au cours des 10 années suivantes pour les VPC, mais le VPP 23 présente

																une baisse linéaire immédiate après la vaccination.

Évaluations économiques

Tableau 71. Caractéristiques des analyses des modélisations économiques.

Étude et pays	Financement	Focus	Perspective	Intervention	Comparateur	Schéma(s)	Population	Résultats cliniques	Stratification selon le profil de risque	Inclusion de la qualité de vie	Effet de protection indirecte (type de modèle)	Coûts des vaccins	Horizon temporel	ICER (coût/QALY)	Seuil de coût-efficacité	Taux d' actualisation annuel
de Boer *et al.*, 2024 (203) **Pays-Bas**	Rijksoverheid (financement public)	Enfants et adultes	Sociétal	VPC20 (enfants) VPC21 (adultes)	Enfants VPC13, VPC15 Adultes VPP23, VPC15, VPC20,	Enfants Pas précisé Adultes 3 doses VPP 23, VPC 15 + 3*VPP 23,	Population totale	IIP PPINH/PAC-P	Non	Oui	Oui (MS)	VPP23 : 25,94 € VPC13 : 74,72 € VPC15 : 74,73 € VPC20 : 82,95 €	15 ans	Vs aucune vaccination, VPC20 nourrissons et VPC20 65 ans : 22 550 € (VPC21 65	20 000 €/QALY	Coûts : 4 % Bénéfices : 1,5 %

					Aucune vaccination	VPC20 + 3*VPP 23, Une dose VPC 15, Une dose VPC20 , Une dose VPC21						VPC21 : 82,95 € (hypothèse) Administration : 21,00 €		ans : 7 876 €)		
***National Institute for Public Health and the Environment*, 2024 (62)** **Pays-Bas**	Rijksoverheid (financement public)	Enfants et adultes	Sociétal	VPC20 (enfants) VPC21 (adultes 60 ans et plus)	Enfants VPC15 VPC10 Adultes VPC20	Enfants VPC20 : 3+1 VPC15 : 2+1 VPC10 : 2+1 Adultes Une dose VPC21 Une dose VPC20	Population totale	IIP	Non	Oui	Oui (MS)	VPC10 : 62 € VPC15 : 75 € VPC20 : 83 € VPC21 : 83 € (hypothèse) Administration : 13 €	10 ans	Enfants VPC20 dominé par le VPC 15 Adultes VPC20 vs VPC21 : 160 000 € (s'il y a VPC20 chez les enfants)	20 000 €/QALY	Coûts : 3 % Bénéfices : 1,5 %

Keeling *et al.*, 2026 (198) **Royaume-Uni**	NIHR (financement public)	Enfants et adultes	Système de santé	VPC20 (enfants) VPC20 (adultes 65 ans et plus)	Enfants VPC13 Adultes VPP23	Enfants VPC20 : 1+1 Adultes Une dose VPC20	Population totale	IIP PAC-P	Non	Oui	Oui (MD)	VPP23 : £16.80, VPC13 : £49.10, VPC20 : £56.80 Administration : £10.06/dose, £12.06 pour enfants en 2026	5, 10, 25, 50 ans	Aucun, analyse du seuil des coûts supplémentaires du vaccin par dose par rapport aux produits de référence	20 000 (central) et 30 000 (90% scenarios + incertitude) £/QALY	Coûts : 3.5% Bénéfices : 3.5%
Çakar *et al.*, 2025 (204) **Pays-Bas**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Societal	VPC20	VPC15	VPC20 : 3+1 VPC15 : 2+1	Population totale	IIP OMA PHTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC20 : 76,10 € VPC 15 : 68,56 € Administration : 12,81 €	10 ans	Dominant	20 000 €/QALY	Coûts : 3,0 % Bénéfices : 1,5 %
Fiévez *et al.*, 2025 (206) **France**	Pfizer (financement	Enfants	Collectif	VPC20	VPC13, VPC15	VPC20 : 3+1 VPC13 : 2+1 VPC15 : 2+1	Population totale	IIP OMA PHTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC20 : 58,24 € VPC 15 : 48,82 €	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 2,5 % Bénéfices : 2,5 %

	privé)											VPC13 : 48,82 € Administration : 35,59 €				
Fridh *et al.*, 2024 (207) **Suède**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Système de santé Sociétal	VPC20	VPC15	2+1	Population totale	IIP OMA PNBTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC20 : 648,69 SEK VPC 15 : 653,00 SEK Administration : 372 SEK	10 ans	Dominant	300 000 SEK/QALY	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %
Huang *et al.*, 2024 (208) **Allemagne**	MSD (financement privé)	Enfants	Sociétal	VPC 15	VPC20	VPC15 : 2+1 VPC20 : 3+1	Population totale	IIP OMA PPNB	Non	Oui	Oui (MS)	VPC15 : 59,80 € VPC20 : 66,95 € Administration : 8 €	Durée de vie	VPC20 ICER : 503 620 €/QALY	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %
Kang *et al.*, 2024 (209) **Corée du sud**	Pfizer (finan	Enfants	Système de santé	VPC20	VPC13	3+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC20 : 54,5 $US	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 4,5 % Bénéfices : 4,5 %

	cement privé)											VPC13 : 49,5 $US Administration : 15,2 $US				
Kuhlmann, 2025 (59) **Allemagne**	Universität zu Lübeck (financement public)	Enfants	Système de santé Sociétal	VPC20	VPC13, VPC15	VPC13 : 2+1 VPC15 : 2+1 VPC20 : 2+1 ou 3+1	Population totale	IIP PAC-P	Non	Oui	Oui (MS)	VPC13 : 77,26 € VPC 15 : 76,64 € VPC20 : 81,78n € Administration : 8 €	25 ans	Le VPC20 (2+1) est généralement dominant versus VPC13 et VPC15. Le VPC20 (3+1) pourrait être dominant versus le VPC13 et le VPC15, en fonction de son efficacité	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %

														comparative contre le portage		
Lytle *et al.*, 2023 (210) **Canada**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Système de santé Sociétal	VPC20	VPC13, VPC15	2+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC20 : 109,91 $CAD VPC15 : 99,90 $CAD VPC13 : 99,91 $CAD Administration : 11 $CAD	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 1,5 % Bénéfices : 1,5 %
Rey-Ares *et al.*, 2024 (211) **Argentine**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Système de santé	VPC20	VPC13, VPC15	2+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui	Oui (MS)	Les coûts des vaccins sont confidentiels, donc ils ont supposé que le VPC20 coûtait 10 % de plus	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %

												que le VPC13. Pas plus d'infos. Administration : 6,14 $US				
Rozenbaum *et al.*, 2024 (212) **États-Unis**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Sociétal	VPC20	VPC13, VPC15	3+1	Population totale	IIP OMA PNBTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC13 : 182,07 $US VPC15 : 181,11 $US VPC20 : 204,59 $US	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %
Shinjoh *et al.*, 2024 (213) **Japon**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Système de santé Sociétal	VPC20	VPC13, VPC15	3+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC20 : 12 502 JPY VPC13 : 11 600 JPY VPC15 : 11 600 Administration :	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 2 % Bénéfices : 2 %

											4 400 JPY				
Ta *et al.*, 2024 (214) **Allemagne**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Sociétal	VPC20	VPC13, VPC15	VPC20 : 3+1 VPC13 : 2+1 VPC15 : 2+1	Population totale	IIP OMA PTCC	Non	Oui	Oui (MS)	VPC13 : 59,64 € VPC15 : 59,80 € VPC20 : 65,44 Administration : 7,73 €	10 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %
Wilson *et al.*, 2023 (215) **Royaume-Uni**	Pfizer (financement privé)	Enfants	Système de santé	VPC20	VPC13, VPC15	VPC20 : 2+1, 1+1 VPC15 : 2+1, 1+1 VPC13 : 1+1	Population totale	IIP OMA PAC-P	Non	Oui	Oui (MD)	VPC13 : 49,10 £ VPC15 : 50,30 £ VPC20 : 56,50 £ Administration : 10,06 £	5 ans	Le VPC20 1+1 a dominé tous les schémas avec les autres vaccins. VPC20 2+1 vs 1+1 : 8 100 £	20 000 £/QALY	Coûts : 3,5 % Bénéfices : 3,5 %
Altawalbeh *et al.*, 2024 (216)	NIAID (finan	Adultes	Système de santé	VPC21	VPC20, VPC15 + VPP23	Une dose (50 ans) ou 2	Population noire 50 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui	Non (MS)	VPC21 : 333 $US	Durée de vie	Dominant VPC21 coût-	100 000 $US/QALY	Coûts : 3 %

États-Unis	cement public)		Sociétal			doses (50 & 65 ans)						VPP23 : 117,08 $US VPC15 : 216,09 $US VPC20 : 249 $US Administration : 23,60 $US		efficace si administré à deux âges 7 410 $US coût additionnel (VPC 21 50 & 65 ans versus 50 ans)		Bénéfices : 3 %
MSD modèle 2024 **France**	MSD (financement privé)	Adultes	Assurance maladie	VPC21	VPC20	Une dose entre 18 et 64 ans, une dose à 65 ans La vaccination pédiatrique était VPC 13/15	18 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui	Oui (MD)	Prix identique pour le VPC21 et le VPC20 . PPTTC : 56,53 € Coûts d'acquisition : 36,41 € Administration :	65 ans	Dominant	Aucun	Coûts : 2,5 % Bénéfices : 2,5 % Les deux ont été réduits à 1,5 % après trente ans

												non spécifié				
Mueller *et al.*, 2025 (217) **Japon**	MSD (financement privé)	Adultes	Système de santé Sociétal	VPC21	VPC20	Une dose	65 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui	No (MS)	Coût supplémentaire du VPC21 par rapport au VPC20 varié. Administration : 3 575 JPY	Durée de vie	Coût supplémentaire maximum (VPC21 - VPC20) de 7 113 à 8 117 JPY, selon la perspective, pour rester coût-efficace	5 000 000 JPY/QALY	Coûts : 2 % Bénéfices : 2 %
Stoecker *et al.*, 2026 (218) **États-Unis**	CDC (financement public)	Adultes	Sociétal	VPC21	VPC20	Une dose	42 ans et plus à risque, et 65 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui	Non (MS)	VPC20 : 288,66 $US VPC21 : 319,43 $US Administration (<65 ans) :	Durée de vie	28 061 $US/QALY	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %

												30,49 $US Administration : 21,07 $US				
Wateska *et al.*, 2023 (219) **États-Unis**	University of Pittsburgh (financement public)	Adultes	Système de santé	VPC21	VPC20 VPC15 + VPP 23	Une dose	65 ans et plus	IIP PPNB	Oui	Oui	Non (MS)	VPC21 : 333 $US VPC20 : 249 $US VPC15 : 216,09 $US VPP23 : 117,08 $US Administration : 23,60 $US	Durée de vie	VPC20 vs aucune vaccination : dominant VPC21 vs. VPC15 + VPP 23 : dominant VPC21 vs VPC20 (population noire) : 88 478 $US VPC21 vs VPC20 (population non noire) : 127 436 $US	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %

Ximenes *et al.*, 2025 (220) **Canada**	PHA Canada (financement public)	Adultes	Système de santé Sociétal	VPC21	VPC20	Une dose à l'âge 33 ans, ou 50 ans, ou 65 ans	18 à 49, 50 à 64, 65 ans et plus	IIP PAC-P	Oui	Oui	Non (MS)	VPC20 : 109,91 $CAD VPC21 : 129,90 $CAD	Durée de vie	18 à 49 ans : résultats variables selon le point de vue et l'ensemble de données sur l'incidence 50 à 64 ans : résultats variables selon le point de vue et l'ensemble de données sur l'incidence 65 ans et plus : VPC21	30 000 à 70 000 $CAD/QALY	Coûts : 1,5 % Bénéfices : 1,5 %

														domi-nant		
Yi *et al.*, 2024 (221) **États-Unis**	MSD (financement privé)	Adultes	Société-tal	VPC21	VPC20, VPC 15 + VPP 23	Une dose	65 ans et plus, naïf à la vaccination	IIP PPNB	Oui	Oui	Non (MS)	VPP23 : 117,08 $US VPC15 : 221,80 $US VPC20 : 260,81 $US VPC21 : 287,75 $US	Durée de vie	Domi-nant	Aucun	Coûts : 3 % Bénéfices : 3 %

Annexe 16. Stratégie de recherche documentaire pour le dossier

Tableau 72. Stratégie de recherche documentaire dans les bases de données Embase et Medline.

Type d'étude / Sujet			Période de recherche
	Termes utilisés		
	Vaccination contre les pneumocoques VPC20		
Immunogénicité			01/2001 ; 12/2024
Etape 1	MJMESH.EXACT("Pneumococcal Vaccines") OR MJEMB.EXACT("Pneumococcus vaccine") OR MJMESH.EXACT("Vaccines, Conjugate") OR MJEMB.EXACT("conjugate vaccine") OR ti,if("VPC 20") OR ti,if(20vPnC) OR ti,if("20 valent") OR ti,if("20-valent") OR ti,if("pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if(Apexxnar) OR tndrug(Apexxnar) OR ti("VPC20") OR ti("VPC20") OR Ti,if(Prevenar 20) OR tndrug(prevenar 20) OR tndrug,ti,if(Prevnar 20) OR if("VPC20 (20-valent pneumococcal conjugate vaccine)") OR ti,if("twenty-valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if("twenty valent pneumococcal conjugate vaccine")		
	AND		
Etape 2	EMB.EXACT("immunogenicity") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR ti,if(immunogenicity) OR MESH.EXACT("Dose-Response Relationship, Immunologic") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR ti,if(immune response)		
Efficacité			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 3	MESH.EXACT("Relative Biological Effectiveness") OR MJEMB.EXACT("drug efficacy") OR ti,if(efficacy) OR ti,if(effective) OR ti,if(effectiveness) OR ti,if(effectivity) OR ti,if(efficiency) OR ti,if(protection) OR MJMESH.EXACT("Vaccine Efficacy") OR MJEMB.EXACT("clinical effectiveness") OR MJEMB.EXACT("vaccine effectiveness +") OR ti,if("waning immunity") OR ti,if("diminished immunity") OR ti,if("waning effectiveness") OR ti,if("immunity persistence") OR ti,if("vaccine waning")		
Efficacité ; Vie réelle			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 3			
	AND		
Etape 4	ti,ab,if(real PRE/0 world) OR ti,if("real world") OR ti,if("real") OR MESH.EXACT("Pragmatic Clinical Trials as Topic") OR EMB.EXACT("pragmatic trial")		

Tolérance / Sécurité			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 5	MJMESH.EXACT("Drug Tolerance") OR MJMESH.EXACT("Immune Tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug tolerability") OR MJEMB.EXACT("drug tolerance") OR EMB.EXACT("drug tolerability") OR ti,if(allergic PRE/0 reaction*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti(safety) OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PR/0 effect*) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ti,if(Hypersensitivity) OR ti,if(tolerance) OR ti,if(tolerability) OR MESH.EXACT("Pneumococcal Vaccines -- adverse effects") OR EMB.EXACT("Pneumococcus vaccine -- side effect") OR EMB.EXACT("conjugate vaccine -- side effect") OR MESH.EXACT("Vaccines, Conjugate -- adverse effects")		
Tolérance / Sécurité ; Vie réelle			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 5			
	AND		
Etape 4			
Interchangeabilité des vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 6	ti,if(interchangeability) OR ti,if(follow*) OR ti,if(sequential)		
Co-administration des vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 7	TI,IF(coadminist*) OR TI,IF(co-administ*) OR TI,IF("co administra*") OR TI,IF(co PRE/0 administration) OR TI,IF(co PRE/0 administrated) OR TI,IF(co PRE/0 administrating) OR TI,IF(dual) OR TI,IF(concomitant*)		
Acceptabilité des vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 8	Ti(acceptability PRE/stud*) OR ti(vaccination PRE/0 intention) OR ti(vaccination PRE/0 acceptability) OR ti(vaccination PRE/0 campaign) OR ti(vaccine PRE/0 hesitancy) OR		

	ti(injection PRE/0 rejection) OR ti(vaccine PRE/0 safety) OR ti(vaccination PRE/0 refusal) OR ti(hesitancy) OR ti(acceptability) OR ti(trust)		
Impact de la vaccination avec les vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 9	TI(impact) OR TI(indirect*) OR TI(protect*) OR TI(model*) OR TI(transmission) OR TI(contamination) OR TI(prevention) OR TI(nosocomial) OR TI(indirect*) OR TI(household) OR TI(effect*) OR TI(environment) OR TI(surrounding*) OR TI(“indirect effect”) OR TI(“indirect herd”) OR TI(“indirect impact”) OR TI(transmission) OR TI(indirect*) OR TI(herd) OR TI(follow*) OR MESH.EXACT("Infectious Disease Transmission, Professional-to-Patient -- prevention & control") OR MJEMB.EXACT("disease transmission") OR MESH.EXACT("Models, Immunological") OR MJEMB.EXACT("model") OR MJEMB.EXACT("disease model") MESH.EXACT("Pneumococcal Infections -- transmission") OR MESH.EXACT("Pneumococcal Infections -- prevention & control") OR EMB.EXACT("pneumococcal infection -- prevention")		
Etudes médico-économiques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1			
	AND		
Etape 10	MJMESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR MJMESH.EXACT("Cost Savings") OR MJMESH.EXACT ("Economics") OR MJMESH.EXACT("Cost Allocation") OR MJMESH.EXACT("Costs and Cost Analysis") OR MJMESH.EXACT ("Cost Control") OR MJMESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MJMESH.EXACT ("Economics, Medical") OR QU(economics) OR MJEMB.EXACT("reimbursement") OR MJEMB.EXACT ("socioeconomics") OR MJEMB.EXACT ("economic evaluation") OR MJEMB.EXACT("cost") OR MJEMB.EXACT ("health economics") OR MJEMB.EXACT("nursing cost") OR MJEMB.EXACT("cost control") OR MJEMB.EXACT("economics") OR MJEMB.EXACT("cost benefit analysis") OR MJEMB.EXACT("cost utility analysis") OR MJEMB.EXACT("cost effectiveness analysis") OR TI,IF(economic*) OR TI,IF(cost*) OR TI,IF(cost-effectiveness*) OR TI,IF(“cost effectiveness”) OR TI,IF(economic burden)		
	Vaccination contre les pneumocoques VPC21 chez les 18 ans et plus		
			01/2001 ; 12/2024
Etape 1	MJMESH.EXACT("Pneumococcal Vaccines") OR MJEMB.EXACT("Pneumococcus vaccine") OR MJMESH.EXACT("Vaccines, Conjugate") OR		

	MJEMB.EXACT("conjugate vaccine") OR ti,if("pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if("VPC 21") OR ti,if(21vPnC) OR ti,if("21 valent") OR ti,if("21-valent") OR ti,if("21 valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if(CAPVAXIVE) OR tndrug(CAPVAXIVE) OR ti,if("VPC21") OR ti,if("VPC21") OR if("21-valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if("twenty-one -valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if("twenty-one valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ti,if,tndrug(V116) OR ti,if("Pneu-C-21")		
	NOT		
Etape 2	MESH.EXACT.EXPLODE("Infant") OR MESH.EXACT.EXPLODE("child") OR MESH.EXACT("Adolescent") OR EMB.EXACT("preschool child") OR EMB.EXACT("baby") OR EMB.EXACT("school child") OR EMB.EXACT("infant") OR EMB.EXACT("newborn") OR EMB.EXACT("toddler") OR EMB.EXACT("child") OR MJEMB.EXACT("adolescent") OR MESH.EXACT("pediatrics") OR TI(child*) OR TI(infant*) OR TI(baby) OR TI(babies) OR TI(adolescen*) OR TI(toddler*) OR TI(kid*) OR TI(youth) OR TI(young) OR TI(preschool*) OR TI(pre-school*) OR TI(juvenile) OR TI(boy*) OR TI(girl*) OR TI(schoolchild*) OR TI(teen*) OR ti(pediatri*) OR ti(paediatri*)		
Immunogénicité			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 3	EMB.EXACT("immunogenicity") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR ti,if(immunogenicity) OR MESH.EXACT("Dose-Response Relationship, Immunologic") OR EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR ti,if(immune response)		
Efficacité			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 4	MESH.EXACT("Relative Biological Effectiveness") OR MJEMB.EXACT("drug efficacy") OR ti,if(efficacy) OR ti,if(effective) OR ti,if(effectiveness) OR ti,if(effectivity) OR ti,if(efficiency) OR ti,if(protection) OR MJMESH.EXACT("Vaccine Efficacy") OR MJEMB.EXACT("clinical effectiveness") OR MJEMB.EXACT("vaccine effectiveness +") OR ti,if("waning immunity") OR ti,if("diminished immunity") OR ti,if("waning effectiveness") OR ti,if("immunity persistence") OR ti,if("vaccine waning")		
Efficacité ; Vie réelle			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			

	AND		
Etape 4			
	AND		
Etape 5	ti,ab,if(real PRE/0 world) OR ti,if("real world") OR ti,if("real") OR MESH.EXACT("Pragmatic Clinical Trials as Topic") OR EMB.EXACT("pragmatic trial")		
Tolérance / Sécurité			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 6	MJMESH.EXACT("Drug Tolerance") OR MJMESH.EXACT("Immune Tolerance") OR MJEMB.EXACT("drug tolerability") OR MJEMB.EXACT("drug tolerance") OR EMB.EXACT("drug tolerability") OR ti,if(allergic PRE/0 reaction*) OR ti,if(anaphylaxis) OR ti(safety) OR ti,if(adverse PRE/0 effect*) OR ti,if(adverse PRE/0 reaction*) OR ti,if(adverse PRE/0 event*) OR ti,if(side PR/0 effect*) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse event") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("adverse drug reaction") OR MESH.EXACT("Adverse Drug Reaction Reporting Systems") OR MJMESH.EXACT.EXPLODE("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR ti,if(Hypersensitivity) OR ti,if(tolerance) OR ti,if(tolerability) OR MESH.EXACT("Pneumococcal Vaccines -- adverse effects") OR EMB.EXACT("Pneumococcus vaccine -- side effect") OR EMB.EXACT("conjugate vaccine -- side effect") OR MESH.EXACT("Vaccines, Conjugate -- adverse effects")		
Tolérance / Sécurité ; Vie réelle			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 6			
	AND		
Etape 5			
Interchangeabilité des vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 7	ti,if(interchangeability) OR ti,if(follow*) OR ti,if(sequential)		
Co-administration des vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		

Etape 8	TI,IF(coadminist*) OR TI,IF(co-administ*) OR TI,IF("co administra*") OR TI,IF(co PRE/0 administration) OR TI,IF(co PRE/0 administrated) OR TI,IF(co PRE/0 administrating) OR TI,IF(dual) OR TI,IF(concomitant*)		
Acceptabilité des vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 9	Ti(acceptability PRE/stud*) OR ti(vaccination PRE/0 intention) OR ti(vaccination PRE/0 acceptability) OR ti(vaccination PRE/0 campaign) OR ti(vaccine PRE/0 hesitancy) OR ti(injection PRE/0 rejection) OR ti(vaccine PRE/0 safety) OR ti(vaccination PRE/0 refusal) OR ti(hesitancy) OR ti(acceptability) OR ti(trust)		
Impact de la vaccination avec les vaccins anti pneumococciques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 10	TI(impact) OR TI(indirect*) OR TI(protect*) OR TI(model*) OR TI(transmission) OR TI(contamination) OR TI(prevention) OR TI(nosocomial) OR TI(indirect*) OR TI(household) OR TI(effect*) OR TI(environment) OR TI(surrounding*) OR TI("indirect effect") OR TI("indirect herd") OR TI("indirect impact") OR TI(transmission) OR TI(indirect*) OR TI(herd) OR TI(follow*) OR MESH.EXACT("Infectious Disease Transmission, Professional-to-Patient -- prevention & control") OR MJEMB.EXACT("disease transmission") OR MESH.EXACT("Models, Immunological") OR MJEMB.EXACT("model") OR MJEMB.EXACT("disease model") MESH.EXACT("Pneumococcal Infections -- transmission") OR MESH.EXACT("Pneumococcal Infections -- prevention & control") OR EMB.EXACT("pneumococcal infection -- prevention")		
Etudes médico-économiques			01/2001 ; 12/2024
Etape 1 NOT Etape 2			
	AND		
Etape 11	MJMESH.EXACT("Cost-Benefit Analysis") OR MJMESH.EXACT("Cost Savings") OR MJMESH.EXACT ("Economics") OR MJMESH.EXACT("Cost Allocation") OR MJMESH.EXACT("Costs and Cost Analysis") OR MJMESH.EXACT ("Cost Control") OR MJMESH.EXACT("Economics, Nursing") OR MJMESH.EXACT ("Economics, Medical") OR QU(economics) OR MJEMB.EXACT("reimbursement") OR MJEMB.EXACT ("socioeconomics") OR MJEMB.EXACT ("economic evaluation") OR MJEMB.EXACT("cost") OR MJEMB.EXACT ("health economics") OR MJEMB.EXACT("nursing cost") OR MJEMB.EXACT("cost		

	control") OR MJEMB.EXACT("economics") OR MJEMB.EXACT("cost benefit analysis") OR MJEMB.EXACT("cost utility analysis") OR MJEMB.EXACT("cost effectiveness analysis") OR TI,IF(economic*) OR TI,IF(cost*) OR TI,IF(cost-effectiveness*) OR TI,IF("cost effectiveness") OR TI,IF(economic burden)		

Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Sites internet consultés

Dans le cadre de ce travail les sites suivants ont été consultés :

En langue française :

– Académie Nationale de Médecine
– Agence de la santé publique du Canada
– Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ; ANSM
– Assistance publique ; Hôpitaux de Paris - APHP
– Catalogue et index des sites médicaux francophones ; CISMeF
– Centre fédéral d'expertise des soins de santé Belgique; KCE
– Centre national de la recherche scientifique - CNRS
– Collège national des généralistes enseignants - CNGE
– Comité consultatif national d'éthique - CCNE
– Comité consultatif national de l'immunisation ; CCNI
– Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques - DREES
– Eurosurveillance
– Haut conseil de la santé publique ; HCSP
– Haute Autorité de santé ; HAS
– Infovac
– Institut de recherche et de documentation en économie de la santé ; IRDES
– Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM
– Institut national de santé publique du Québec - INSPQ
– Institut national d'excellence en santé et en services sociaux ; INESSS
– Ministère des Solidarités et de la Santé ; France
– Office fédéral de la santé publique - Suisse - OFSP
– Santé Canada
– Santé publique France ; SPF
– Santé publique Ontario
– Service public fédéral Belgique - SPF

En langue anglaise :

–
– Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP
– Agency for Healthcare Research and Quality's - AHRQ
– Australian Commission on Safety and Quality in Health Care
– Australian Technical Advisory Group on Immunisation; ATAGI
– Bunderministerium Austria

– Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
– Centers for Disease Control and Prevention - CDC
– Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD
– Clinicals trials
– Department of health - Australian governement
– European Centre for Disease Prevention and Control ; ECDC
– European medicines agency - EMA
– European Network for Health Technology Assessment - EuNetHTA
– Food and Drug Administration ; FDA
– Global research database
– Government of Canada
– Guidelines International Network ; GIN
– Health Information and Quality Authority - HIQA
– International Society for Quality in Health Care - ISQUA
– Joint Committee on Vaccination and Immunisation ; UK - JCVI
– Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA
– Ministry of health - New Zealand
– National Advisory Committee on Immunization - NACI
– National Health Services - NHS
– National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
– National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
– National Institute for Public Health and the Environment Pays-Bas
– National Institute of Public Health - NIPH
– National Institutes of Health ; NIH
– Pan American Health Organization - PAHO
– Public health England - PHE
– Robert Koch Institute Ständige Impfkommission - STIKO
– Strategic Advisory Group of Experts on Immunization - SAGE
– Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU)
– Terveyden ja hyvinvoinnnin laitos (Finnish institute for health and welfare) ; THL
– United Kingdom Health security agency - UKHSA
– World Health Organization ; WHO
– Vaccination concomitante avec le VPC20
– Vaccination concomitante avec le VPC20
– Résultats détaillés sur l'immunogénicité
– Résultats détaillés sur l'immunogénicité
– Résultats détaillés sur l'immunogénicité

Tableau 73. Synthèse des données d'exclusion et de sélection de la recherche documentaire.

Catégorie	Base (N)	Littérature grise (N)	Exclusion titre / résumé	Total retenu	Détails exclusions
Coadministration	11	0	11	0	Administrations autre VPC
Efficacité vaccinale (Essais Cliniques Randomisés)	72	0	72	0	Administrations autre VPC
Efficacité vaccinale (Méta-Analyses et Revues Systématiques)	34	0	34	0	Administrations autre VPC
Interchangeabilité (entre vaccins)	8	0	8	0	Administrations autre VPC
Tolérance, sécurité, immunogénicité (Essais Cliniques Randomisés)	237	0	237	0	Administrations autre VPC
Tolérance, sécurité, immunogénicité (Méta-Analyses et Revues Systématiques)	33	0	33	0	Administrations autre VPC

En complément de la recherche documentaire, d'autres études pertinentes ont été identifiées à partir de sources additionnelles.

Annexe 17. Modèlisation - Matériel supplémentaire

Tableau 74. Immunité croisée entre les sérotypes.

Paramètres d'immunité croisée induite par la colonisation naturelle avec un sérotype du VPC7 (14, 9V, 6B, 6A, 23F, 19F, 4, 18C) ou du VPC13-VPC7 (19A, 3, 7F, 1, 5, 6C) contre la réacquisition des autres sérotypes. Une valeur de 1 indique une absence d'immunité croisée ; plus la valeur est faible, plus la protection contre la réacquisition de l'autre sérotype est élevée. Les valeurs ont été calibrées pour reproduire les dynamiques de portage observées dans les données ACTIV.

Sérotype	**19A**	**3**	**7F**	**1,5**	**6C**	**22F, 33F**	**10A**	**11A**	**8,12 F**	**15B**	**15C**	**9N,17F,20**	**24F**	**15A**	**23A**	**23B**	**35B**	**16F, 20A, 31**	**21, 35F, 29**	**38, 25A, 7C, 9L, 11B, 24B, 34**
Immunité croisée avec les sérotypes du VPC7 (14, 9V, 6B, 23F, 19F, 4,18C) + 6A	0,85	1	0,98	1	0,87	0,98	0,98	0,90	1	0,90	0,96	1	1	0,94	0,95	0,90	0,92	1	0,90	1
Immunité croisée avec les sérotypes du VPC13-VPC7 (19A, 3, 7F, 1,5, 6C)	–	–	–	–	–	0,98	0,98	0,90	1	0,90	0,96	1	1	1	1	1	1	1	0,90	0,90

Tableau 75. Evolution de la couverture vaccinale du nourrisson par année, de 2001 à 2025.

Couverture vaccinale de la 2ème dose et du rappel (booster) chez les nourrissons (<2ans), tous vaccins pneumococciques confondus puis détaillée selon le type de vaccin (VPC7, VPC13, VPC15). Sources : Échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) et certificats de santé du 24ème mois de Santé Publique France.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Tous vaccins confondus																									
CV de la 2ème dose	0	0	0,3	0,417	0,584	0,711	0,781	0,825	0,869	0,912	0,917	0,926	0,929	0,936	0,924	0,938	0,943	0,95	0,969	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
CV du booster	0	0	0,25	0,339	0,458	0,588	0,746	0,793	0,839	0,886	0,888	0,888	0,892	0,893	0,914	0,918	0,922	0,924	0,931	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96	0,96
VPC7																									
CV de la 2ème dose	0	0	0,3	0,417	0,584	0,711	0,781	0,825	0,869	0,426	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CV du booster	0	0	0,25	0,339	0,458	0,588	0,746	0,793	0,839	0,414	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VPC13																									
CV de la 2ème dose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,486	0,917	0,926	0,929	0,936	0,924	0,938	0,943	0,95	0,969	0,98	0,98	0,98	0,98	0,83	0,25
CV du booster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,472	0,888	0,888	0,892	0,893	0,914	0,918	0,922	0,924	0,931	0,96	0,96	0,96	0,96	0,81	0,24
VPC15																									
CV de la 2ème dose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15	0,73
CV du booster	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15	0,72

Tableau 76. Evolution de la couverture vaccinale chez l'adulte de 60 ans et plus par année, de 2001 à 2025.

Couverture vaccinale par type de vaccin antipneumococcique : VPP23, VPC13, VPC20 et VPC21. Source : données de vente des vaccins issues du SNDS.

Couverture vaccinale	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
VPP23																									
60-64 ans	0	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,13	0,05	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,03	0,05	0,06	0,08	0,04	0,05	0,06	0,05	0
65-69 ans	0	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,05	0,16	0,06	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,04	0,07	0,08	0,11	0,05	0,07	0,08	0,07	0
70-79 ans	0	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,10	0,10	0,38	0,15	0,15	0,17	0,16	0,17	0,16	0,14	0,09	0,14	0,14	0,18	0,08	0,11	0,16	0,14	0
≥80 ans	0	0,11	0,11	0,11	0,11	0,13	0,15	0,59	0,20	0,20	0,25	0,25	0,26	0,25	0,22	0,13	0,23	0,27	0,34	0,11	0,18	0,23	0,18	0,11	0
VPC13																									
60-64 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,02	0,02	0,03	0,05	0,06	0,07	0,03	0,05	0,06	0,04	0
65-69 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,02	0,02	0,04	0,06	0,07	0,09	0,04	0,05	0,07	0,05	0
70-79 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0,04	0,04	0,08	0,12	0,12	0,15	0,07	0,10	0,13	0,09	0
≥80 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0,02	0,03	0,13	0,23	0,23	0,29	0,11	0,15	0,20	0,13	0
VPC20																									
60-64 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
65-69 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
70-79 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
≥80 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
VPC21																									

60-64 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
65-69 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
70-79 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15
≥80 ans	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,15

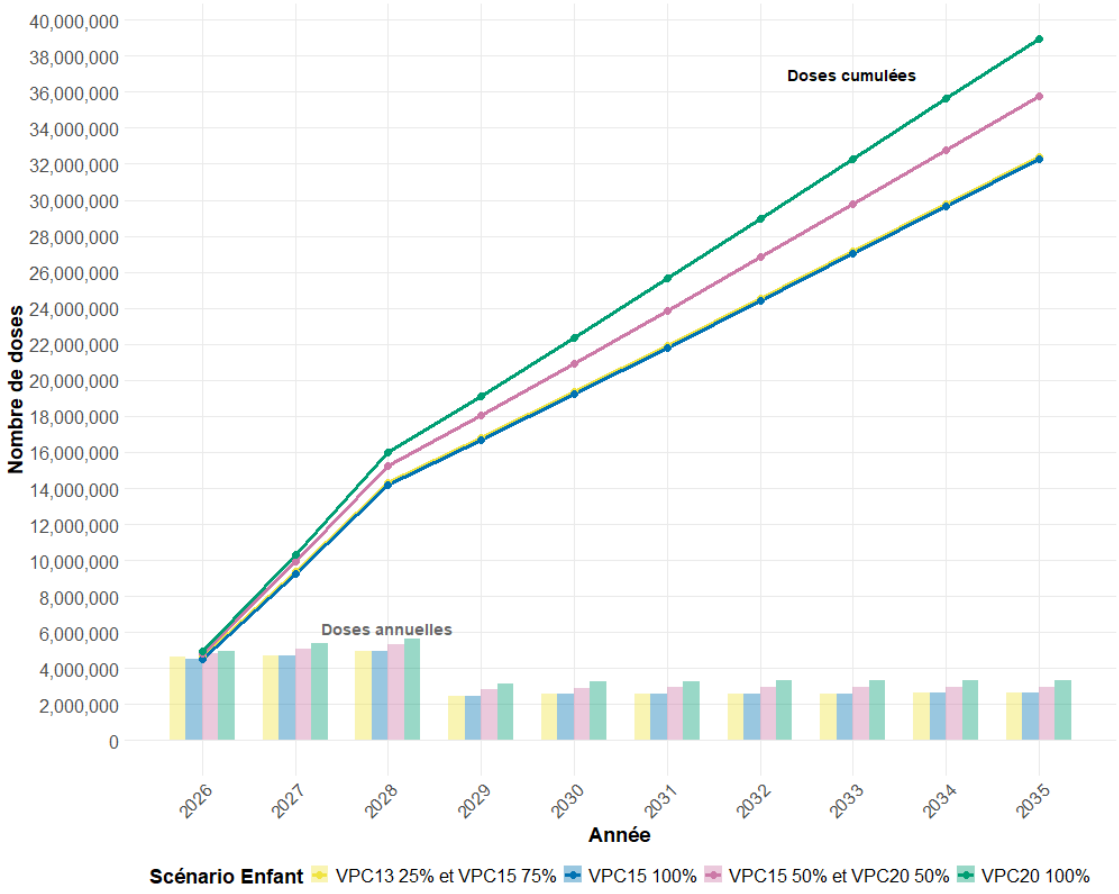


Figure 33. Evolution du nombre de doses administrées pour toute la population, tous vaccins confondus.

Projection du nombre de doses administrées par année (barres) et en cumulé (ligne bleue) sur la période 2026 à 2035 pour une ouverture vaccinale atteinte de 75 % fin 2029. La couleur des projections indique le scénario associé de vaccination de l'enfant (jaune et bleu sans introduction du VPC20 ; violet et vert, avec introduction du VPC20). Couverture vaccinale atteinte de 75 % fin 2029. La couleur des projections indique le scénario associé de vaccination de l'enfant (jaune et bleu sans introduction du VPC20 ; violet et vert, avec introduction du VPC20). Couverture vaccinale atteinte de 75 % fin 2029. La couleur des projections indique le scénario associé de vaccination de l'enfant (jaune et bleu sans introduction du VPC20 ; violet et vert, avec introduction du VPC20).

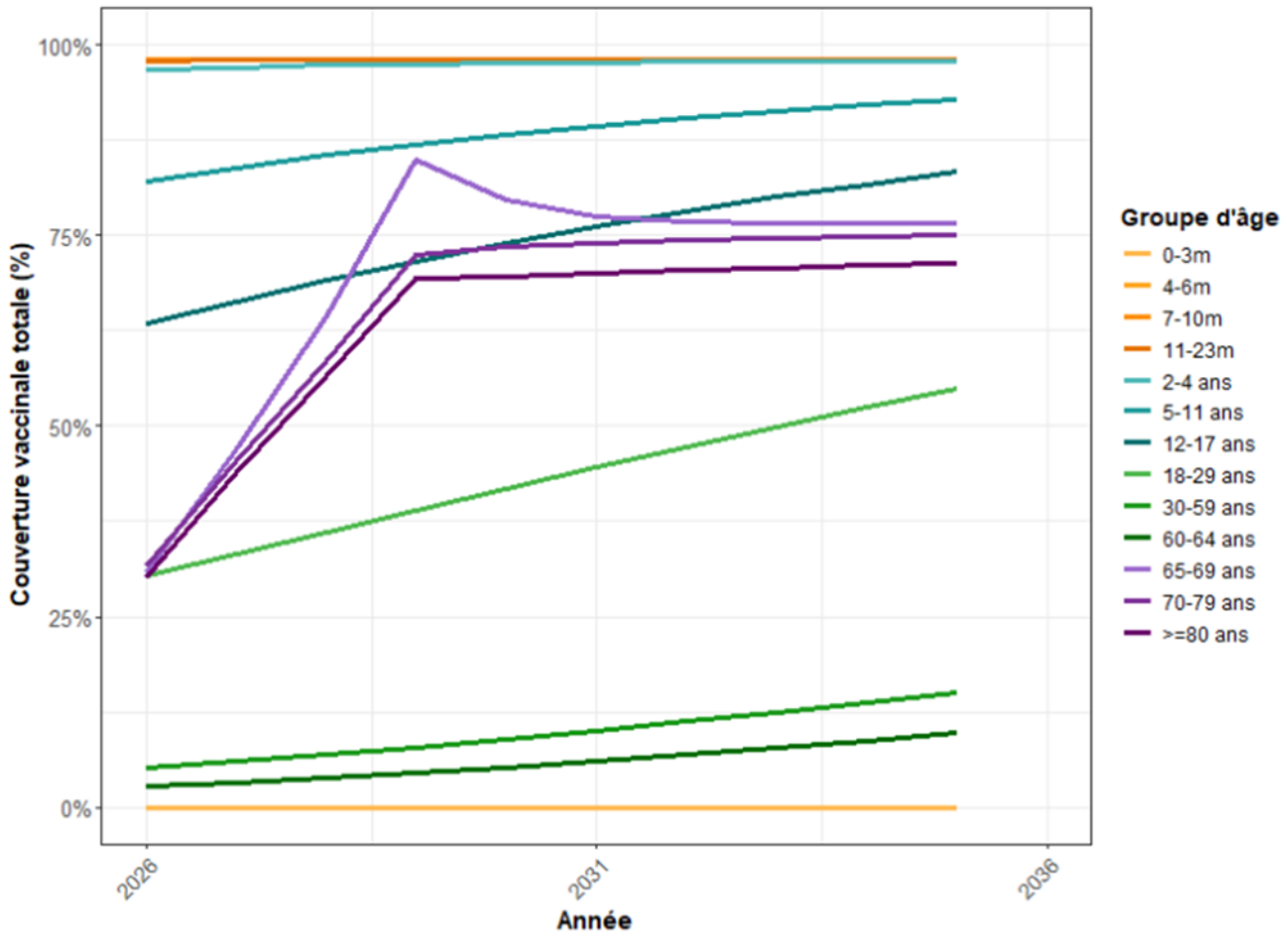


Figure 34. Evolution de la couverture vaccinale dans la population française.

Evolution de la couverture vaccinale par année, selon différents groupes d'âge sur la période 2026 à 2035 pour une couverture vaccinale atteinte de 75 % chez les >65 ans fin 2029.

Annexe 18. Exploration de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministes pour l'analyse coût-utilité

Cinq séries d'analyses de sensibilité déterministes sur les hypothèses de modélisation ont été réalisées, en distinguant les hypothèses économiques et les hypothèses épidémiologiques :

- Etude de l'impact du coût d'hospitalisation lié aux IIP et du coût des soins associés aux séquelles, en utilisant des estimations alternatives issues de la littérature (Tableau 77) ;
- Etude de l'impact d'un taux d'actualisation à 0 % ou à 4,5 % (au lieu de 2,5 %) et de l'impact d'une réduction du prix unitaire du VPC20 à 47,55 € par dose ou 37,55 € par dose (au lieu de 57,55 €), soit une réduction de 10 € ou 20 € par dose (Tableau 78) ;
- Etude de l'impact des hypothèses épidémiologiques sur les résultats économiques, en regardant des horizons temporels alternatifs (3, 7 ou 10 années au lieu de 5) et des hypothèses alternatifs sur l'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte (en analyse principale : croissance de 15 % par an sur 3 ans pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028 ; en analyses de sensibilité : stabilité à 30 %, croissance de 10 % par an sur trois ans pour atteindre 60 % à la fin de l'année 2028 ; croissance de 20 % par an pendant trois ans pour atteindre une couverture vaccinale de 90 % à la fin de l'année 2028) (Tableau 79) ;
- Etude de l'impact d'une analyse de sensibilité en univarié, de faire varier un paramètre économique à la fois autour de sa valeur centrale, les autres paramètres étant maintenus constants, afin d'identifier les paramètres économiques exerçant l'influence la plus marquée sur les résultats (Figure 35, Figure 36 et Figure 37) ;
- Etude de l'impact de variations complémentaires (+20 %, -20 %) sur les paramètres économiques identifiés comme les plus influents à partir de l'analyse de sensibilité en univarié (Figure 38).

Les trois premières analyses sont présentées en format de tableau présentant le scénario de référence épidémiologique (statu quo) ainsi que les scénarios non-dominés et donc retenus dans l'analyse à la frontière d'efficience ; les scénarios dominés sont retirés. La quatrième est présentée en format de figure en tornade. La cinquième est présenté en format de courbe d'acceptabilité coût-utilité.

Le Tableau 77 présente la première série d'analyses de sensibilité déterministe considérant une estimation alternative des coûts d'hospitalisations liées aux IIP et une estimation alternative des coûts des soins associés aux séquelles (cf. Tableau 3). Les résultats de cette première série d'analyses de sensibilité sont similaires à l'analyse principale. Les scénarios identifiés comme efficients comportent toujours le passage complet au VPC21 chez l'adulte. Concernant la vaccination de l'enfant, les scénarios efficients comportent : le VPC15 à 100 % (scénario S1c) ou le VPC15 50% / VPC20 50 % (scénario S2c).

Tableau 77. Rapport coût-utilité à 5 ans des différents scénarios de vaccination à travers deux analyses de sensibilité sur les paramètres de coût d'hospitalisation et de coût des séquelles.

Coût hospitalisation	Coût séquelle	Label scénario	Scénario Enfant	Scénario Adulte	QALY perdues	Coûts (M€)	Δ QALY	Δ Coûts (M€)	RDCR

Pfizer (base)	Pour 5 ans (base)	S0a	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 50% et VPC21 50%	54 411	1 509			Référence épidémiologique
Pfizer (base)	Pour 5 ans (base)	S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	51 781	1 486	2 630	-22	Dominant
Pfizer (base)	Pour 5 ans (base)	S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	50 936	1 610	845	123	145 979
Pfizer (base)	À vie	S0a	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 50% et VPC21 50%	54 411	1 909			Référence épidémiologique
Pfizer (base)	À vie	S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	51 781	1 874	2 630	-35	Dominant
Pfizer (base)	À vie	S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	50 936	1 937	845	113	133 637
INSEE	Pour 5 ans (base)	S0a	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 50% et VPC21 50%	54 411	1 461			Référence épidémiologique

INSEE	Pour 5 ans (base)	S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	51 781	1 829	2 630	-33	Dominant
INSEE	Pour 5 ans (base)	S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	50 936	1 943	845	114	134 393
INSEE	À vie	S0a	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 50% et VPC21 50%	54 411	1 862			Référence épidémiolo-gique
INSEE	À vie	S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	51 781	1 829	2 630	-33	Dominant
INSEE	À vie	S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	50 936	1 943	845	114	134 393

Le RDCR représente le coût incrémental par QALY gagné par rapport au dernier scénario non-dominé. Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale de 15 % par an chez l'adulte pendant trois ans, pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

Le Tableau 78 présente la deuxième série d'analyses de sensibilité déterministe permettant d'étudier l'impact des hypothèses de taux d'actualisation et de coût du vaccin VPC20 sur les conclusions de l'analyse coût-utilité. L'hypothèse d'actualisation a un impact sur les résultats, en raison principalement de son influence sur l'estimation des bénéfices (AV et QALY), qui vont être davantage valorisés, ou moins valorisés, dans l'analyse à 4,5%.

L'absence d'actualisation (0 %), pour le coût du vaccin VPC20 de 57.55€ (base) :

- diminue de manière substantielle le RDCR du passage partiel au VPC20 chez l'enfant (scénario S2c) à 70 076 €/QALY ;

- repositionne le scénario S3c (passage complet au VPC20 chez l'enfant) sur la frontière d'efficience, mais avec un RDCR très élevé : 1,7 millions €/QALY.

Un taux d'actualisation plus élevé (4,5 %), pour le coût du vaccin VPC20 de 57.55 € (base) :

- ne modifie pas les scénarios se situant sur la frontière d'efficience ;
- augmente de manière substantielle le RDCR du passage partiel au VPC20 chez l'enfant (scénario S2c) à 240 043 €/QALY.

L'hypothèse du coût unitaire par dose du VP20 a aussi un fort impact sur les résultats, changeant l'ordre des scénarios pour différentes réductions du coût.

Pour un taux d'actualisation de 2.5% (base), une diminution de 10 € du coût :

- positionne le scénario S1a comme référence économique et le scénario S1b sur la frontière d'efficience ;
- repositionne le scénario S1c sur la frontière d'efficience avec un RDCR de 11 946 €/QALY par rapport au S1b ; et le scénario S2c avec un RDCR de 73 409 €/QALY par rapport au S1c.

Pour un taux d'actualisation de 2.5% (base), une diminution de 20 € du coût :

- positionne tous les scénarios S3 (VPC20 à 100% chez l'enfant) sur la frontière d'efficience ;
- retire tous les scénarios S1 (VPC15 à 100 % chez l'enfant) ;
- identifie le scénario S3a comme référence économique, avec un RDCR de 18 063 €/QALY pour le scénario S3b par rapport au S3a, un RDCR de 21 439 €/QALY pour le scénario S3c par rapport au S3b, et un RDCR de 123 278 €/QALY pour le scénario S2c par rapport au S3c.

Tableau 78. Rapport coût-utilité à 5 ans des différents scénarios de vaccination à travers deux analyses de sensibilité sur les paramètres du taux d'actualisation et du prix unitaire par dose du vaccin VPC20.

Taux actualisation	Prix VPC 20	Label scénario	Scénario Enfant	Scénario Adulte	QALY perdues	Coûts (M€)	Δ QALY	Δ Coûts (M€)	RDCR
2,5% (base)	VPC 20 37,55 €	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	54 411	1 422			Référence épidémiologique
		S3a	VPC20 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	54 375	1 413	37	9	Référence économique
		S3b	VPC20 100%	VPC20 25%/VPC21 75%	52 578	1 445	1 796	32	18 063
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	51 003	1 479	1 576	34	21 439

		S2c	VPC15 50%/VPC20 50%	VPC21 100%	50 936	1 487	66	8	123 278
	VPC 20 47,55 €	S0a	VPC13 25% et VPC15 75%	VPC20 50% et VPC21 50%	54 411	1 465			Référence épidémiologique
		S1a	VPC15 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	54 373	1 459	38	-6	Dominant
		S1b	VPC15 100%	VPC20 25%/VPC21 75%	52 980	1 472	1 393	13	9 430
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	51 781	1 486	1 199	14	11 946
		S2c	VPC15 50%/VPC20 50%	VPC21 100 %	50 936	1 548	845	62	73 409
	VPC 20 57,55€ (base)	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	54 411	1 509			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100 %	51 781	1 486	2 630	-22	Dominant
		S2c	VPC15 50%/VPC20 50%	VPC21 100 %	50 936	1 610	845	123	145 979
0%	VPC 20 37,55 €	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	87 122	1 521			Référence épidémiologique
		S3a	VPC20 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	86 224	1 513	898	-9	Dominant

		S3b	VPC20 100%	VPC20 25%/VPC21 75%	83 769	1 546	2 454	34	13 749
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	81 614	1 582	2 155	35	16 349
	VPC 20 47,55 €	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	87 122	1 567			Référence épidémiologique
		S1a	VPC15 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	87 043	1 561	79	-6	Dominant
		S1b	VPC15 100%	VPC20 25%/VPC21 75%	85 181	1 574	1 862	13	7 238
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100 %	83 581	1 589	1 600	15	9 253
		S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	81 687	1 656	1 895	67	35 202
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	81 614	1 714	73	58	797 738
	VPC 20 57,55 € (base)	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	87 122	1 613			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	83 581	1 589	3 541	-24	Dominant
		S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	81 687	1 722	1 895	133	700 76
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	81 614	1 846	73	124	1 707 417
4,5%	VPC 20 37,55 €	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	40 673	1 350			Référence épidémiologique

		S3a	VPC20 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	40 866	1 340	-193	-9	Dominant
		S1a	VPC15 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	40 647	1 344	218	3	14 866
		S3b	VPC20 100%	VPC20 25%/VPC21 75%	39 417	1 372	1 230	28	22 923
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	38 146	1 405	1 271	33	25 709
		S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	38 047	1 413	99	8	82 936
	VPC 20 47,55 €	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	40 673	1 391			Référence épidémiolo-gique
		S1a	VPC15 100%	VPC20 50%/VPC21 50%	40 647	1 385	26	-6	Dominant
		S1b	VPC15 10 0%	VPC20 25%/VPC21 75%	39 511	1 398	1 136	13	11 320
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	38 532	1 412	979	14	14 242
		S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	38 047	1 471	485	59	120 813
	VPC 20 57,55 € (base)	S0a	VPC13 25%/ VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	40 673	1 433			Référence épidémiolog ique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	38 532	1 412	2 141	-21	Dominant

		S2c	VPC15 50% et VPC20 50%	VPC21 100%	38 047	1 528	485	116	240 043

Le RDCR représente le coût incrémental par QALY gagné par rapport au dernier scénario non-dominé. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale de 15 % par an chez l'adulte pendant trois ans, pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

La troisième série d'analyses de sensibilité a été effectuée pour étudier l'impact des hypothèses épidémiologiques sur les conclusions de coût-utilité (Tableau 79).

Dans ces analyses de sensibilité, quelle que soit l'hypothèse testée, les scénarios identifiés comme efficients comportent toujours le passage complet au VPC21 chez l'adulte. Concernant la vaccination de l'enfant, les scénarios efficients sont : uniquement le scénario S1c (VPC15 à 100 %) à un horizon temporel de 10 ans ; les scénarios S1c et S2c (VPC15 50% / VPC20 50 %) à un horizon de 5 ou 7 ans ; et les scénarios S1c, S2c et S3c (VPC20 à 100 %) à un horizon de 3 ans.

Les différentes hypothèses de couverture vaccinale – qui s'appliquent de manière identique dans la population, quel que soit le vaccin administré – n'ont pas d'impact sur le classement des scénarios.

Ces résultats suggèrent que l'intérêt économique du passage au VPC20 chez l'enfant, que ce soit en partiel ou complet, est très sensible à l'incertitude épidémiologique associée aux dynamiques de remplacement des sérotypes (qui dépendent des hypothèses de transmission et d'invasivité associés aux différents sérotypes, cf résultats du modèle épidémiologique). Le passage complet au VPC20 chez l'enfant pourrait être économiquement pertinent uniquement sur 3 ans et pour un RDCR nettement plus élevé.

Tableau 79. Rapport coût-utilité des différents scénarios vaccinaux à travers deux analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle épidémiologique.

Horizon temporel	CV	Label scénario	Scénario Enfant	Scénario Adulte	QALY perdues	Coûts (M€)	Δ QALY	Δ Coûts (M€)	RDCR
3 ans	CV0	S0a	VPC13 25%/VPC15 75%	VPC20 50%/ VPC21 50%	38 975	561			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	38 779	554	196	-7	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	38 245	628	534	74	138 981
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	37 995	691	251	63	249 425
	CV01	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	36 597	897			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	35 751	886	845	-11	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	35 259	960	492	74	151 306
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	35 018	1 023	241	63	259 088
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	34 986	1 148			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	33 754	1 135	1 232	-13	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	33 288	1 210	466	75	160 109
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	33 051	1 272	237	63	264 366
	CV02	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	33 265	1 401			Référence épidémiologique

		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	31 667	1 385	1 599	-16	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	31 227	1 460	440	75	169 854
		S3c	VPC20 100%	VPC21 100%	30 995	1 522	232	63	269 970
5 ans (base)	CV0	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	63 149	916			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	62 693	907	456	-8	Référence éco
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	61 665	1 030	1 028	122	119 192
	CV01	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	57 826	1 264			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	55 949	1 247	1 876	-17	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	55 043	1 370	906	123	135 790
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	54 411	1 509			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	51 781	1 468	2 630	-22	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	50 936	1 610	845	123	145 979
	CV02	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	51 092	1 766			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	47 846	1 739	3 246	-26	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	47 050	1 863	796	123	155 111

7 ans	CV0	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	86 153	1 255			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	85 368	1 245	786	-10	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	84 574	1 418	794	174	218 594
	CV01	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	77 949	1 617			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	75 040	1 593	2 909	-24	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	74 336	1 767	704	174	246 573
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	72 911	1 864			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	68 937	1 834	3 973	-31	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	68 251	2 007	686	173	252 624
	CV02	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	68 063	2 130			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	62 548	2 093	4 819	-36	Référence économique
		S2c	VPC15 50% / VPC20 50%	VPC21 100%	62 548	2 266	697	173	248 136
10 ans	CV0	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	118 546	1 735			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	117 152	1 721	1 393	-14	Référence économique

	CV01	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	106 079	2 113			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	101 610	2 080	4 468	-33	Référence économique
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	98 774	2 367			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	92 822	2 324	5 952	-43	Référence économique
	CV02	S0a	VPC13 25% / VPC15 75%	VPC20 50% / VPC21 50%	91 788	2 640			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100%	VPC21 100%	84 669	2 589	7 119	-51	Référence économique

Le RDCR représente le coût incrémental par QALY gagné par rapport au dernier scénario non-dominé. Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. Les scénarios de couverture vaccinale évalués chez l'adulte correspondent à une augmentation de 0 % par an (CV0), de 10 % par an (CV01), de 15 % par an (CV015 ; l'hypothèse de base) ou de 20 % par an (CV02) pendant les 3 prochaines années.

La quatrième série d'analyses de sensibilité est constituée d'une analyse de sensibilité univariée sur le coût total (Figure 35), le nombre de QALY perdus (Figure 36) et le nombre de décès (Figure 37).

L'analyse de sensibilité univariée sur le coût total (Figure 35) indique que le coût de la visite médicale est le paramètre le plus influent, quel que soit le scénario de vaccination. Cette influence se traduit par une variation du coût total d'environ +/- 47 millions d'euros autour de la moyenne, soit une variation d'environ 3% du coût total (étant donné une variation du paramètre fixée arbitrairement à +/- 20%). Les autres paramètres influents sont le coût de l'hospitalisation associé aux bactériémies et aux méningites, le coût des séquelles ainsi que la probabilité de séquelle après 5 ans. Le coût de la dose n'est pas étudié dans cette analyse, n'étant pas un paramètre dont l'incertitude statistique est prise en compte dans l'analyse principale (analyse probabiliste).

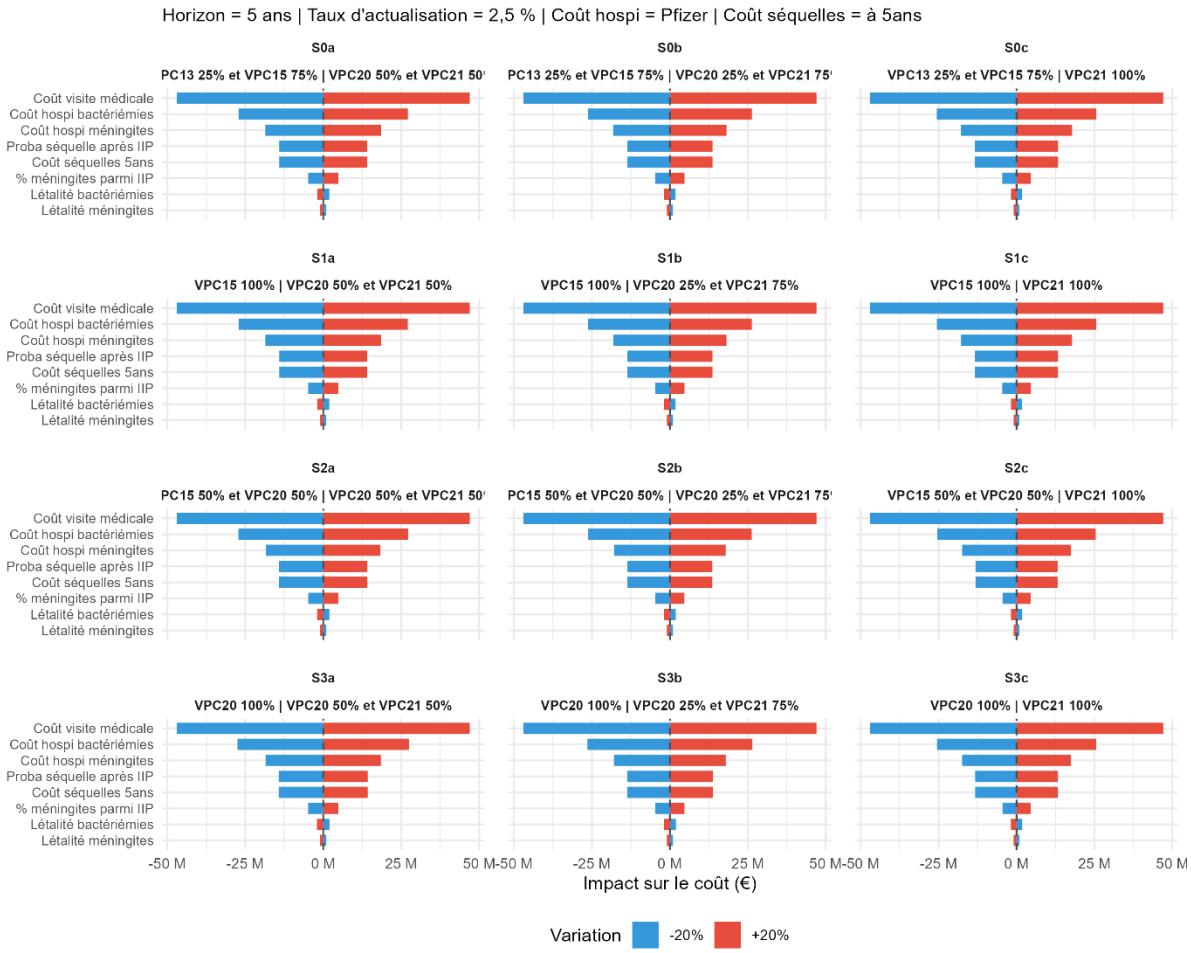


Figure 35. Analyse de sensibilité univariée des paramètres du modèle économique sur le coût total, pour chaque scénario de vaccination.

L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale de 15 % par an chez l'adulte pendant trois ans, pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

L'analyse de sensibilité univariée sur les QALY perdus, présentée dans la Figure 36, indique que la létalité des bactériémies est le paramètre le plus influent, quel que soit le scénario de vaccination. Cette influence se traduit par une variation d'environ +/- 4 000 QALY perdus autour de la moyenne, soit une variation de 7% environ du nombre de QALY perdus au total (étant donné une variation du paramètre fixée arbitrairement à +/- 20%). Les autres paramètres influents sont le décrément utilité des séquelles, la probabilité des séquelles après IIP et la létalité des méningites.

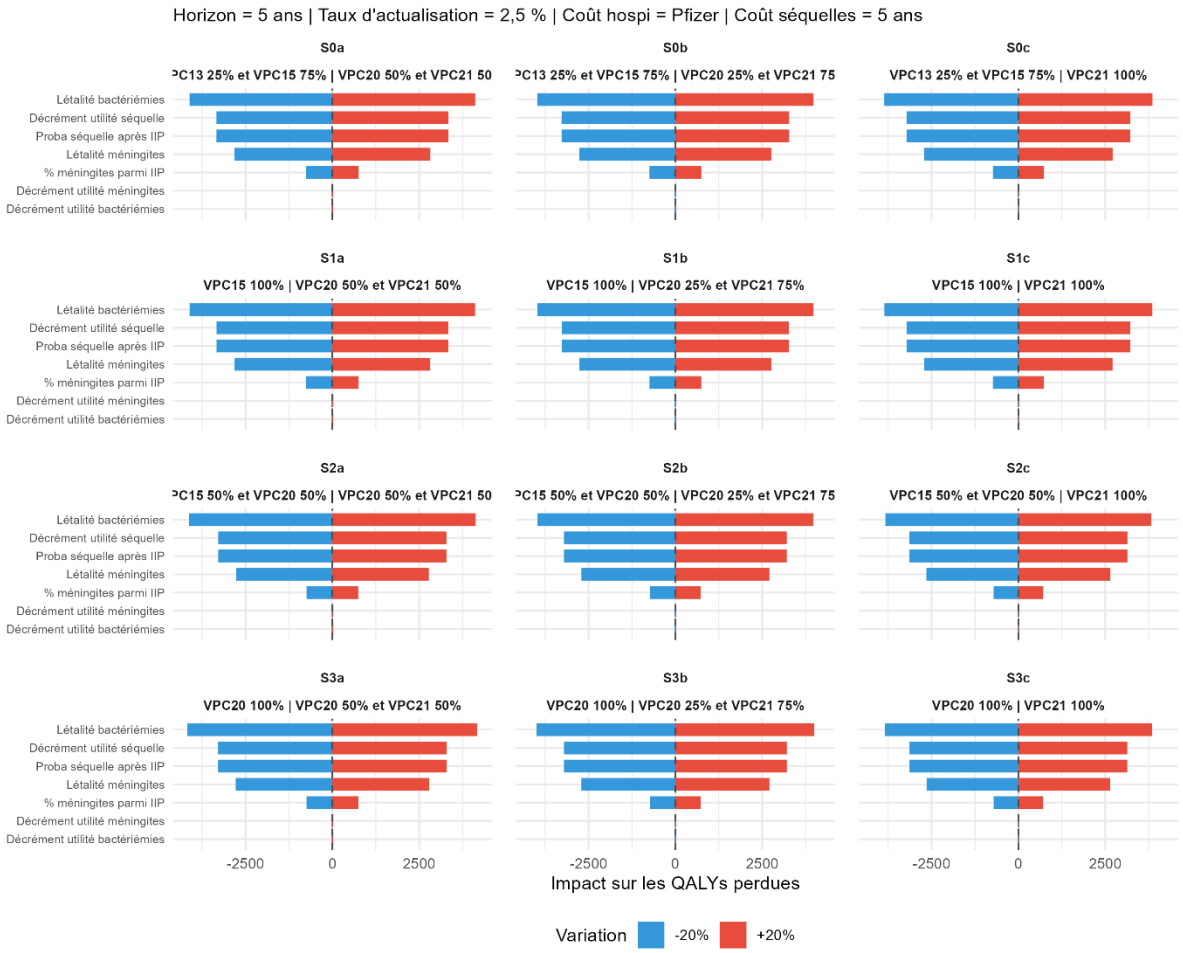


Figure 36. Analyse de sensibilité univariée des paramètres du modèle économique sur les QALY perdues, pour chaque scénario de vaccination.

L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale de 15 % par an chez l'adulte pendant trois ans, pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

L'analyse de sensibilité univariée sur le nombre de décès, présentée dans la Figure 37, montre que la létalité des bactériémies est le paramètre les plus influent, quel que soit le scénario de vaccination. Cette influence se traduit par une variation d'environ +/- 350 décès autour de la moyenne, soit une variation d'environ 15% du nombre de décès total (étant donné une variation du paramètre fixée arbitrairement à +/- 20%). Les autres paramètres influents sont la létalité méningites et le pourcentage de méningites parmi les IIP.

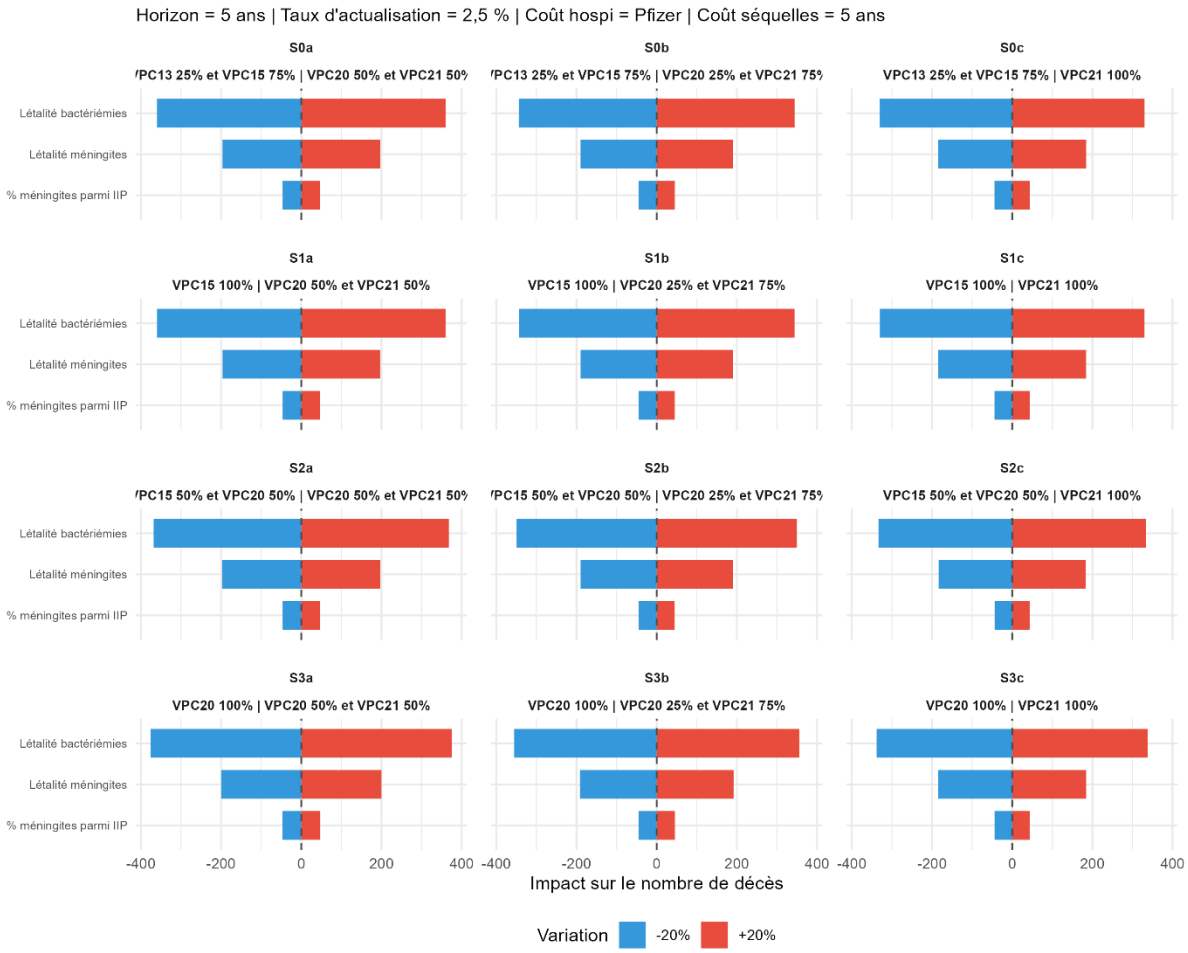


Figure 37. Analyse de sensibilité univariée des paramètres du modèle économique sur le nombre de décès, pour chaque scénario de vaccination.

L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale de 15 % par an chez l'adulte pendant trois ans, pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

Dans la cinquième série d'analyses de sensibilité, présentée dans la Figure 38, la courbe d'acceptabilité coût-utilité est étudiée pour différentes valeurs des paramètres identifiés comme les plus influents à partir des analyses de sensibilité en univarié. Ces dernières ont permis d'identifier le coût de la visite médicale comme le paramètre le plus influent sur le coût total et la létalité des bactériémies comme le paramètre le plus influent sur les QALY perdus et le nombre de décès. Dans ces nouvelles courbes d'acceptabilité coût-utilité, chaque paramètre relevé comme influent est fixé à +20 % ou -20 % de sa valeur moyenne tandis que tous les autres paramètres sont tirés dans leur distribution (Figure 35).

Cette analyse n'a très peu d'impact sur les courbes d'acceptabilité. Le coût de la visite médicale n'influence pas les courbes, car ce coût est le même pour tous les scénarios. Il n'y a donc pas de variation par rapport aux simulations avec la valeur de base pour ce paramètre. Concernant la létalité des bactériémies, pour une même disposition à payer, une augmentation de 20% de ce paramètre augmente très légèrement la probabilité d'être coût efficace pour les scénarios de l'enfant avec du VPC20.

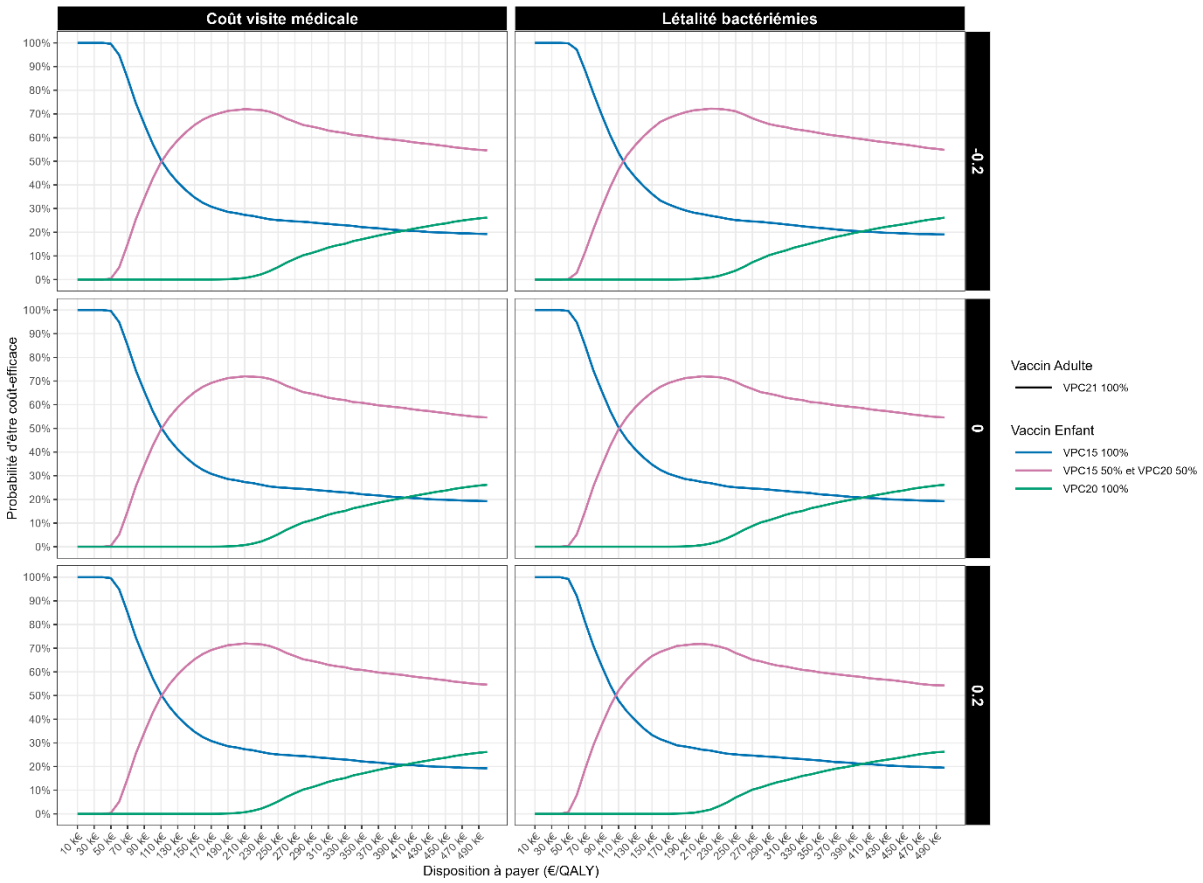


Figure 38. Analyse de sensibilité de la courbe d'acceptabilité coût utilité suivant le seuil de disposition à payer, pour différentes valeurs des paramètres les plus influents.

Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028. Seuls les scénarios optimaux dans au moins une simulation sont représentés. Dans le premier rang, la valeur du paramètre influent est augmentée par 20 % ; le deuxième rang représente l'analyse principale (les figures à gauche et à droite sont identiques) ; et dans le troisième rang, la valeur du paramètre influent est baissée par 20 %.

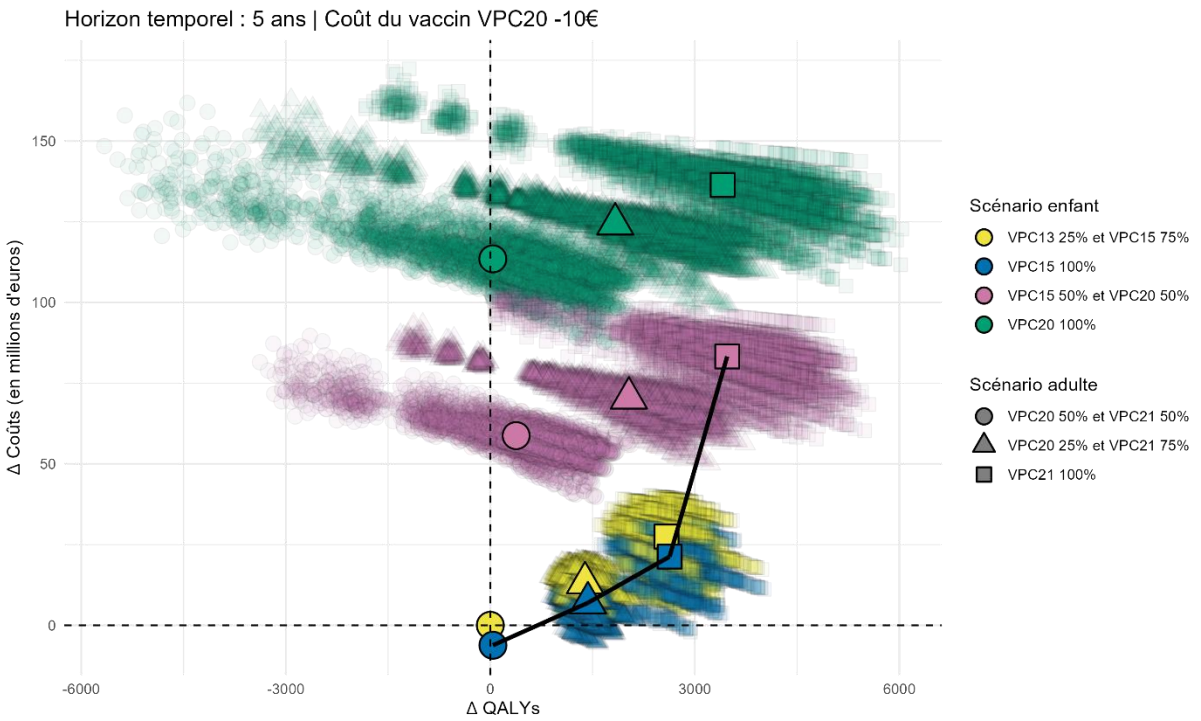


Figure 39. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse de sensibilité supposant une réduction du prix unitaire du VPC20 de 10 euros par dose. Les Δ QALY et les Δ coûts sont calculés par rapport au scénario de référence (S0a).

Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028.

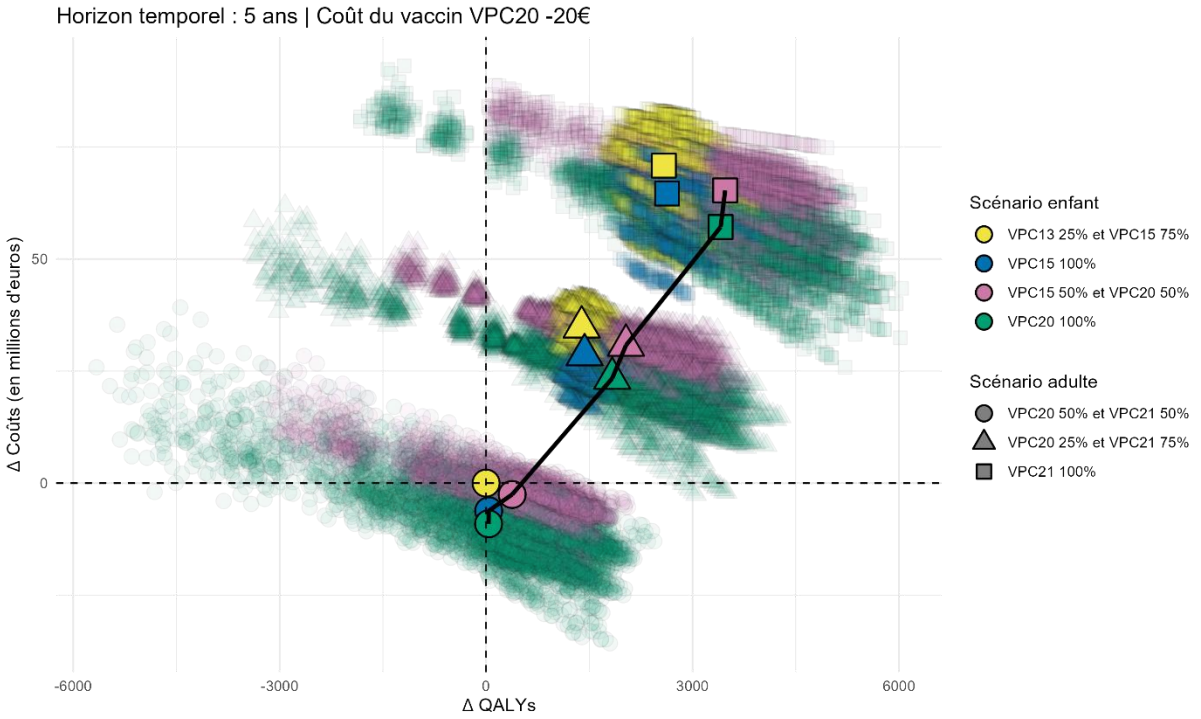


Figure 40. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse de sensibilité supposant une réduction du prix unitaire du VPC20 de 20 euros par dose. Les Δ QALY et les Δ coûts sont calculés par rapport au scénario de référence (S0a).

Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028.

Annexe 19. Données, sources et méthodes de l'analyse de sensibilité probabiliste

Coûts des hospitalisations

Estimation de la variance des coûts d'hospitalisation

En l'absence de données sur la dispersion des coûts par classe d'âge dans la littérature, une approche indirecte a été retenue afin d'estimer les écarts-types nécessaires à la réalisation de l'analyse de sensibilité probabiliste (PSA).

Les données disponibles sont les suivantes :

- Sabra *et al.,* 2024 (20) fournit les coûts moyens globaux (toutes classes d'âge confondues) et les écarts-types correspondants ;
- Perdrizet *et al.*, 2025 (222) (les données des tranches d'âge de 0-17 ans proviennent de l'étude de Pfizer (PHEBUS) et les 18 ans et + de l'étude de Sabra et al., 2024) fournit les coûts moyens stratifiés par classe d'âge, mais sans information sur leur dispersion.

Dans ce contexte, les écarts-types par classe d'âge ont été estimés en supposant que la variabilité relative des coûts (coefficient de variation) est constante entre les différentes classes d'âge.

Calcul des coefficients de variation (CV)

À partir des données globales issues de Sabra *et al.,* 2024 (20), les coefficients de variation ont été calculés comme suit :

Méningite

- Coût moyen global : 16 770,9 €
- Écart-type global : 12 935,3 €

$$CV_{méningite} = \frac{12\,935{,}3}{16\,770{,}9} = 0{,}7713$$

Bactériémie

- Coût moyen global : 12 190,2 €
- Écart-type global : 9 251,0 €

$$CV_{bactériémie} = \frac{9\,251{,}0}{12\,190{,}2} = 0{,}7589$$

Estimation des écarts-types par classe d'âge

Ces coefficients de variation ont ensuite été appliqués aux coûts moyens par âge issus de Perdrizet *et al.*, 2025 (222) selon la relation :

$$SD_{âge} = CV \times Mean_{âge}$$

Méningite

Tableau 80. Coût moyen des cas de méningite.

Classe d'âge	Coût moyen (€) 2019	CV	Ecart-type
18 à 49 ans	17 114,85	0,7713	13 200,68
50 à 64 ans	19 549,80	0,7713	15 078,76
≥ 65 ans	17 904,09	0,7713	13 809,42

Bactériémie

Tableau 81. Coût moyen d'une bactériémie.

Classe d'âge	Coût moyen (€) 2019	CV	Ecart-type
18 à 49 ans	13 402,49	0,7589	10 171,14
50 à 64 ans	13 773,72	0,7589	10 452,87
≥ 65 ans	11 676,88	0,7589	8 861,58

La même démarche a été appliquée aux autres tranches d'âge à partir des données issues de l'article de Pfizer PHEBUS.

Comme on ne dispose pas de SD pédiatriques publiés, la solution la plus cohérente est d'utiliser les CV globaux issus de Sabra et al., 2024 (20) : méningite : CV = 0,7713 et bactériémie : CV = 0,7589. Cela revient à supposer une dispersion relative comparable des coûts hospitaliers.

Limites : Les écarts-types obtenus ne sont pas directement observés, mais reconstruits à partir de données agrégées. Ils reposent sur l'hypothèse d'une variabilité relative constante selon l'âge, faute de données spécifiques. Ils permettent néanmoins de caractériser l'incertitude paramétrique dans le cadre de la PSA, conformément à une approche pragmatique lorsque les données sont incomplètes.

Coût des consultations

Les coûts de consultation médicale étant issus de tarifs conventionnels nationaux faiblement variables, une distribution Gamma avec une faible variabilité relative (coefficient de variation de 5 %) a été retenue pour l'analyse de sensibilité probabiliste.

Voici les données relatives aux coûts des consultations médicales :

Tableau 82. Coûts des consultations médicales.

Spécialité	Tarif consultation (€)	Dépassements d'honoraires (€)	Coût d'administration (€)
Médecin généraliste	26,50 €	0,35 €	26,85€
Pédiatre	32,00 €	8,20 €	40,02 €

Coût annuel des séquelles

Dans l'étude de Weil-Olivier *et al.*, 2021 (21), les coûts bruts des cas avec séquelles surestiment probablement le coût attribuable à l'infection, puisqu'une partie des consommations de soins existe aussi chez les témoins.

Le tableau 5 de l'étude de Weil-Olivier *et al.*, 2022 (223) donne la fréquence des séquelles chez les cas et chez les contrôles et la figure 2 présente les coûts moyens selon le nombre de séquelles. On calcule une correction attribuable simplifiée :

Tableau 83. La fréquence des séquelles chez les cas et chez les contrôles.

Nombre de séquelles	Cas	Contrôles

≥ 1 séquelle	25,4 %	6,5 %

Fraction attribuable :

$$FA = \frac{25{,}4 - 6{,}5}{25{,}4}$$

$$FA \approx 74{,}4\%$$

Application aux coûts

Tableau 84. Coût annuel des séquelles.

Type	Coût annuel (€) 2025
1 séquelle	5 096 €
Multiples	8 263 €

Coût attribuable = coût observé x 0,744 :

– 1 séquelle : 3 791 €
– Séquelles multiples : 6 148 €

Le coût des séquelles considéré dans la modélisation correspond à la moyenne des coûts associés aux séquelles simples et multiples. Pour la PSA, cette approche a été appliquée aux coûts ajustés par la fraction attribuable (FA) :

Coût moyen des séquelles :

$$CM = \frac{3\,791 + 6\,148}{2} = 4\,969\ €$$

Cette façon de faire n'est pas parfaite méthodologiquement surtout que les coûts des contrôles ne sont pas stratifiés selon le nombre de séquelles ni le type de séquelles. On applique une fraction attribuable globale et non un vrai surcoût net. Cette approche est plus défendable que d'utiliser directement les coûts bruts.

Contrairement aux coûts des consultations, l'incertitude entourant les coûts des séquelles est plus importante, compte tenu de l'hétérogénéité des profils de séquelles, des variations inter patients et des limites méthodologiques des données disponibles.

Une variabilité relative de 50 % autour du coût moyen (CV = 50 %) paraît défendable pour la PSA.

– Estimation de l'écart-type : SD = 4 969×0,5 = 2 484,5 €

Décréments d'utilité

Une nouvelle référence identifiée dans la littérature (224) a été mobilisée pour alimenter la PSA concernant les désutilités liées aux IIP et aux séquelles.

Désutilité séquelles

Le décrément unique retenu dans le modèle (0,139) est une valeur moyenne reflétant un mélange de séquelles de sévérité variable indépendamment de l'âge (enfants et adultes). En l'absence d'information sur sa variance, l'incertitude a été extrapolée à partir de la variabilité observée dans la littérature pour des états de séquelles post-méningite, telle que rapportée par Huang *et al.*, 2026 (224),

qui distingue plusieurs profils (déficits neurologiques, perte auditive, séquelles non spécifiées) avec des niveaux de variance hétérogènes.

Les données de l'étude Weil-Olivier *et al.*, 2022 (223) ont été utilisées pour disposer d'une estimation du pourcentage des patients présentant les séquelles hearing loss versus neurological disorders versus autres séquelles. Les 8 classes d'âge ont été regroupées en deux : les <20 ans (enfants) et les adultes (20 ans+).

Tableau 85. Regroupement des séquelles en trois catégories, ainsi que des classes d'âge en deux catégories, à partir de l'étude de Weil-Olivier *et al.*, 2022 (223).

Catégorie de séquelles	< 20 ans	≥ 20 ans	Part relative < 20 ans	Part relative ≥ 20 ans
Hearing loss	50	119	13,1 %	13,4 %
Neurological deficits	183	459	47,8 %	51,6 %
Other sequelae	150	311	39,2 %	34,9 %
Total occurrences de séquelles	383	889	100 %	100 %

Pour chacune de ces catégories, on associe un décrément d'utilité moyen issu de Huang *et al.*, 2026 (224) afin de reconstruire le décrément global pondéré.

Tableau 86. Décrément d'utilité moyen par séquelle

Catégorie	Séquelles incluses	Décrément moyen retenu
Hearing loss	unilateral + bilateral + cochlear implant	0,30
Neurological deficits	epilepsy + severe neurological + motor + speech + blindness	0,35
Other sequelae	anxiety + depression + skin scarring + amputation + renal disease	0,20

Ces valeurs sont cohérentes avec les ordres de grandeur observés dans Huang *et al.*, 2026 (224) : hearing loss : 0,10 à 0,45 ; neurological deficits : 0,17 à 0,74 ; autres séquelles : valeurs généralement plus faibles ou intermédiaires.

Calcul du décrément global (enfants <20 ans)

Tableau 87. Le poids de certaines séquelles dans l'estimation du décrément de l'utilité liée aux séquelles chez les enfants.

Catégorie	Poids
Hearing loss	13,1 %
Neurological deficits	47,8 %
Other sequelae	39,2 %

Décréments enfants = (0,131×0,30) + (0,478×0,35) + (0,392×0,20) = 0, 284

Calcul du décrément global adultes (20+ ans)

Tableau 88. Le poids de certaines séquelles dans l'estimation du décrément de l'utilité liée aux séquelles chez les adultes.

Catégorie	Poids
Hearing loss	13,4 %
Neurological deficits	51,6 %
Other sequelae	34,9 %

Décréments adultes = (0,134×0,30) +(0,516×0,35) +(0,349×0,20) = 0,291

Les décréments reconstruits sont plus élevés que celui utilisé initialement dans le modèle (0,139).

– Estimation du SD : compte tenu des SE très variables observés dans Huang *et al.*, 2026 (224), de l'hétérogénéité des séquelles, des multiples séquelles possibles, un CV de 25% reste très cohérent ;
– μ =0,29 / σ =0,29×0,25 = 0,0725

En appliquant la moyenne (μ) et l'écart-type (σ) estimés aux formules de paramétrisation de la loi Beta, les paramètres obtenus sont : α =11,1 et β = 27,2 :

– Distribution PSA : Beta (α =11,1 ; β = 27,2)

Désutilité IIP

Dans Huang *et al.*, 2026 (224), les valeurs rapportées sont des QALY décréments par épisode (souvent utilisés comme "désutilité épisode" en modélisation) avec IC95 %, ce qui permet d'en déduire une SE pour la PSA via : SE $\approx (U - L)/(2 \times 1{,}96)$.

où :

– U correspond à la borne supérieure de l'IC95 % ;
– L correspond à la borne inférieure de l'IC95 %.

Tableau 89. Moyenne QALY décrément

Tranche d'âge	Type d'IIP	Moyenne (QALY décrément)	SD
0 à 17 ans	Méningite	0,023	0,00332
0 à 17 ans	Bactériémie	0,010	0,00357
18 ans et plus	Méningite	0,027	0,00459
18 ans et plus	Bactériémie	0,013	0,00689

Des distributions Beta ont ensuote été paramétrées à aprtir des moyennes et écarts-types estimés.

Tableau 90. Moyenne QALY décrément, distributions Beta

Tranche d'âge	Type d'IIP	Distribution Beta
0 à 17 ans	Méningite	Beta(47 ; 1995)
0 à 17 ans	Bactériémie	Beta(8 ; 767)

18 ans et plus	Méningite	Beta(34 ; 1211)
18 ans et plus	Bactériémie	Beta(4 ; 266)

Probabilité de séquelles

Les probabilités de séquelles après une IIP utilisées dans le modèle sont issues de l'étude française de Weil-Olivier *et al.*, 2022 (223) portant sur les séquelles observées après méningites bactériennes invasives. Ces probabilités étaient renseignées par groupe d'âge et appliquées dans le modèle aussi bien aux méningites qu'aux bactériémies, selon l'hypothèse d'une probabilité identique de survenue des séquelles pour ces deux types d'IIP.

Contrairement à plusieurs autres paramètres du modèle, l'étude de Weil-Olivier *et al.* (223) rapportait les effectifs totaux de patients survivants ainsi que le nombre de patients présentant au moins une séquelle par groupe d'âge. Ces données ont permis de paramétrer directement des distributions Beta empiriques pour l'analyse de sensibilité probabiliste. Pour chaque groupe d'âge, les paramètres des distributions ont été calculés selon la formulation classique : $\alpha = x + 1$ et $\beta = n - x + 1$, où x correspond au nombre de patients présentant au moins une séquelle et n au nombre total de survivants observés dans l'étude.

Lorsque les groupes d'âge publiés dans l'étude ne correspondaient pas exactement aux classes d'âge retenues dans le modèle, les effectifs les plus proches disponibles ont été utilisés afin de conserver une cohérence entre les probabilités appliquées dans le modèle et les données observées dans la littérature. Cette approche permet d'intégrer de manière explicite l'incertitude statistique autour des probabilités de séquelles à partir des données empiriques disponibles.

Proportions des méningites

Les proportions de méningites parmi les IIP utilisées dans le modèle sont issues des données du CNRP (2024) (29) et sont renseignées par tranche d'âge. En revanche, les effectifs exacts de cas de méningites et de bactériémies correspondant à chacune de ces classes d'âge n'étaient pas disponibles dans les données publiées. Le rapport du CNRP fournissait uniquement les effectifs agrégés de bactériémies et de méningites pour les populations pédiatriques (0 à 17 ans) et adultes (18 ans et plus).

Afin de paramétrer les distributions probabilistes nécessaires à l'analyse de sensibilité probabiliste, des distributions Beta ont été attribuées aux proportions de méningites. Pour chaque tranche d'âge, le nombre estimé de cas de méningites a été obtenu en appliquant la proportion de méningites observée dans cette tranche à l'effectif total agrégé correspondant (population pédiatrique ou adulte). Ainsi, les proportions spécifiques par âge issues du modèle ont été combinées aux effectifs agrégés observés dans le rapport du CNRP afin d'estimer le nombre de cas de méningites dans chaque groupe d'âge.

Pour les classes pédiatriques, l'effectif total des IIP observé chez les moins de 18 ans a été utilisé :

– n= 348 (92 méningites + 256 bactériémies)

Pour les classes adultes, l'effectif total observé chez les 18 ans et plus a été retenu :

– n =839 (285 méningites + 554 bactériémies)

Les paramètres des distributions Beta ont ensuite été calculés selon la formulation classique :

$$\alpha = x + 1$$
$$\beta = n - x + 1$$

où :

– (x) correspond au nombre estimé de cas de méningites dans la tranche d'âge ;
– (n) correspond au nombre total d'IIP utilisé pour cette tranche d'âge.

Cette approche permet de représenter l'incertitude probabiliste autour des proportions de méningites tout en s'appuyant sur les données observées disponibles dans le rapport du CNRP, malgré l'absence d'effectifs détaillés par tranche d'âge fine.

Létalité

Pour les taux de létalité, les distributions Beta sont adaptées, puisqu'il s'agit de probabilités comprises entre 0 et 1.

Les probabilités de létalité des méningites et des bactériémies utilisées dans le modèle proviennent des données PHEBUS78 pour les populations pédiatriques et de Sabra *et al.*, 2024 (20) pour les populations adultes (reprises à partir des données de Perdrizet *et al.*, 2025 (222)). Les sources mobilisées rapportaient directement les probabilités de létalité par tranche d'âge retenues dans le modèle, mais ne fournissaient pas les effectifs détaillés de décès et de cas correspondants, ni les intervalles de confiance ou écarts-types associés à ces estimations.

En conséquence, il n'est pas possible de reconstruire des distributions Beta empiriques exactes à partir des données publiées. Une approche probabiliste pragmatique a donc été retenue pour l'analyse de sensibilité probabiliste.

Des distributions Beta ont été attribuées aux probabilités de létalité des méningites et des bactériémies par tranche d'âge, en supposant une variabilité relative plausible autour des estimations centrales retenues dans l'analyse principale. Cette approche est fréquemment utilisée en l'absence de données complètes sur la variance des paramètres cliniques issus de la littérature ou de bases médico-administratives.

Compte tenu de l'incertitude plus importante entourant les taux de létalité des formes invasives sévères, notamment chez les adultes âgés, une variabilité relative de l'ordre de 20 % autour des valeurs moyennes retenues dans le modèle apparaît méthodologiquement raisonnable. Les distributions Beta ont ensuite été paramétrées à partir des moyennes et des écarts-types correspondants.

Ce n'est évidemment pas aussi robuste qu'une reconstruction à partir des effectifs bruts, mais cela permet au moins d'intégrer l'incertitude autour de ces paramètres en restant cohérent avec le niveau d'information disponible dans les sources utilisées.

[78] Pfizer data on file. Hospital burden of all-cause otitis, all-cause pneumonia and pneumococcal infections in pediatric population - The PHEBUS Study. France 2019 Claim Database.

Annexe 20. Analyse coût-efficacité des différents scénarios vaccinaux

Résultats de l'analyse coût-efficacité

Les résultats de cette analyse sont similaires à ceux de l'analyse en coût-utilité qui intégrait la dimension de la qualité de vie. L'analyse coût-efficacité ne modifiant que la mesure du bénéfice, les conclusions sur les coûts présentées précédemment sont inchangées.

Les résultats sur l'efficience des scénarios, exprimés en €/AV, sont également similaires à l'analyse coût-utilité. En l'occurrence, l'analyse coût-efficacité ne retient que deux scénarios efficients, tous les deux composés du passage complet au VPC21 chez l'adulte avec soit 100 % de VPC15 chez l'enfant (scénario S1c) soit 50% VPC15 / 50 % VPC20 (scénario S2c) :

- Scénario S1c (référence économique) : par rapport au scénario actuel (S0a), ce scénario conduit à 2 305 AV et à une économie de 22,1 millions d'euros ;
- Scénario S2c : ce scénario conduit à 493 AV à un surcout de 123 millions d'euros, pour un RDCR de 250 277 €/AV, par rapport au scénario S1c. Ce montant est nettement plus élevé que le RDCR estimé dans l'analyse coût-utilité (+71 %), ce qui indique que la vaccination a un impact significatif sur la qualité de vie en plus de l'impact sur l'espérance de vie.

Pour rappel, les répartitions entre les vaccins dans les scénarios évalués sont fixées de manière arbitraire, et aucune donnée ne permet à ce jour d'anticiper la pénétration du VPC20 chez les enfants en conditions réelles d'utilisation dans le cas où ce vaccin serait recommandé. L'hypothèse même d'une coexistence durable de ces deux vaccins en vie réelle peut être remise en question. Si le scénario combinatoire est exclu de l'analyse sur ce critère de plausibilité, le passage complet au VPC20 (scénario S3c) revient sur la frontière d'efficience, avec un RDCR d'environ 636 000 €/AV par rapport au scénario S1c.

Comme dans l'analyse principale, **il convient de rappeler que les coûts supplémentaires associés au passage au VPC20 chez l'enfant proviennent principalement de l'administration de la quatrième dose, non compensée par les réductions observées des coûts liés aux hospitalisations et aux séquelles.**

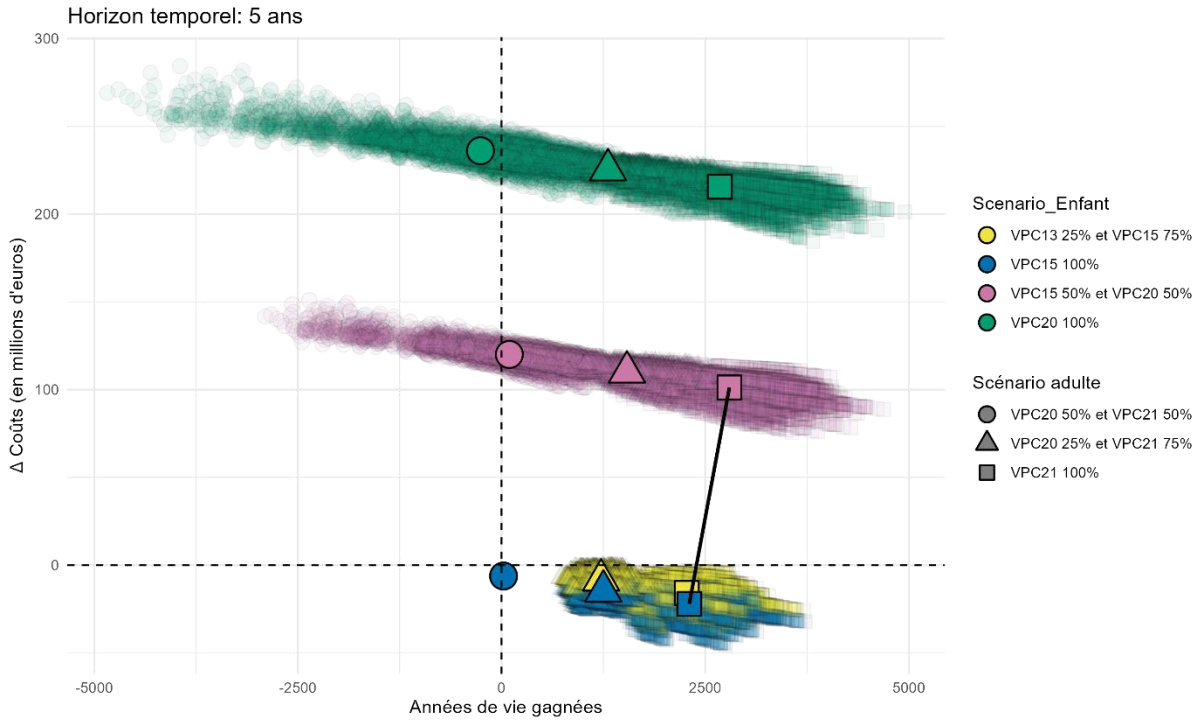


Figure 41. Frontière d'efficience des différents scénarios vaccinaux à 5 ans dans l'analyse secondaire.

Les années de vie gagnées (AV) et Δ coûts sont calculés par rapport au scénario de référence (S0a). Les coûts et les AV futures sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

Exploration de l'incertitude

Les analyses de sensibilité déterministes de l'analyse coût-efficacité confirment globalement la robustesse des résultats de l'analyse principale.

Les analyses portant sur les hypothèses économiques montrent que les conclusions restent peu modifiées lorsque les coûts d'hospitalisation ou des séquelles sont remplacés par des valeurs alternatives. Les scénarios efficients demeurent fondés sur un passage complet au VPC21 chez l'adulte, avec les scénarios S1c (VPC15 à 100 % chez l'enfant) et S2c (VPC15 50 % / VPC20 50 %) sur la frontière d'efficience.

Les analyses sur le taux d'actualisation et le prix du VPC20 mettent en évidence une influence importante de ces paramètres. Si les variations du taux d'actualisation modifient principalement les rapports différentiels coût-résultat sans remettre en cause les conclusions générales, une réduction du prix du VPC20 améliore progressivement le positionnement des stratégies reposant sur ce vaccin. Une diminution de 20 € par dose conduit ainsi à un repositionnement des scénarios S3 (VPC20 à 100 % chez l'enfant) sur la frontière d'efficience.

Les analyses fondées sur les hypothèses épidémiologiques montrent que les résultats sont particulièrement sensibles à l'horizon temporel retenu. À un horizon de 3 ans, les scénarios S1c, S2c et S3c appartiennent à la frontière d'efficience, tandis qu'à 5 et 7 ans seuls les scénarios S1c et S2c demeurent efficients. À un horizon de 10 ans, seul le scénario S1c reste sur la frontière d'efficience. En revanche, les différentes hypothèses d'évolution de la couverture vaccinale chez l'adulte n'ont pas d'impact sur le classement des stratégies.

Des analyses de sensibilité probabilistes ont été conduites pour estimer la probabilité qu'une stratégie soit coût-efficace pour différents niveaux de disposition à payer par AV. Les résultats sont présentés sous la forme de courbes d'acceptabilité coût-efficacité (Tableau 42). Une réduction du prix unitaire du VPC20 ayant été identifié comme très influent sur les résultats dans les analyses de sensibilité déterministes, une courbe d'acceptabilité est présentée pour l'analyse principale ainsi que pour les analyses tenant compte d'une réduction de 10 € ou de 20 € par dose du VPC20.

Les résultats de cette analyse sont cohérents avec ceux de l'analyse coût-utilité, qui intégrait également la qualité de vie. Les courbes d'acceptabilité coût-efficacité montrent que le prix du VPC20 constitue un déterminant majeur des résultats. Une diminution de 10 € par dose améliore sensiblement le positionnement économique des stratégies reposant sur ce vaccin, la stratégie mixte VPC15/VPC20 devenant la plus susceptible d'être coût-efficace à partir d'un seuil de disposition à payer d'environ 90 000 €/AV. Une réduction de 20 € par dose modifie plus profondément les conclusions de l'analyse, la stratégie reposant sur un VPC20 à 100 % chez l'enfant devenant la plus susceptible d'être coût-efficace, quel que soit la disposition à payer considérée. Ces résultats soulignent la forte sensibilité des conclusions économiques au prix du VPC20.

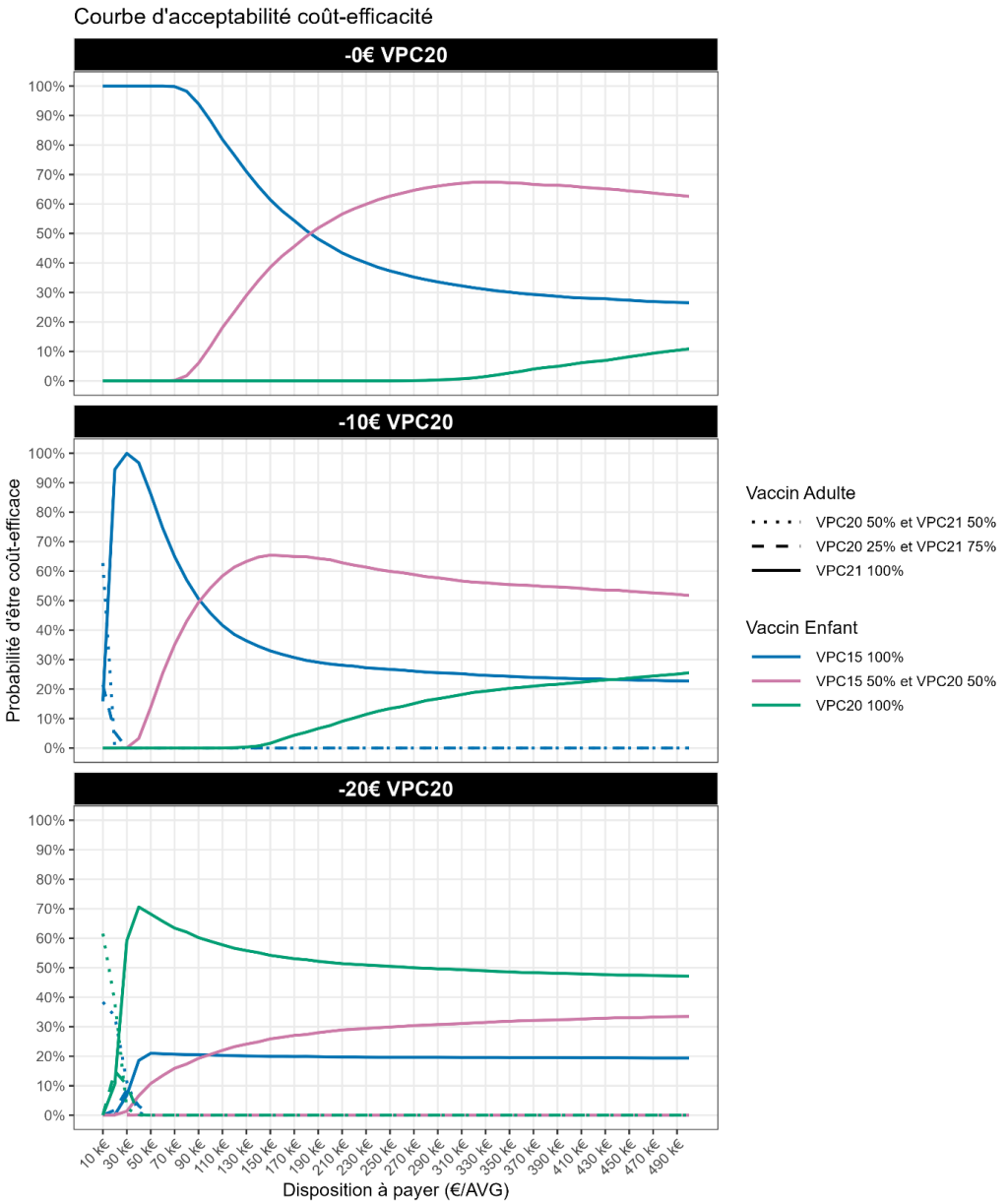


Figure 42. Courbe d'acceptabilité coût-efficacité présentant, pour chaque seuil de disposition à payer, la proportion des 5 000 simulations pour lesquelles chaque scénario est optimale (présente le bénéfice monétaire le plus élevé). Seuls les scénarios optimaux dans au moins une simulation sont représentés.

Les coûts et années de vie futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % en fin de l'année 2028. Seuls les scénarios optimaux dans au moins une simulation sont représentés.

Exploration de l'incertitude : analyses de sensibilité déterministes pour l'analyse coût-efficacité

Les trois premières séries d'analyses de sensibilité menées pour l'analyse coût-utilité ont également été menées pour l'analyse coût-efficacité.

Les résultats de la première et deuxième série portant sur les hypothèses économiques (Tableau 91 et Tableau 92) sont similaires à ceux de l'analyse coût-utilité :

– En considérant d'autres hypothèses sur le coût des hospitalisations et le coût des séquelles, la frontière d'efficience est toujours constituée du scénario S1c (référence économique) et le scénario S2c (RDCR variant d'environ 230 000 à 250 000 €/AV) ;
– En considérant des taux d'actualisation alternatifs (en retenant le prix de base du VPC20), les scénarios sur la frontière d'efficience restent inchangés ;
– En réduisant par 10 € le prix par dose du VPC20, certains scénarios avec du VPC20 chez l'enfant sont repositionnés sur la frontière d'efficience ;
– En réduisant par 20 € le prix par dose du VPC20, tous les scénarios S3 (VPC20 à 100 % chez l'enfant) sont repositionnés sur la frontière d''efficience. Dans les analyses de sensibilité portant sur les hypothèses épidémiologique, l'impact de la couverture vaccinale demeure limité (Tableau 93).

Les résultats de la troisième série portant sur les hypothèses épidémiologiques (Tableau 93) sont également similaires à ceux de l'analyse coût-utilité.

– L'impact de la couverture vaccinale demeure limité ;
– L'influence importante de la durée retenue pour estimer le nombre d'IIP observée dans l'analyse coût-utilité se retrouve dans cette analyse. D'une part, les RDCR associés au passage partiel au VPC20 chez l'enfant (scénario S2c) sont similaires aux horizons de 3 ou 5 ans mais nettement plus élevés à l'horizon de 7 ans (250 277 €/AV à 5 ans vs. 673 754 €/AV à 7 ans) et, d'autre part, tout passage au VPC20 chez l'enfant (partiel ou complet) est dominé par le passage complet au VPC15 lorsque la durée de la simulation des IIP est de dix ans.

Tableau 91. Rapport coût-efficacité à 5 ans des différents scénarios vaccinaux dans deux analyses de sensibilité sur les paramètres de coût d'hospitalisation et de coût des séquelles.

Coût hospitalisation	Coût séquelle	Label scénario	Scénario nourrissons	Scénario adultes	AV	Coûts (M€)	Δ AV	Δ Coûts (M€)	RDCR
Pfizer (base)	Pour 5 ans (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 509			Référence épidemiologique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 486	2 305	- 22	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 610	493	123	250 277
	A vie	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 909			Référence épidemiologique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 874	2 305	- 35	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 987	493	113	229 117
INSEE	Pour 5 ans (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 461			Référence épidemiologique

		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 442	2 305	- 20	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 565	493	124	251 573
	A vie	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 862			Référence épidemiologique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 829	2 305	- 33	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 943	493	114	230 413

Le RDCR représente le coût incrémental par AV par rapport au dernier scénario non-dominé. Les coûts et QALY futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. L'ensemble des scénarios est fondé sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

Tableau 92. Rapport coût-efficacité à 5 ans des différents scénarios de vaccination dans deux analyses de sensibilité sur les paramètres du taux d'actualisation et du prix du vaccin VPC20.

Taux d'actualisation	Prix VPC20	Label scénario	Scénario nourrissons	Scénario adultes	AV	Coûts (M€)	Δ AV	Δ Coûts (M€)	RDCR
2,5 % (base)	VPC20 37,55 €	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 422			Référence épidemio
		S3a	VPC20 100%	VPC20 50 % et VPC21 50 %	- 258	1 413	- 258	- 9	Référence économique
		S1a	VPC15 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	25	1 416	283	3	10 238
		S3b	VPC20 100 %	VPC20 25 % et VPC21 75 %	1 307	1 445	1 283	30	23 036
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	2 679	1 479	1 372	34	24 625
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 487	118	8	69 105
	VPC20 47,55 €	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 465			Référence épidemio

		S1a	VPC15 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	25	1 459	25	- 6	Référence économique
		S1b	VPC15 100 %	VPC20 25 % et VPC21 75 %	1 250	1 472	1 226	13	10 719
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 486	1 055	14	13 579
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 548	493	62	125 858
	VPC20 57,55 (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 509			Référence épidemio
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 486	2 305	- 22	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 610	493	123	250 277
0 %	VPC20 37,55 €	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 521			Référence épidemio
		S3a	VPC20 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	261	1 513	261	- 9	Référence économique
		S3b	VPC20 100 %	VPC20 25 % et VPC21 75 %	2 380	1 546	2 119	34	15 925
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	4 237	1 582	1 858	35	18 970
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	4 273	1 590	36	8	225 987
	VPC20 47,55 €	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 567			Référence épidemio
		S1a	VPC15 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	49	1 561	49	- 6	Référence économique
		S1b	VPC15 100 %	VPC20 25 % et	1 677	1 574	1 628	13	8 279

				VPC21 75 %					
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	3 075	1 589	1 398	15	10 587
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	4 273	1 722	1 198	67	55 662
	VPC20 57,55 € (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 613			Référence épidemio
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	3 075	1 589	3 075	- 24	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	4 273	1 722	1 198	133	110 804
4,5 %	VPC 20 37,55 €	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 350			Référence épidemio
		S3a	VPC20 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	- 370	1 340	- 370	- 9	Référence économique
		S1a	VPC15 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	17	1 344	387	3	8 385
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	2 007	1 405	1 990	61	30 596
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 137	1 413	130	8	62 937
	VPC20 47,55 €	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 391			Référence épidemio
		S1a	VPC15 100 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	17	1 385	17	- 6	Référence économique
		S1b	VPC15 100 %	VPC20 25 % et VPC21 75 %	1 018	1 398	1 001	13	12 847
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	1 880	1 412	863	14	16 162

		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 137	1 471	256	59	228 631
	VPC20 57,55 € (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 433			Référence épidemio
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	1 880	1412	1 880	- 21	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 137	1528	256	116	454 266

Le RDCR représente le coût incrémental par AV par rapport au dernier scénario non-dominé. L'ensemble des scénarios est fondé sur l'hypothèse d'une augmentation de la couverture vaccinale chez l'adulte de 15 % par an pendant trois ans pour atteindre 75 % à la fin de l'année 2028.

Tableau 93. Rapport coût-efficacité des différents scénarios vaccinaux dans deux analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle épidémiologique.

Durée de simulation (ans)	CV	Label scénario	Scénario nourrissons	Scénario adultes	AV	Coûts (M€)	Δ AV	Δ Coûts (M€)	RDCR
3	CV0	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	561			Référence épidémiologique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	166	554	166	- 7	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	523	628	357	74	207 734
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	675	691	152	63	411 047
	CV01	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC 21 50 %	0	897			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	737	886	737	- 11	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	1 061	960	324	74	229 990
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	1 207	1 023	147	63	426 683
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC 21 50 %	0	1 148			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	1 077	1 135	1 077	- 13	Référence économique

		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	1 380	1 210	303	75	246 170
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	1 524	1 272	144	63	433 953
	CV02	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 401			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	1 399	1 385	1 399	- 16	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	1 682	1 460	283	75	264 294
		S3c	VPC20 100 %	VPC21 100 %	1 823	1 522	142	63	441 250
5 (base)	CV0	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	916			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	392	907	392	- 8	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	1 009	1 030	617	122	198 470
	CV01	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 264			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	1 642	1 247	1 642	- 17	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 175	1 370	533	123	231 031
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC 21 50 %	0	1 509			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 305	1 486	2 305	- 22	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 610	493	123	250 277
	CV02	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 766			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	2 845	1 486	2 305	- 22	Référence économique

		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	3 308	1 863	463	123	266 448
7	CV0	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 255			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	681	1 245	681	- 10	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	947	1 418	266	174	651 350
	CV01	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 617			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	3 491	1 834	2 555	- 24	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	2 797	1 767	241	174	719 379
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 864			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	3 491	1 834	3 491	- 31	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	3 748	2 007	257	173	673 754
	CV02	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	2 130			Référence épidémioogique
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	4 231	2 093	4 231	- 36	Référence économique
		S2c	VPC15 50 % et VPC20 50 %	VPC21 100 %	4 526	2 266	295	173	585 232
10	CV0	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	1 735			Référence épidémio
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	1 216	1 721	1 216	- 14	Référence économique
	CV01	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	2 113			Référence épidémio

		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	3 938	2 080	3 938	- 33	Référence économique
	CV015 (base)	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	2 367			Référence épidémio
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	5 241	2 324	5 241	- 43	Référence économique
	CV02	S0a	VPC13 25 % et VPC15 75 %	VPC20 50 % et VPC21 50 %	0	2 640			Référence épidémio
		S1c	VPC15 100 %	VPC21 100 %	6 259	2 589	6 259	- 51	Référence économique

Le RDCR représente le coût incrémental par AV par rapport au dernier scénario non-dominé. Les coûts et les AV futurs sont actualisés à un taux annuel de 2,5 %. Les scénarios de couverture vaccinale chez l'adulte évalués correspondent à aucune augmentation dans les années à venir (CV0), une augmentation de 10 % par an (CV01), 15 % par an (CV015 ; l'hypothèse de base) ou 20 % par an (CV02) pour les 3 prochaines années. L'ensemble des scénarios repose sur l'hypothèse d'un taux d'actualisation de 2,5 %.

Annexe 21. Sources de données pour l'analyse de sensibilité probabiliste

Tableau 94. Sources de données pour l'analyse de sensibilité probabiliste.

Paramètre	Echelle/Détail	Valeur/Hypothèse	Distribution PSA	Source de données	Commentaires méthodologiques
Coûts d'hospitalisation – méningite	Par tranche d'âge	Coûts directs médicaux moyens	Gamma	Sabra *et al.*, 2024 (Adultes) ; PHEBUS-Pfizer (Enfants)	Les écarts-types spécifiques par âge n'étant pas disponibles, ils ont été estimés en appliquant aux coûts moyens par âge les coefficients de variation globaux estimés à partir des données publiées de Sabra et al.,2024 et de l'étude PHEBUS-Pfizer.
Coûts d'hospitalisation – bactériémie	Par tranche d'âge	Coûts directs médicaux moyens	Gamma	Sabra *et al.*, 2024 (Adultes) ; PHEBUS-Pfizer (Enfants)	Même approche méthodologique que pour les coûts des méningites.
Coûts des consultations	Enfants-Adultes	Coût de la consultation y compris dépassements d'honoraires	Gamma	NGAP	Les coûts de consultation médicale étant issus de tarifs conventionnels nationaux. Faible variabilité relative (coefficient de variation de 5 %) a été retenue.
Coûts des séquelles	Coût annuel appliqué pendant 5 ans	6 697 €	Gamma	Weil-Olivier *et al.*, 2021	Les données publiées montrent une forte dispersion des coûts selon le type de séquelles. En l'absence de variance directement exploitable pour la moyenne retenue dans le modèle, un coefficient de variation plausible de 50 % a été supposé.
Décrément d'utilité – méningite	0 à 17 ans / ≥18 ans	0,023/0,027	Beta	Huang *et al.*, 2026	Les désutilités associées aux épisodes aigus de méningite proviennent d'une nouvelle publication (Huang et al.,2026). Les données publiées rapportaient des intervalles de confiance à 95 %, permettant d'estimer une variabilité autour des décréments de QALY retenus dans le modèle. Les écarts-types utilisés pour la PSA ont ainsi été dérivés directement à partir des IC95 % rapportés dans cette méta-analyse. Les distributions Beta ont ensuite été paramétrées à partir des moyennes et écarts-types estimés.
Décrément d'utilité – bactériémie	0 à 17 ans / ≥18 ans	0,010/0,013	Beta	Huang *et al.*, 2026	Même approche méthodologique que pour les désutilités des bactériémies

Décrément d'utilité – séquelles	Vie entière	0,284 /0,291	Beta	Huang *et al.*, 2026; Weil-Olivier *et al.*, 2022	L'étude rapportait des désutilités spécifiques associées aux différentes séquelles post-méningite ainsi que leurs mesures de dispersion. Les fréquences des séquelles observées dans Weill-Olivier et al. ont été combinées à ces désutilités afin de reconstruire un décrément moyen agrégé associé aux SPM. Les écarts-types utilisés dans la PSA ont ainsi été informés par les données publiées, tandis qu'une variabilité relative d'environ 25 % a été retenue pour le paramètre agrégé afin de tenir compte de l'hétérogénéité des séquelles et de l'incertitude résiduelle.
Probabilité de séquelles après IIP	Par tranche d'âge	Dépendante de l'âge	Beta	Weil-Olivier *et al.*, 2022	L'étude rapportait les effectifs totaux de survivants ainsi que le nombre de patients présentant au moins une séquelle par groupe d'âge, permettant de paramétrer directement des distributions Beta empiriques pour la PSA (α=x+1 ; β=n−x+1). Lorsque les groupes d'âge publiés ne correspondaient pas exactement aux classes d'âge du modèle, les effectifs les plus proches disponibles ont été utilisés.
Proportion des méningites parmi les IIP	Par tranche d'âge	Dépendante de l'âge	Beta	CNRP	Les données publiées rapportaient les proportions de méningites par tranche d'âge ainsi que les effectifs agrégés d'IIP chez les populations pédiatriques et adultes, sans détailler les effectifs exacts par classe d'âge fine (CNRP, 2024). Les nombres estimés de cas de méningites ont donc été obtenus en appliquant les proportions spécifiques par âge aux effectifs agrégés observés dans les populations pédiatriques et adultes. Les distributions Beta ont ensuite été paramétrées à partir de ces effectifs estimés selon la formulation classique (α=x+1 ; β=n−x+1).
Proportion des bactériémies parmi les IIP	Par tranche d'âge	1 − proportion de méningites	Beta	Hypothèse du modèle	Les proportions de bactériémies ont été calculées comme le complément à 1 des proportions de méningites afin de garantir la cohérence probabiliste du modèle.

% létalité – méningite	Par tranche d'âge	Dépendante de l'âge	Beta	Sabra *et al.*, 2024 (Adultes) ; PHEBUS-Pfizer (Enfants)	Les données publiées rapportaient les probabilités de létalité par tranche d'âge, sans fournir les effectifs détaillés de décès et de cas correspondants. Une approche probabiliste pragmatique a donc été retenue pour la PSA, en supposant une variabilité relative de 20 % autour des estimations centrales. Les distributions Beta ont ensuite été paramétrées à partir des moyennes et écarts-types estimés.
% létalité – bactériémie	Par tranche d'âge	Dépendante de l'âge	Beta	Sabra *et al.*, 2024 (Adultes) ; PHEBUS-Pfizer (Enfants)	Même approche méthodologique que pour les létalités des méningites, avec hypothèse d'un coefficient de variation de 20 %.

Coûts des hospitalisations (estimation des écarts-types)

Tableau 95. Coûts des hospitalisations (distribution Gamma).

Tranche d'âge	Coût direct par cas méningite (€)	Coefficient de variation	Ecart-type estimé (€ 2025)	Distribution	Coût direct par cas bactériéme (€)	CV	Ecart-type estimé (€ 2025)	Distribution
< 1 an	14 101,01	0,7713	11 077,30	Gamma(1,62 ; 8702)	10 228,96	0,7589	7 904,50	Gamma(1,67 ; 6108)
1	10 543,68	0,7713	8 280,23	Gamma(1,62 ; 6503)	8 001,45	0,7589	6 182,68	Gamma(1,67 ; 4777)
2	10 522,25	0,7713	8 262,92	Gamma(1,62 ; 6489)	8 273,00	0,7589	6 393,45	Gamma(1,67 ; 4941)
3	10 522,25	0,7713	8 262,92	Gamma(1,62 ; 6489)	8 273,00	0,7589	6 393,45	Gamma(1,67 ; 4941)
4	10 522,25	0,7713	8 262,92	Gamma(1,62 ; 6489)	8 273,00	0,7589	6 393,45	Gamma(1,67 ; 4941)
5 à 17	11 731,44	0,7713	9 213,94	Gamma(1,62 ; 7237)	12 352,12	0,7589	9 544,87	Gamma(1,67 ; 7376)

18 à 49	17 114,85	0,7713	13 683,46	Gamma(1,56 ; 10940)	13 402,49	0,7589	10 546,21	Gamma(1,62 ; 8299)
50 à 64	19 549,80	0,7713	15 634,79	Gamma(1,56 ; 12504)	13 773,72	0,7589	10 838,58	Gamma(1,61 ; 8529)
65+	17 904,09	0,7713	14 317,00	Gamma(1,56 ; 11449)	11 676,88	0,7589	9 188,02	Gamma(1,62 ; 7230)

Coûts des consultations

Tarifs des consultations avec les dépassements d'honoraires

Tableau 96. Tarifs des consultations (distribution Gamma).

Spécialité	Tarif consultation (€)	Dépassements d'honoraires (€)	Coût d'administration (€)
Médecin généraliste	26,50	0,35	26,85
Pédiatre	32,00	8,20	40,02
Paramètre	Moyenne (€)	SD	Distribution
Coût consultation MG	26,85	1,34	Gamma(400 ; 0,067)
Coût consultation pédiatre	40,02	2	Gamma(400 ; 0,100)

Coût des séquelles

Tableau 97. Coût des séquelles (distribution Gamma).

Paramètre	Moyenne (€)	SD	Distribution
Coût annuel des séquelles (corrigé fraction attribuable)	4 969	2 485	Gamma(4 ; 1243)

Décrément d'utilité

Tableau 98. Décrément d'utilité (distribution Beta).

Paramètre	Moyenne	SD	Distribution Beta	Hypothèse variabilité
Désutilité séquelles	0,29	0,073	Beta(11,1, 27,2)	Décrément reconstruit à partir des fréquences de séquelles observées dans Weil-Olivier., 2022 et des désutilités spécifiques rapportées par Huang et al. Un CV de 25% a été retenu
Désutilité séquelles	0,139	0,035	Beta(83, 14)	SD estimée à partir de la variabilité des séquelles post-méningite non spécifiées rapportées par Huang et al. (CV ≈ 25 %)
Désutilité méningite (0 à 17 ans)	0,023	0,0033	Beta(47, 1995)	SD dérivée de l'IC95% rapporté par Huang et al.
Désutilité bactériémie (0 à 17 ans)	0,01	0,0036	Beta(8, 767)	SD dérivée de l'IC95% rapporté par Huang et al.
Désutilité méningite (≥18 ans)	0,027	0,0046	Beta(34, 1211)	SD dérivée de l'IC95% rapporté par Huang et al.
Désutilité bactériémie (≥18 ans)	0,013	0,0069	Beta(4, 266)	SD dérivée de l'IC95% rapporté par Huang et al.

Probabilité de séquelle

Tableau 99. Probabilité de séquelle (distribution Beta).

Tranche d'âge	Nombre de patients (n)	Patients avec ≥1 séquelle (brut)	Cas attribuables estimés (FA = 74,4%)	Probabilité attribuable	Distribution
< 1 an	470	63	47	9,98%	Beta(48 ; 424)
1-4 ans	467	62	46	9,89%	Beta(47 ; 422)
5-14 ans	342	60	45	13,08%	Beta(46 ; 298)
15-19 ans	388	70	52	13,43%	Beta(53 ; 337)

20-24 ans	303	78	58	19,14%	Beta(59 ; 246)
25-59 ans	885	259	193	21,81%	Beta(194 ; 693)
≥ 60 ans	677	231	172	25,41%	Beta(173 ; 506)
Tous âges confondus	3239	823	613	18,92%	

Proportion des IIP qui sont des cas de méningite et de bactériémie

Tableau 100. Proportion des IIP qui sont des cas de méningite et de bactériémie (distribution Beta).

Tranche d'âge	% méningite	Effectif utilisé	Cas estimés méningite	Distribution
< 1 an	40,52%	348	141	Beta(142 ; 208)
1	40,52%	348	141	Beta(142 ; 208)
2	19,45%	348	68	Beta(69 ; 281)
3	19,45%	348	68	Beta(69 ; 281)
4	19,45%	348	68	Beta(69 ; 281)
5 à 17	35,80%	348	125	Beta(126 ; 225)
18 à 49	41,76%	839	350	Beta(351 ; 490)
50 à 64	41,76%	839	350	Beta(351 ; 490)
65+	23,50%	839	197	Beta(198 ; 643)

Pourcentage de létalité

Tableau 101. Pourcentage de létalité (distribution Beta).

Tranche d'âge	% létalité méningite	SD méningite (CV 20 %) : SD = moyenne x CV	Distribution	% létalité bactériémie	SD bactériémie (CV 20 %)	Distribution
< 1 an	0,06	0,012	Beta(23,4 ; 367,2)	0,015	0,003	Beta(24,6 ; 1615,7)
1	0,06	0,012	Beta(23,4 ; 367,2)	0,015	0,003	Beta(24,6 ; 1615,7)

2	0,06	0,012	Beta(23,4 ; 367,2)	0,015	0,003	Beta(24,6 ; 1615,7)
3	0,06	0,012	Beta(23,4 ; 367,2)	0,015	0,003	Beta(24,6 ; 1615,7)
4	0,06	0,012	Beta(23,4 ; 367,2)	0,015	0,003	Beta(24,6 ; 1615,7)
5 à 17	0,06	0,012	Beta(23,4 ; 367,2)	0,015	0,003	Beta(24,6 ; 1615,7)
18 à 49	0,122	0,024	Beta(21,8 ; 157,1)	0,084	0,017	Beta(22,8 ; 248,8)
50 à 64	0,166	0,033	Beta(20,7 ; 103,9)	0,157	0,031	Beta(21,3 ; 114,6)
65+	0,273	0,055	Beta(17,9 ; 47,7)	0,214	0,043	Beta(19,4 ; 71,4)

Annexe 22. Saisine DGS du 12 novembre 2025

MINISTÈRE
DE LA SANTÉ, DES FAMILLES,
DE L'AUTONOMIE
ET DES PERSONNES HANDICAPÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

PRESIDENCE
Courrier reçu le,
12 NOV. 2025
Enrgt n° 447

Direction générale de la santé

→ SFS PEV
A C Lemieux

Paris, le 05/11/2025

SOUS-DIRECTION SANTE DES POPULATIONS ET
PREVENTION DES MALADIES CHRONIQUES

MISSION VACCINATION ET IMMUNISATION
Affaire suivie par : Robert MANFREDI, Muriel BELIAH NAPPEZ
Mél. : robert.manfredi@sante.gouv.fr

Nos réf. : N° D-25-021714

Le Directeur général de la santé

à

Pr Lionel Collet
Président de la Haute Autorité de santé
5 Av. du Stade de France,
93210 Saint-Denis

Objet : Vaccination antipneumococcique des travailleurs de la métallurgie et des soudeurs.

PJ : Note de l'Anses sur le risque d'infections invasives à pneumocoques des travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage.

Monsieur le Président,

J'ai été informé, par une note de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), de la survenue de cas d'infections à pneumocoques au sein de la population des travailleurs de la métallurgie, en particulier les soudeurs. Ce document, qui synthétise l'état actuel des connaissances relatives aux infections à pneumocoques dans ces populations professionnelles, met en évidence un excès de risque constaté dans plusieurs pays, dont la France. Il propose, en outre, deux hypothèses plausibles quant aux mécanismes physiopathologiques du lien entre l'exposition aux fumées de soudage et une infection à pneumocoques.

Au regard de ces éléments, je vous remercie de bien vouloir examiner, sur la base de cette note de l'ANSES et de l'ensemble des données scientifiques et épidémiologiques que vous jugerez utiles, l'opportunité d'une actualisation de la stratégie vaccinale contre les infections à pneumocoques et en particulier de l'introduction d'une recommandation pour les travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage.

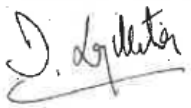
14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP
Tél. 01 40 56 60 00 - www.social-sante.gouv.fr

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux.
Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse dgs-rgpd@sante.gouv.fr ou par voie postale.
Pour en savoir plus : https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies

Je souhaiterais disposer de votre avis d'ici le mois de mars 2026, afin de permettre, le cas échéant, l'intégration de cette recommandation dans le calendrier des vaccinations pour l'année 2026. Mes services se tiennent à votre disposition pour tout complément d'information.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'assurance de ma haute considération.

Pr Didier LEPELLETIER



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

anses

Note sur le risque d'infections invasives à pneumocoque des travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage

Les travailleurs de la métallurgie ou ceux exposés aux fumées de soudage présentent un surrisque de développer des pneumonies et des infections invasives à pneumocoque. Le Ministère de la santé britannique depuis 2012 [1] et le Comité permanent sur la vaccination allemand (STIKO) de l'institut Robert Koch en 2016 [2] [3] ont recommandé la vaccination de ces travailleurs contre le pneumocoque. Le rationnel des épidémiologistes britanniques pour cette recommandation a été publié en 2012 [4].

En France, plusieurs clusters d'infections à pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) ont touché cette population :

1) En 2016, 5 épisodes de pneumonie franche lobaire aigüe survenus entre 2012 et 2016 chez 4 salariés âgés de 35 à 47 ans d'une même usine de métallurgie de la région AuRA ont été signalés au GT Emergence de l'Anses. L'un d'entre eux avait déclaré deux épisodes de pneumonie à 2 ans d'intervalle. Ces salariés étaient affectés à une tâche de laminage d'aciers inox. Le diagnostic d'infection à pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) avait été confirmé dans 2 cas, la recherche de germe n'ayant pas été réalisée dans 3 autres. Aucun des salariés ne présentait d'antécédents d'affection pulmonaire ni de déficit immunitaire au moment du diagnostic.

2) Début 2020, une épidémie d'infection à pneumocoque est survenue sur un chantier naval de Marseille [5], avec 19 cas confirmés et 18 cas probables de pneumonie à pneumocoque parmi les travailleurs du chantier naval et 4 membres d'équipage [5]. Dix-huit travailleurs ont été hospitalisés, dont 5 en service de réanimation. Des mesures barrières ont été mises en place et une campagne de vaccination de masse à destination des 4 300 travailleurs et membres d'équipage a été programmée dans des délais très contraints en raison de l'appareillage du navire. D'autres épidémies de pneumonies aigües ou d'infections invasives à pneumocoque chez des travailleurs exposés à des fumées de soudage sur des chantiers navals ont été rapportées dans divers pays, nécessitant l'implémentation de mesures de prévention et de campagnes de vaccination : à Belfast en 2015 (4 cas confirmés) [7], à Turku en Finlande en 2019 (31 cas confirmés et 6 cas probables) [8] ou encore en Norvège (10 cas confirmés et 10 cas probables) [9].

3) Fin 2024, 4 cas de pneumopathie chez 3 soudeurs et 1 dresseur (activité consistant à assurer la planimétrie de tôles par des tâches de chauffe au chalumeau et de martelage) d'une même entreprise ont été signalés au GT Emergence de l'Anses par un médecin de Centre Régional de Pathologies Professionnelles et Environnementales.

Des publications scientifiques récentes objectivent le risque augmenté d'infections invasives à pneumocoque des travailleurs exposés aux fumées de soudage :

- En 2020, une étude suédoise se basant sur un registre de plus de 4400 infections invasives à pneumocoques, a retrouvé un risque multiplié par 3 chez les soudeurs après appariement de 6 témoins par cas (OR = 2,99, IC 95% : 2,09-4,30) [10].
- En 2023, la publication d'une méta-analyse basée sur une revue systématique a confirmé le risque accru d'infections invasives à pneumocoque chez les travailleurs exposés aux fumées de soudage comparativement à d'autres groupes professionnels (OR = 2,59, IC 95% : 2,00-3,35), ainsi qu'une mortalité plus élevée des travailleurs exposés aux fumées de soudage atteints d'une infection invasive à pneumocoque (SMR = 2,42, IC 95% : 1,96-2,99) [11].

1

Par ailleurs, l'US CDC[1] a publié en 2021 une alerte concernant une maladie dénommée « welder's anthrax », soit littéralement « anthrax du soudeur », suite à la survenue chez 6 soudeurs et un métallurgiste de pneumonies sévères causées par des bactéries du groupe de *Bacillus cereus* exprimant un plasmide de virulence de *Bacillus anthracis* [12]. Ces cas appuient la susceptibilité de cette population professionnelle aux infections pulmonaires pouvant provenir d'autres pathogènes que le pneumocoque.

Les hypothèses expliquant ce surrisque d'infections pulmonaires sont multiples et associent à la fois des facteurs environnementaux et comportementaux. Les mécanismes physiopathologiques impliqués seraient les suivants :

1) Les fumées de soudage contiennent des particules métalliques, en particulier du fer et du manganèse, qui peuvent altérer la clairance pulmonaire et diminuer l'efficacité des mécanismes de défense des voies respiratoires. L'inhalation chronique de ces particules induit une inflammation et un stress oxydatif, augmentant ainsi la susceptibilité aux infections respiratoires, dont celles à *S. pneumoniae* [13].

2) Le fer inhalé *via* les fumées de soudage (et donc libre, car non lié à la ferritine) pourrait favoriser la croissance de *S. pneumoniae*, en créant un environnement propice à son développement dans les voies respiratoires [14]. Une surcharge en fer pourrait également affecter les macrophages pulmonaires, réduisant leur capacité à phagocyter les pathogènes [12].

Au regard de ces données, l'Anses appelle à ce que soit évalué le rapport bénéfice-risque d'une stratégie vaccinale anti-pneumocoque à destination des travailleurs de la métallurgie ou exposés aux fumées de soudage, venant en complément de l'implémentation de mesures de réduction de l'exposition professionnelle aux fumées de soudage incombant aux employeurs, l'exposition aux fumées de soudage étant par ailleurs associée à la survenue d'autres pathologies (BPCO, emphysème, alvéolite de type « poumon de soudeur », fibrose pulmonaire, cancer du poumon, hyperferritinémie et parfois hémochromatose secondaire, affections cardiovasculaires).

[1] United States Centers for Disease Control and Prevention

Références

[1] Health and Safety Executive. Pneumonia Vaccination for Employees Exposed to Welding and Metal Fume (EIS44); Health and Safety Executive (HSE): London, UK, 2014. Disponible sous: Joint information note with EEF and CMF on pneumonia vaccine EIS44

[2] Robert Koch-Institut Epidemiologisches Bulletin Empfehlungen Der Ständigen Impf-Kommission Beim Robert Koch-Institut 2023. Epidemiol. Bull. 39, Sept 2023.

[3] Ausschuss für Arbeitsmedizin (AfAMed). Pneumokokken-Impfung als Bestandteil der arbeitsmedizinischen Vorsorge bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen durch Schweißen und Trennen von Metallen. In: Bundesministerium für Arbeit und Soziales, editor. Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBl): Bundesministerium für Arbeit und Soziales Referat Information, Monitoring, Bürgerservice, Bibliothek; 2019. p. 374.

[4] Palmer KT, Cosgrove MP. Vaccinating welders against pneumonia. Occup Med (Lond). 2012 Jul;62(5):325-30.

[5] SpF. Épidémie d'infection à pneumocoque chez des travailleurs d'un chantier naval de Marseille, janvier 2020. Bulletin quotidien des alertes, Evénement sanitaire n°0005-2020.

[6] Cassir et al. Outbreak of pneumococcal pneumonia among shipyard workers in Marseille, France, January to February 2020. Euro Surveill. 2020 Mar;25(11):2000162.

[7] Patterson et al. Outbreak of invasive pneumococcal disease at a Belfast shipyard in men exposed to welding fumes, Northern Ireland, April-May 2015: preliminary report. Euro Surveill. 2015 May 28;20(21).

[8] Linkevicius et al. Outbreak of invasive pneumococcal disease among shipyard workers, Turku, Finland, May to November 2019. Euro Surveill. 2019;24(49).

[9] Berild et al. Management and control of an outbreak of vaccine-preventable severe pneumococcal disease at a shipyard in Norway. J Infect. 2020 May;80(5):578-606.

[10] Torén K, et al. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk. Occup Environ Med. 2020 Feb;77(2):57-63.

[11] Riccò et al. Vaccinating Welders against Pneumococcus: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis. Vaccines (Basel). 2023 Sep 15;11(9):1495.

[12] de Perio et al. Welder's Anthrax: A Review of an Occupational Disease. Pathogens. 2022 Mar 26;11(4):402.

[13] Riccelli et al. Welding Fumes, a Risk Factor for Lung Diseases. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17(7):2552.

[14] Palmer et al. Exposure to Metal Fume and Infectious Pneumonia. American Journal of Epidemiology. 2003 Feb; 157(3):227–233.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Révision de la stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques chez les nourrissons, les enfants et les adultes. Note de cadrage. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-04/revision_de_la_strategie_de_vaccination_contre_les_infections_invasives_a_pneumocoques_chez_les_nourrissons_les_enfants_et_l.pdf

2. Agence européenne des médicaments. Prevenar 20, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_fr.pdf

3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque. Place du vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457458/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugue-20-valent-adsorbe-chez-l-adulte

4. European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar) pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed) [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2024.
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20

5. Haute Autorité de Santé. Elargissement des critères d'éligibilité à la vaccination antipneumococcique chez les adultes. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3586416/fr/elargissement-des-criteres-d-eligibilite-a-la-vaccination-antipneumococcique-chez-les-adultes-place-du-vaccin-prevenar-20-chez-les-adultes-les personnes âgées-tous-niveaux-de-risque-inclus-recommandation

6. Agence européenne des médicaments. CAPVAXIVE solution injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (21-valent). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2025.
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_fr.pdf

7. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques. Place du vaccin CAPVAXIVE (MSD France) chez l'adulte. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3634641/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-invasives-a-pneumocoques-place-du-vaccin-capvaxive-msd-france-chez-l-adulte

8. Santé publique France. Données de couverture vaccinale pneumocoque par groupe d'âge [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2024.
https://www.santepubliquefrance.fr/vaccination-1/donnees-de-couverture-vaccinale-pneumocoque-par-groupe-dage

9. Béraud G, Kazmercziak S, Beutels P, Levy-Bruhl D, Lenne X, Mielcarek N, *et al.* The French Connection: the first large population-based contact survey in France relevant for the spread of infectious diseases. PLoS One 2015;10(7):e0133203.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133203

10. 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.
https://dx.doi.org/10.1097/00006454-200003000-00003

11. Beissegulova G, Ramazanova B, Mustafina K, Begadilova T, Koloskova Y, Seitkhanova B, *et al.* Prevalence of nasopharyngeal Streptococcus *Pneumoniae* carriage in infants: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. PLoS One 2024;19(12):e0315461.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0315461

12. Almeida ST, Nunes S, Santos Paulo AC, Valadares I, Martins S, Breia F, *et al.* Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal. PLoS One 2014;9(3):e90974.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0090974

13. Arguedas A, Trzciński K, O'Brien KL, Ferreira DM, Wyllie AL, Weinberger D, *et al.* Upper respiratory tract colonization with *Streptococcus pneumoniae* in adults. Expert Rev Vaccines 2020;19(4):353-66.
https://dx.doi.org/10.1080/14760584.2020.1750378

14. Högberg L, Geli P, Ringberg H, Melander E, Lipsitch M, Ekdahl K. Age- and serogroup-related differences in observed durations of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant pneumococci. J Clin Microbiol 2007;45(3):948-52.
https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01913-06

15. Melegaro A, Gay NJ, Medley GF. Estimating the transmission parameters of pneumococcal carriage in households. Epidemiol Infect 2004;132(3):433-41.
https://dx.doi.org/10.1017/s0950268804001980

16. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, *et al.* The prevalence and risk factors for pneumococcal colonization of the nasopharynx among children in Kilifi District, Kenya. PLoS One 2012;7(2):e30787.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030787

17. Weinberger DM, Dagan R, Givon-Lavi N, Regev-Yochay G, Malley R, Lipsitch M. Epidemiologic evidence for serotype-specific acquired immunity to pneumococcal carriage. J Infect Dis 2008;197(11):1511-8.
https://dx.doi.org/10.1086/587941

18. Ramos-Sevillano E, Ercoli G, Brown JS. Mechanisms of naturally acquired immunity to *Streptococcus pneumoniae*. Front Immunol 2019;10:358.
https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00358

19. Santé publique France. Vaccination. Bulletin, 28 avril 2025. Edition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2025.

https://www.santepubliquefrance.fr/vaccination/bulletin-national/vaccination-en-france-bilan-de-la-couverture-vaccinale-en-2024

20. Sabra A, Bourgeois M, Blanc E, Fievez S, Moïsi J, Goussiaume G, *et al.* Hospital burden of all-cause pneumonia and nonbacteremic pneumococcal pneumonia in adults in France between 2013 and 2019. Open Forum Infect Dis 2024;11(7):ofae349.
https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae349

21. Weil-Olivier C, Taha MK, Emery C, Bouée S, Beck E, Aris E, *et al.* Healthcare resource consumption and cost of invasive meningococcal disease in France: a study of the national health insurance database. Infect Dis Ther 2021;10(3):1607-23.
https://dx.doi.org/10.1007/s40121-021-00468-w

22. Gautier L, Azzi J, Saba G, Bonnelye G, de Pouvourville G. Population norms in France with EQ-5D-5L: health states, value indexes, and VAS. Eur J Health Econ 2023;24(9):1517-30.
https://dx.doi.org/10.1007/s10198-022-01559-2

23. Beck E, Klint J, Neine M, Garcia S, Meszaros K. Cost-effectiveness of 4CMenB infant vaccination in England: a comprehensive valuation considering the broad impact of serogroup B invasive meningococcal disease. Value Health 2021;24(1):91-104.
https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.004

24. García A, Vallejo-Aparicio LA, Begum N, Nikitas G, González-Inchausti C, de Gomensoro E. The quality-adjusted life-years loss due to serogroup B invasive meningococcal disease in Spain. Vaccine 2024;42(22):126155.
https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126155

25. Haut conseil de la santé publique. Crise économique, santé et inégalités sociales de santé. Paris: HCSP; 2016.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=570

26. Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2024;24(10):1141-50.
https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00344-x

27. Agence européenne des médicaments. Prevenar 13 suspension injectable. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (13-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Londres: AEM; 2009.
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_fr.pdf

28. Agence européenne des médicaments. Vaxneuvance suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (15-valent, adsorbé). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021.
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_fr.pdf

29. Centre national de référence pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2025. Année d'exercice 2024. Créteil: CNR pneumocoques; 2025.
https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/162-2025-epidemiologie-2024/file

30. Ministère de la santé, des familles, de l'autonomie et des personnes handicapées. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2025. Paris: Ministère de la santé, des familles, de l'autonomie et des personnes handicapées; 2025.
https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal

31. Haute Autorité de Santé. Avis n°2026.0016/SESPEV du 26 février 2026 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'actualisation du calendrier des vaccinations pour l'année 2026. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2026.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3887495/fr/avis-n2026-0016/ac/sespev-du-26-fevrier-2026-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-actualisation-du-calendrier-des-vaccinations-pour-l-annee-2026

32. Haut conseil de la santé publique. Avis du 25 avril 2013 relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. Paris: HCSP; 2013.
https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355

33. Haut conseil de la santé publique. Avis du 10 mars 2017 relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque pour les adultes. Paris: HCSP; 2017.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=637

34. Wyplosz B, Grenier B, Roche N, Roubille F, Loubet P, Sultan A, *et al.* Pneumococcal vaccination at 65 years and vaccination coverage in at-risk adults: a retrospective population-based study in France. PLoS One 2025;20(8):e0329703.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0329703

35. Kruckow KL, Zhao K, Bowdish DM, Orihuela CJ. Acute organ injury and long-term sequelae of severe pneumococcal infections. Pneumonia 2023;15:5.
https://dx.doi.org/10.1186/s41479-023-00110-y

36. Mohanty S, Johansson Kostenniemi U, Silfverdal SA, Salomonsson S, Iovino F, Sarpong EM, *et al.* Increased risk of long-term disabilities following childhood bacterial meningitis in Sweden. JAMA Netw Open 2024;7(1):e2352402.
https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.52402

37. Wyplosz B, Fernandes J, Sultan A, Roche N, Roubille F, Loubet P, *et al.* Pneumococcal and influenza vaccination coverage among at-risk adults: a 5-year French national observational study. Vaccine 2022;40(33):4911-21.
https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.06.071

38. Haut conseil de la santé publique. Recommandations vaccinales contre les infections invasives à pneumocoques pour les adultes. Paris: HCSP; 2017.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614

39. Académie nationale de médecine. Vacciner les les personnes âgées : un devoir de prévention négligé. Communiqué de l'Académie nationale de médecine, 22 janvier 2025. Paris: Académie nationale de médecine; 2025.
https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2025/01/Vacciner-les-les personnes âgées-PCRA-72.pdf

40. Santé publique France. Données de couverture vaccinale grippe par groupe d'âge [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2025.

https://www.santepubliquefrance.fr/vaccination-1/donnees-de-couverture-vaccinale-grippe-par-groupe-dage

41. Superior Health Council. Pneumococcal vaccination for children. Report No. 9836. Brussels: SHC; 2025. https://www.hgr-css.be/file/download/0c8f36d2-af4a-41df-9246-ceb257263586/LA9B7rGQijKuhv3VSWjFOEZuBjHAoMj3eX4bIoKI3d.pdf

42. Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie. Calendario vaccinale per la vita. 5° edizione 2025. Firenze: SIMG; 2025. https://www.simg.it/wp-content/uploads/2024/12/calendario-per-la-vita-2025.pdf

43. Conseil supérieur des maladies infectieuses. Recommandations pour la vaccination universelle des nourrissons et des enfants contre les infections invasives à Streptococcus pneumoniae. Mise à jour juin 2025. Luxembourg: CSMI; 2025. https://santesecu.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/infection-pneumocoques/20250606-recommandation-vaccination-pcv20-enfants-vf.pdf

44. Direção-Geral da Saúde. Atualização da estratégia de vacinação pneumocócica - programa nacional de vacinação e grupos de risco. Lisboa: DGS; 2024. https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-0132024-de-19122024-atualizacao-da-estrategia-de-vacinacao-pneumococica-programa-nacional-de-vacinacao-e-grupos-de-risco-pdf.aspx

45. Váchalová J. Zkušenosti s používáním vakcíny Prevenar 20 a možnosti jeho zařazení do dětského očkovacího kalendáře. Ces-slov Pediat 2025;80(Suppl 1):S30-S5. https://dx.doi.org/10.55095/CSPediatrie2025/024

46. Združenja za pediatrijo. Pnevmokokne okužbe [En ligne]. Ljubljana: Združenja za pediatrijo; 2024. https://www.cepljenje.info/bolezni-in-cepivanje/pnevmokokne-okuzbe

47. Asociación Española de Pediatría. 31. Neumococo. Manual de inmunizaciones en linea de la AEP [En ligne]. Madrid: AEP; 2026. https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-31#7.1

48. Ministerio de Salud. Vacuna contra el neumococo [En ligne]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024. https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/neumococo

49. Ministerio de Salud. Vacuna contra neumococo. Transición a la vacuna contra 20 serotipos en el Calendario Nacional de Vacunación. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2025. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/02/vacuna_neumococo_transicion_26022025.pdf

50. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Infants and children are recommended to receive pneumococcal conjugate vaccine. Australian Immunisation Handbook [En ligne]. Canberra: ATAGI; 2026. https://immunisationhandbook.health.gov.au/recommendations/infants-and-children-are-recommended-to-receive-pneumococcal-conjugate-vaccine

51. Sociedade Brasileira de Imunizações. Vacinas pneumocócicas conjugadas. São Paulo: SBIM; 2025. https://familia.sbim.org.br/vacinas/vacinas-disponiveis/vacinas-pneumococicas-conjugadas

52. Ministerio de Salud. Minsa aprueba la introducción de vacunas actualizadas contra el neumococo y VPH que brindan mayor protección [En ligne]. Lima: Minsa; 2025. https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/1211284-minsa-aprueba-la-introduccion-de-vacunas-actualizadas-contra-el-neumococo-y-vph-que-brindan-mayor-proteccion

53. Yun KW, Kim DH, Ahn JG, Eun BW, Lee J, Lee J*, et al.* Recommendation for use of 15- and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines in Korean infants and children. Clin Exp Pediatr 2026;69(1):76-83. https://dx.doi.org/10.3345/cep.2025.01900

54. Advisory Committee on Immunization Practices, Farrar JL, Gierke R, Andrejko KL, Ayabina D, Zielinski L*, et al.* Use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72(39). https://dx.doi.org/https://stacks.cdc.gov/view/cdc/133252

55. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal vaccination [En ligne]. Atlanta: CDC; 2026. https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccines/index.html

56. Asociación Mexicana de Vacunología. Vacuna neumococo [En ligne]. Ciudad de México: Asociación Mexicana de Vacunología; 2025. https://vacunacion.org/neumococo-vacuna/

57. Agence de la santé publique du Canada. Vaccins contre le pneumocoque : guide canadien d'immunisation. Ottawa: ASPC; 2025. https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-16-vaccin-contre-pneumocoque.html

58. Robert Koch Institut. STIKO: Erneute evaluation und stellungnahme zur PCV20-anwendung im säuglings- und kleinkindalter. Epidemiol Bull 2025;(33).

59. Kuhlmann A. Evaluation unterschiedlicher impfstrategien bei kleinkindern zur prävention von pneumokokken-infektionen - eine analyse auf basis eines dynamischen transmissionsmodells. Lübeck: Institut für Sozialmedizin und Epidemiologie; 2025. https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Forschungsprojekte/Pneumokokken-Impfstrategien-Projektbericht.pdf?__blob=publicationFile&v=2

60. Robert Koch Institut. Immunisation coverage in Germany. Epidemiol Bull 2025;(50).

61. Robert Koch Institut. STIKO: Indikationsimpfempfehlung gegen pneumokokken-erkrankungen für kinder und jugendliche mit risikofaktoren. Epidemiol Bull 2026;(2).

62. National Institute for Public Health and the Environment. Higher-valent pneumococcal vaccines for children. Bilthoven: RIVM; 2024. https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2024-0181.pdf

63. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich 2025/2026. Version 1.1 vom 10.10.2025. Wien: BMASGPK; 2025. https://www.sozialministerium.gv.at/dam/jcr:7b3826a7-9eb5-4835-affd-f6e6e3f62bf4/2025-10-

10%20Impfplan_%C3%96sterreich_2025_2026_Version%201.1.pdf

64. Robert Koch Institut. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2026. Epidemiol Bull 2026;(4).

65. UK Health Security Agency. Chapter 25: pneumococcal, 12 june 2025. Dans: UK Health Security Agency, ed. The green book. London: UKHSA; 2025. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/684b1fbc1c8d5c94e201abae/Green_Book__Chapter_25_pneumococcal_12_6_25.pdf

66. Superior Health Council. Vaccination against pneumococcal disease in adults. Report No. 9842. Brussels: SHC; 2025. https://www.hgr-css.be/file/download/fd947263-b70f-4a88-88e9-8bc4ccd13e74/o5vSEEl5uAuHLfZUQlzs0w3rMdCE3i8TwfyLM8yUhk3d.pdf

67. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Pneumokokkenvaccinatie | Factsheet. Bilthoven: RIVM; 2025. https://lci.rivm.nl/factsheets/pneumokokkenvaccinatie

68. Folkehelseinstituttet. Pneumokokkvaksine – håndbok for helsepersonell [En ligne]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2025. https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon

69. Česká vakcinologická společnost ČLS JEP. Doporučení České vakcinologické společnosti ČLS JEP pro očkování dospělých proti pneumokokovým onemocněním. Hradec Králové: Česká vakcinologická společnost ČLS JEP; 2025. https://www.vakcinace.eu/storage/files/3/doporuceni_a_stanoviska/2025/doporuceni_cvs_pneumo_dospeli_tech_novelizace_17_09_2025.pdf

70. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationsprogram för riskgrupper mot pneumokocker [En ligne]. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2025. https://www.folkhalsomyndigheten.se/vara-amnesomraden/vaccinationer/nationella-vaccinationsprogram/vaccinationsprogram-for-riskgrupper/vaccinationsprogram-for-riskgrupper-mot-pneumokocker/

71. Office fédéral de la santé publique. Prise de position sur la recommandation des vaccins antipneumococciques conjugués de valences différentes par groupe d'âge. Actualisation le 23.02.2026. Berne: OFSP; 2025. https://www.bag.admin.ch/dam/fr/sd-web/EbcWCBH-s3GG/Prise%20de%20position%20CFV_pneumocoques_%20vaccins%20recommand%C3%A9s%20par%20groupe%20d'%C3%A2ge_%20%C3%A9tat%2023.02.26.pdf

72. Advisory Committee on Immunization Practices, Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Xing W, Accorsi E, *et al.* Expanded recommendations for use of pneumococcal conjugate vaccines among adults aged ≥50 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025;74(1):1-8. https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7401a1

73. Agence de la santé publique du Canada. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre le pneumocoque chez les adultes, y compris le PNEU-C-21. Ottawa: ASPC; 2024. https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-recommendations-use-pneumococcal-vaccines-adults-pneu-c-21/ccni-declaration-2024-11-15.pdf

74. Institut national de santé publique du Québec. Stratégie de prévention des infections à pneumocoques au Québec avec l'introduction des nouveaux vaccins conjugués. Québec: INSPQ; 2025. https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3661-infections-pneumococciques-QC-vaccins-conjugues.pdf

75. Public Health Ontario, Ontario Immunization Advisory Committee. Updated recommendations for pneumococcal immunization in adults, including the use of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine. Toronto: PHO; 2025. https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/O/25/oiac-recommendations-pneumococcal-immunization-adults-pcv21.pdf

76. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS : vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de <5 ans – septembre 2025 Relevé Epidémiol Hebdo 2025;100(39):411-38.

77. Daigle D, Morales G, Hayford K, Haridy H, Abalos MG, Taysi BN, *et al.* Recommendations for pneumococcal vaccination of at-risk children: a global overview (2022-2024). Vaccine 2025;63:127669. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127669

78. Ditzel K, Giardina F, Ten Oever J, Cremers AJ. Risk conditions for invasive pneumococcal disease in adults: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2025;89:103522. https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103522

79. Palmer KT, Cosgrove MP. Vaccinating welders against pneumonia. Occup Med 2012;62(5):325-30. https://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqs055

80. Riccò M, Ferraro P, Zaffina S, Camisa V, Marchesi F, Gori D. Vaccinating welders against pneumococcus: evidence from a systematic review and meta-analysis. Vaccines 2023;11(9):1495. https://dx.doi.org/10.3390/vaccines11091495

81. National Immunisation Advisory Committee. Chapter 16 Pneumococcal infection. Dans: National Immunisation Advisory Committee, ed. Immunisation Guidelines for Ireland. Dublin: NIAC; 2018. https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/niac-immunisation-guideline/chapter-16-pneumococcal-infection

82. Santé publique France. Epibac : surveillance des infections invasives bactériennes en 2024. Edition nationale. Saint-Maurice: SPF; 2025. https://www.santepubliquefrance.fr/infections-a-pneumocoque/bulletin-national/infections-invasives-bacteriennes-en-2024-bilan-des-donnees-de-surveillance-du-reseau-epibac

83. Santé publique France. Epibac [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2025. https://www.santepubliquefrance.fr/infections-a-pneumocoque/epibac

84. Ouldali N, Varon E, Levy C, Angoulvant F, Georges S, Ploy MC, *et al.* Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis

of data from a 17-year national prospective surveillance study. Lancet Infect Dis 2021;21(1):137-47. https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30165-1

85. Santé publique France. Bilan annuel 2023 : incidence des infections invasives à pneumocoques et impact de la vaccination. Saint-Maurice: SPF; 2025. https://www.santepubliquefrance.fr/infections-a-pneumocoque/bulletin-national/infections-invasives-a-pneumocoques-bilan-2023

86. Santé publique France. Infections à pneumocoque. Dossier thématique [En ligne]. Saint-Maurice: SPF; 2025. https://www.santepubliquefrance.fr/infections-a-pneumocoque

87. Société de pathologie infectieuse de langue française, Diamantis S, Fraisse T, Bonnet E, Prendki V, Andréjak C, *et al.* Aspiration pneumonia guidelines - Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française 2025. Infect Dis Now 2025;55(5):105081. https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105081

88. Risso K, Guillouet de Salvador F. Pneumopathies communautaires non graves : grands classiques et actualité. Lettre du Pneumologue 2015;18(1):12-9.

89. Assurance maladie. Pneumonie ou pneumopathie bactérienne : définition et facteurs de risque [En ligne]. Paris: Assurance maladie; 2024. https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pneumonie/definition-facteurs-risque

90. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, *et al.* Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. Clin Infect Dis 2014;58(7):918-24. https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu006

91. Ouldali N, Levy C, Minodier P, Morin L, Biscardi S, Aurel M, *et al.* Long-term association of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation with rates of community-acquired pneumonia in children. JAMA Pediatr 2019;173(4):362-70. https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5273

92. Haute Autorité de Santé, Société de pathologie infectieuse de langue française, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique. Choix et durées d'antibiothérapie : Pneumonie Aiguë Communautaire chez l'enfant. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3575616/fr/choix-et-durees-d-antibiotherapie-pneumonie-aigue-communautaire-chez-l-enfant

93. Société de pathologie infectieuse de langue française, Société française de pneumologie, Collège national des généralistes enseignants, Société française de médecine d'urgence, Société française de microbiologie, Société française de radiologie, Société de réanimation de langue française. Recommandations pneumopathies aiguës communautaires : antibiothérapie et place des corticoïdes. Présentation au 28e Congrès de Pneumologie de Langue Française, 26-28 janvier 2024, Lille [En ligne] 2024. https://splf.fr/recommandations-pneumopathies-aigues-communautaires-antibiotherapie-et-place-des-corticoides/

94. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, Andreo F, *et al.* Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS One 2013;8(4):e60273. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060273

95. Cassir N, Pascal L, Ferrieux D, Bruel C, Guervilly C, Rebaudet S, *et al.* Outbreak of pneumococcal pneumonia among shipyard workers in Marseille, France, january to february 2020. Euro Surveill 2020;25(11):2000162. https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.11.2000162

96. Cassir N, Luciani L, Ferrieux D, Levasseur A, Fournier PE, Parola P. Pneumococcal pneumonia among shipyard workers: inside the features of disease onset. Travel Med Infect Dis 2021;44:102183. https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102183

97. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. Nat Rev Microbiol 2018;16(6):355-67. https://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0001-8

98. Cohen R, Biscardi S, Levy C. The multifaceted impact of pneumococcal conjugate vaccine implementation in children in France between 2001 to 2014. Hum Vaccin Immunother 2016;12(2):277-84. https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1116654

99. Levy C, Varon E, Ouldali N, Wollner A, Thollot F, Corrard F, *et al.* Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. PLoS One 2019;14(2):e0211712. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0211712

100. Cohen R, Varon E, Doit C, Schlemmer C, Romain O, Thollot F, *et al.* A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. Vaccine 2015;33(39):5118-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.010

101. Rybak A, Levy C, Bonacorsi S, Béchet S, Vié le Sage F, Elbez A, *et al.* Antibiotic resistance of potential otopathogens isolated from nasopharyngeal flora of children with acute otitis media before, during and after pneumococcal conjugate vaccines implementation. Pediatr Infect Dis J 2018;37(3):e72-e8. https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001862

102. Levy C, Varon E, Bidet P, Béchet S, Batard C, Wollner A, *et al.* Otorrhea bacterial profile, epidemiology before widespread use of the third-generation pneumococcal conjugate vaccine in French children, a prospective study from 2015 to 2023. Infect Dis Now 2023;53(6):104738. https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104738

103. Ozkaya-Parlakay A, Polat M, Gulhan B, Kanik-Yuksek S, Tezer H, Nar-Otgun S. Pediatric cases caused by Streptococcus pneumoniae Serotype 3 [letter]. Hum Vaccin Immunother 2019;15(4):873. https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1554975

104. Luck JN, Tettelin H, Orihuela CJ. Sugar-coated killer: serotype 3 pneumococcal disease. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:613287. https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.613287

105. Cohen R, Levy C, Varon E. Spectre potentiel d'activité des nouveaux vaccins contre le pneumocoque. J Pediatr Puer 2024;37(5 Suppl 1):5S41-5S5. https://dx.doi.org/10.1016/S0987-7983(24)00158-0

106. Levy C, Estivaux A, Varon E, Béchet S, Ouldali N, Hau I, *et al.* Pediatric invasive pneumococcal disease spectrum before third-generation pneumococcal conjugate vaccine implementation. J Pediatric Infect Dis Soc 2025;14(7):piaf056.
https://dx.doi.org/10.1093/jpids/piaf056

107. Centre national de référence pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2026. Année d'exercice 2025. Créteil: CNR pneumocoques; 2026.
https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/92-2025-epidemiologie-2024-1/file

108. Viriot D, Janssen C, Varon E, François C, Labrunie A, Blot M, *et al.* Répartition des infections invasives à pneumocoques et couverture sérotypique chez les adultes selon le risque de forme sévère, France métropolitaine, 2014-2023 [abstract]. Méd Mal Infect Formation 2025;4(2 Suppl):S77.
https://dx.doi.org/10.1016/j.mmifmc.2025.04.158

109. Cohen R, Ouldali N, Haas H. Spectre des infections à pneumocoques chez l'enfant. J Pediatr Puer 2024;37(5 Suppl 1):5S8-5S11.
https://dx.doi.org/10.1016/S0987-7983(24)00152-X

110. Beall B, Walker H, Tran T, Li Z, Varghese J, McGee L, *et al.* Upsurge of conjugate vaccine serotype 4 invasive pneumococcal disease clusters among adults experiencing homelessness in California, Colorado, and New Mexico. J Infect Dis 2021;223(7):1241-9.
https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa501

111. Metcalf BJ, Chochua S, Walker H, Tran T, Li Z, Varghese J, *et al.* Invasive pneumococcal strain distributions and isolate clusters associated with persons experiencing homelessness during 2018. Clin Infect Dis 2021;72(12):e948-e56.
https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1680

112. Lemay JA, Ricketson LJ, Zwicker L, Kellner JD. Homelessness in adults with invasive pneumococcal disease (IPD) in Calgary, Canada. Open Forum Infect Dis 2019;6(10):ofz362.
https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz362

113. Kellner JD, Ricketson LJ, Demczuk WH, Martin I, Tyrrell GJ, Vanderkooi OG, *et al.* Whole-genome analysis of *Streptococcus pneumoniae* serotype 4 causing outbreak of invasive pneumococcal disease, Alberta, Canada. Emerg Infect Dis 2021;27(7):1867-75.
https://dx.doi.org/10.3201/eid2707.204403

114. Bertran M, d'Aeth JC, Abdullahi F, Eletu S, Andrews NJ, Ramsay ME, *et al.* Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1 + 1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. Lancet Infect Dis 2024;24(5):546-56.
https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00706-5

115. Health Protection Surveillance Centre. Typing and antimicrobial susceptibilities of isolates causing Invasive Pneumococcal Disease (IPD) in Ireland. Results from 2022-2023. Biennial report. Dublin: HSPC; 2024.
https://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/pneumococcaldisease/epidemiologicaldata/annualreportsoninvasivepneumococcaldisease/Irish%20IPD%20Report%202022-2023.%20July%202024.pdf

116. Pérez-García C, Sempere J, de Miguel S, Hita S, Úbeda A, Vidal EJ, *et al.* Surveillance of invasive pneumococcal disease in Spain exploring the impact of the COVID-19 pandemic (2019-2023). J Infect 2024;89(2):106204.
https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106204

117. Guerreiro-Nunes A, Silva-Costa C, Gomes-Silva J, Ramirez M, Melo-Cristino J. The resilience of vaccine serotypes in adult invasive pneumococcal disease in Portugal, 2018-2023. Sci Rep 2025;15:40146.
https://dx.doi.org/10.1038/s41598-025-23819-w

118. National Reference Centre for invasive *S. pneumoniae*. Report National Reference Centre invasive *Streptococcus pneumoniae* 2024, version 2. Leuven: NRC; 2025.
https://www.sciensano.be/sites/default/files/report_nrc_srpn_2024_v2.pdf

119. National Reference Centre for invasive *S. pneumoniae*. Report National Reference Centre *Streptococcus pneumoniae* 2019, version 1. Leuven: NRC; 2020.
https://www.sciensano.be/sites/default/files/streptococcus_pneumoniae_2019_2019_rapport_cnr.pdf

120. Cuypers L, Sanchez GJ, Herrera Avila JP, Naesens R, Antoine-Moussiaux T, Herens S, *et al.* Rapid increase in serotype 4 invasive pneumococcal disease among vulnerable young male adults in Belgium (2020-2024). Int J Infect Dis 2026;163:108216.
https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2025.108216

121. van der Linden MP, Pletz MW, Itzek A. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Germany: surge in PCV13 serotypes and new challenges, 2017 to 2024. Euro Surveill 2026;31(21):2500576.
https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2026.31.21.2500576

122. Centre national de référence pneumocoques. Rapport annuel d'activité 2024. Année d'exercice 2023. Créteil: CNR pneumocoques; 2024.
https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/142-2023-epidemiologie-2022/file

123. Darkwah S, Somda NS, Mahazu S, Donkor ES. Pneumococcal serotypes and their association with death risk in invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Front Med 2025;12:1566502.
https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2025.1566502

124. de Miguel S, Latasa P, Yuste J, García L, Ordobás M, Ramos B, *et al.* Age-dependent serotype-associated case-fatality rate in invasive pneumococcal disease in the autonomous community of Madrid between 2007 and 2020. Microorganisms 2021;9(11):2286.
https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms9112286

125. Albrich WC, Just N, Kahlert C, Casanova C, Baty F, Hilty M. Serotype epidemiology and case-fatality risk of invasive pneumococcal disease: a nationwide population study from Switzerland, 2012-2022. Emerg Microbes Infect 2025;14(1):2488189.
https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2025.2488189

126. Plainvert C, Varon E, Viriot D, Kempf M. Invasive pneumococcal infections in France: changes from 2009 to 2021 in antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* based on data from the

French Regional Pneumococcal Observatories network. Infect Dis Now 2023;53(1):104632.
https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2022.11.001

127. Fafi I, Cohen R, Levy C, Varon E, Amor-Chelihi L, Benhaim P, *et al.* High mortality due to pneumococcal meningitis in children with sickle cell disease: a French multicenter observational study from 2001 to 2021. Pediatr Infect Dis J 2025;44(6):496-502.
https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000004755

128. Caya CA, Boikos C, Desai S, Quach C. Dosing regimen of the 23-valent pneumococcal vaccination: a systematic review. Vaccine 2015;33(11):1302-12.
https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.060

129. Cohen R, Levy C, Varon E. The latest news in France before distribution of third-generation pneumococcal conjugate vaccines. Infect Dis Now 2024;54(5):104937.
https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2024.104937

130. Lagousi T, Papadatou I, Strempas P, Chatzikalil E, Spoulou V. Pneumococcal immunization strategies for high-risk pediatric populations worldwide: one size does not fit all. Vaccines 2021;9(12):1390.
https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9121390

131. Cohen R, Levy C, Ouldali N, Béchet S, Estivaux A, Birgy A, *et al.* Will extended-valency pneumococcal conjugate vaccines offer enhanced coverage against invasive pneumococcal disease for at-risk children? Acta Paediatr 2026.
https://dx.doi.org/10.1111/apa.70503

132. Levy C, Bizot E, Milcent K, Birgy A, Béchet S, Varon E, *et al.* Epidemiology and characteristics of bacterial meningitis of children with cerebrospinal fluid leakage or cochlear implant. J Pediatric Infect Dis Soc 2026;15(3):piag015.
https://dx.doi.org/10.1093/jpids/piag015

133. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0. Dosages used to define breakpoints. Växjö: EUCAST; 2023.
https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_13.0_Breakpoint_Tables.pdf

134. Brieu N, Varon E, Baraduc R, Brun M, Chardon H, Cremniter J, *et al.* Observatoires régionaux du pneumocoque : évolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* isolés en France entre 2009 et 2013. J Anti infectieux 2015;17(4):145-50.
https://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2015.10.001

135. Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Béchet S, Delobbe JF, *et al.* Dynamics of antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: a pediatric prospective nasopharyngeal carriage study from 2001 to 2022. Antibiotics 2023;12(6):1020.
https://dx.doi.org/10.3390/antibiotics12061020

136. Centre national de référence pneumocoques, Varon E, Batah J. Rapport d'activité 2021. Epidémiologie 2020. Créteil: CNR pneumocoques; 2021.
https://cnr-pneumo.com/docman/rapports/58-2021-epidemiologie-2020/file

137. Cohen R, Levy C, Ouldali N, Varon E. Vaccins conjugués contre le pneumocoque chez l'enfant. J Pediatr Puer 2020;33(1):8-12.
https://dx.doi.org/10.1016/j.jpp.2019.12.008

138. Temime L, Boelle PY, Opatowski L, Guillemot D. Impact of capsular switch on invasive pneumococcal disease incidence in a vaccinated population. PLoS One 2008;3(9):e3244.
https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003244

139. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. Sci Rep 2020;10:18977.
https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-75691-5

140. Janssen C, Varon E, Labrunie A, Blot M, Viriot D, Ploy MC. Facteurs de risque des formes sévères d'infections invasives à pneumocoques : étude prospective multicentrique chez l'adulte en France. Etude du groupe SIIPA [abstract]. Méd Mal Infect Formation 2024;3(2 Suppl):S69.
https://dx.doi.org/10.1016/j.mmifmc.2024.04.138

141. des Portes V. Quel suivi à long terme pour quels patients ? Séquelles des méningites bactériennes chez l'enfant et chez l'adulte : incidence, types, modes d'évaluation. Med Mal Infect 2009;39(7-8):572-80.
https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.019

142. Bailey MD, Farge G, Mohanty S, Breau-Brunel M, Roy G, de Pouvourville G, *et al.* Clinical burden of pneumococcal disease among adults in France: a retrospective cohort study. Hum Vaccin Immunother 2025;21(1):2515760.
https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2025.2515760

143. van Hoek AJ, Sheppard CL, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, Harrison TG, *et al.* Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. Vaccine 2014;32(34):4349-55.
https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.017

144. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2015;15(5):535-43.
https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(15)70044-7

145. Cohen R, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Varon E. Intérêt de la surveillance des pneumocoques dans le microbiote rhinopharyngé. J Pediatr Puer 2024;37(5 Suppl 1):5S12-5S7.
https://dx.doi.org/10.1016/S0987-7983(24)00153-1

146. Bailey MD, Farge G, Breau Brunel M, Mohanty S, Roy G, de Pouvourville G, *et al.* Assessing the economic impact and healthcare resource utilization of inpatient pneumococcal disease among adults: a French national claims database study. J Med Econ 2025;28(1):251-9.
https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2025.2458957

147. Brown L, Sutton KJ, Browne C, Bartelt-Hofer J, Greiner W, Petitjean A, *et al.* Cost of illness of the vaccine-preventable diseases influenza, herpes zoster and

pneumococcal disease in France. Eur J Public Health 2024;34(1):170-5.
https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckad212

148. Chowdhury S, Brassel S, El Banhawi H, Bell E, Neri M, Steuten L. A cost-benefit analysis of adult immunization programs across ten countries: modeling the socioeconomic value of immunization for older populations compared to no vaccination. Hum Vaccin Immunother 2025;21(1):2602976.
https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2025.2602976

149. Wasserman MD, Perdrizet J, Grant L, Hayford K, Singh S, Saharia P, *et al.* Clinical and economic burden of pneumococcal disease due to serotypes contained in current and investigational pneumococcal conjugate vaccines in children under five years of age. Infect Dis Ther 2021;10(4):2701-20.
https://dx.doi.org/10.1007/s40121-021-00544-1

150. Li X, Warren S, Rozenbaum MH, Perdrizet J. Reanalysis of the clinical and economic burden of pneumococcal disease due to serotypes contained in current and investigational pneumococcal conjugate vaccines in children < 5 age: a societal perspective. Infect Dis Ther 2023;12(3):997-1006.
https://dx.doi.org/10.1007/s40121-023-00780-7

151. Société française d'hygiène hospitalière. Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? Recommandations formalisées d'experts. Hygiènes 2016;24(5).

152. Société française d'anesthésie et de réanimation, Trujillo-Garcia M, Dupont H. Prophylaxie anti-infectieuse chez l'immunodéprimé : virus de l'Immunodéficience Humaine, splénectomie, chimiothérapie. Conférence d'actualisation. Paris: SFAR; 2018.
https://sfar.org/wp-content/uploads/2018/10/20-Prophylaxie-anti-infectieuse-chez-l-immunodeprime-VIH-chimiotherapie-splenectomie.pdf

153. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. Fumées de soudage [En ligne]. Paris: INRS; 2022.
https://www.inrs.fr/risques/fumees-soudage/ce-qu-il-faut-retenir.html

154. Direction de l'animation de la recherche, des études et des statistiques, Matinet B, Rosankis E, Léonard M. Les expositions aux risques professionnels. Les produits chimiques. Synthèse Stat' 2020;(32).

155. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Travaux exposant aux fumées de soudage à inscrire à la liste des substances, mélanges et procédés cancérogènes. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort: ANSES; 2022.
https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0237Ra-2.pdf

156. World Health Organization. Correlates of vaccine-induced protection: methods and implications. Geneva: WHO; 2013.
https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/84288/WHO_IVB_13.01_eng.pdf?sequence=1

157. Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, *et al.* Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in the United States. Pediatr Infect Dis J 2021;40(10):944-51.
https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000003277

158. Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J, *et al.* A phase three study of the safety and immunogenicity of a four-dose series of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. Pediatr Infect Dis J 2024;43(6):596-603.
https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000004334

159. Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, Kline M, Tamimi N, Drozd J, *et al.* Phase 3 safety and immunogenicity study of a three-dose series of twenty-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 2024;43(6):587-95.
https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000004300

160. Hajdu G, Hughes T, Ouedraogo GL, Flint L, Young M, Parikh V, *et al.* Safety of a 4-dose 20-valent pneumococcal conjugate vaccine series in infants: a randomized trial. Pediatrics 2024;154(5):e2023065218.
https://dx.doi.org/10.1542/peds.2023-065218

161. Meyer J, Silas P, Ouedraogo GL, McElwee K, Keep G, Trammel J, *et al.* A phase 3, single-arm trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy children 15 months through <18 years of age. Pediatr Infect Dis J 2024;43(6):574-81.
https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000004318

162. Ishihara Y, Fukazawa M, Enomoto S, de Solom R, Yamaji M, Kline M, *et al.* A phase 3 randomized study to evaluate safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy Japanese infants. Int J Infect Dis 2024;141:106942.
https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.009

163. Advisory Committee on Immunization Practices. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) for children aged <2 years. Atlanta: ACIP; 2024.
https://www.cdc.gov/acip/grade/PCV20-child.html

164. Advisory Committee on Immunization Practices. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) for children aged 2 through 18 years with underlying medical conditions. Atlanta: ACIP; 2024.
https://www.cdc.gov/acip/grade/PCV20-child-risk-based.html

165. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, *et al.* Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. Lancet Infect Dis 2014;14(9):839-46.
https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70822-9

166. European Medicines Agency. Prevenar 20 (previously Apexxnar) pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (20-valent, adsorbed). Assessment report. Amsterdam: EMA; 2024.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/prevenar-20-previously-apexxnar-h-c-005451-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf

167. Bhorat AE, Madhi SA, Laudat F, Sundaraiyer V, Gurtman A, Jansen KU, *et al.* Immunogenicity and safety

of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals naive to pneumococcal vaccination. AIDS 2015;29(11):1345-54.
https://dx.doi.org/10.1097/qad.0000000000000689

168. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, *et al.* Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥2 years: an open-label study. Clin Infect Dis 2015;61(3):313-23.
https://dx.doi.org/10.1093/cid/civ287

169. Wilck M, Cornely OA, Cordonnier C, Velez JD, Ljungman P, Maertens J, *et al.* A phase 3, randomized, double-blind, comparator-controlled study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients (PNEU-STEM). Clin Infect Dis 2023;77(8):1102-10.
https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad349

170. de Montalembert M, Abboud MR, Fiquet A, Inati A, Lebensburger JD, Kaddah N, *et al.* 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) is immunogenic and safe in children 6-17 years of age with sickle cell disease previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23): results of a phase 3 study. Pediatr Blood Cancer 2015;62(8):1427-36.
https://dx.doi.org/10.1002/pbc.25502

171. Quinn CT, Wiedmann RT, Jarovsky D, Lopez-Medina E, Rodriguez HM, Papa M, *et al.* Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. Blood Adv 2023;7(3):414-21.
https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008037

172. Haute Autorité de Santé. PREVENAR 20, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) ou VPC20. Modification des conditions de l'inscription à la suite de l'actualisation des recommandations de la HAS de 2024. Adopté par la Commission de la transparence le 9 avril 2025. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3605181/fr/prevenar-09042025-avis-ct21264

173. Assad Z, Michel M, Lieber Z, Angoulvant F, Koehl B, Ouldali N. Impact de la vaccination pneumococcique conjuguée sur l'incidence du syndrome thoracique aigu chez l'enfant drépanocytaire en France : analyse de séries chronologiques interrompues [abstract]. Méd Mal Infect Formation 2022;1(2 Suppl):S24-S5.
https://dx.doi.org/10.1016/j.mmifmc.2022.03.014

174. Miles AC, Vojicic J, Peyrani P, Rosenstock S, Li H, Vietri JT, *et al.* Real-world effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine against all-cause outcomes among Medicare beneficiaries aged 65 years and older in the USA: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2026;26(8):807-18.
https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(26)00115-5

175. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, *et al.* Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015;372(12):1114-25.
https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408544

176. Jorda A, Prager M, Pracher L, Haselwanter P, Jackwerth M, Al Jalali V, *et al.* Immunogenicity, safety, and reactogenicity of concomitant administration of the novavax vaccine against Omicron XBB.1.5 (NVX-CoV2601) and a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥60 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. J Infect 2025;90(2):106405.
https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106405

177. Fitz-Patrick D, Young M, Yacisin K, McElwee K, Belanger T, Belanger K, *et al.* Randomized trial to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a booster (third dose) of BNT162b2 COVID-19 vaccine coadministered with 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥65 years old. Vaccine 2023;41(28):4190-8.
https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.002

178. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la COVID-19. Révision de la place du vaccin NUVAXOVID. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3703270/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-revision-de-la-place-du-vaccin-nuvaxovid

179. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20) in adults 60 to 64 years of age. Clin Infect Dis 2021;73(7):e1489-e97.
https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1045

180. Patterson S, Webber C, Patton M, Drews W, Huijts SM, Bolkenbaas M, *et al.* A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). Trials Vaccinol 2016;5:92-6.
https://dx.doi.org/10.1016/j.trivac.2016.04.004

181. Janapatla RP, Hsu MH, Chen CL, Wei SH, Yu MJ, Su LH, *et al.* Persistence of immunity in children immunised with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and impact on nasopharyngeal carriage: a cross-sectional study. Thorax 2020;75(8):689-92.
https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-213878

182. Swarthout TD, Henrion MY, Thindwa D, Meiring JE, Mbewe M, Kalizang'Oma A, *et al.* Waning of antibody levels induced by a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, using a 3 + 0 schedule, within the first year of life among children younger than 5 years in Blantyre, Malawi: an observational, population-level, serosurveillance study. Lancet Infect Dis 2022;22(12):1737-47.
https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00438-8

183. Mt-Isa S, Chumbley JR, Crawford EL, Banniettis N, Buchwald UK, Weaver J, *et al.* An indirect treatment comparison (ITC) and matching-adjusted indirect comparison (MAIC) between a 15-valent (V114) and a 20-valent (PCV20) pneumococcal conjugate vaccine among healthy infants. Expert Rev Vaccines 2023;22(1):906-17.
https://dx.doi.org/10.1080/14760584.2023.2270039

184. Mt-Isa S, Chumbley JR, Kelly MS, Weaver J, Banniettis N. Indirect comparison of the immunogenicity of 15-valent and 20-valent pneumococcal conjugate vaccines in children using a 2+1 schedule. Expert Rev Vaccines 2025;24(1):946-57.

https://dx.doi.org/10.1080/14760584.2025.2569037

185. Ryman J, Sachs JR, Banniettis N, Weiss T, Ahsman M, Yee KL, *et al.* Potential serotype-specific effectiveness against IPD of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 in children given a 2+1 dosing regimen. Expert Rev Vaccines 2024;23(1):467-73.
https://dx.doi.org/10.1080/14760584.2024.2335323

186. Bakker KM, Oidtman RJ, Banniettis N, Feemster K, Velentgas P, Malik TM, *et al.* PCV13-serotype breakthrough pneumococcal disease in infants receiving high-valency conjugate vaccines: population-level modeling in France. Infect Dis Ther 2025;14(4):753-64.
https://dx.doi.org/10.1007/s40121-025-01123-4

187. Kline M, Wyllie AL, McElwee K, Trammel J, Sabra A, MacLennan CA, *et al.* Safety and immunogenicity of 20-valent PCV according to number and timing of primary series doses Pediatr Infect Dis J 2026.
http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000005291

188. Wong A, Warren JL, Fitch L, Perniciaro S, Dagan R, Weinberger DM. Estimating the serotype-specific association between the concentration of vaccine-induced serum antibodies and protection against pneumococcal colonization. J Infect Dis 2025;232(1):e27-e34.
https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaf106

189. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, *et al.* Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. Clin Infect Dis 2013;57(7):952-62.
https://dx.doi.org/10.1093/cid/cit428

190. Fitch LA. Comparing immunogenicity and relative effectiveness of Siil-Pv (pneumosil) to incumbent Streptococcus Pneumoniae vaccines and higher-valent vaccines in development. Public Health Theses. 2390 [En ligne] 2024.
https://elischolar.library.yale.edu/ysphtdl/2390

191. World Health Organization Department of Immunization Vaccines and Biologicals. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization 10–13 March 2025. Virtual meeting, WHO Geneva, Switzerland. Geneva: WHO; 2025.
https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_March2025V1.pdf

192. Pfersdorff A. La vaccination contre le pneumocoque (vaccin, prévenar) chez les nourrissons [En ligne] 2015.
https://www.pediatre-online.fr/environnement/la-vaccination-contre-le-pneumocoque/

193. Santé publique France. Infections à pneumocoques [En ligne] 2026.
https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-pneumocoques

194. Perdrizet JE, Rozenbaum MH, Heffler MJ. Pediatric pneumococcal conjugate vaccine and dosing schedule perceptions among health care providers and caregivers in Germany, France, Spain, and Greece. Infect Dis Ther 2024;13(9):2017-34.
https://dx.doi.org/10.1007/s40121-024-01022-0

195. Ozisik L. The new era of pneumococcal vaccination in adults: what is next? Vaccines 2025;13(5):498.
https://dx.doi.org/10.3390/vaccines13050498

196. Santé publique France. La vaccination au cours de la vie. Les personnes âgées a partir de 65 ans [En ligne] 2026.
https://vaccination-info-service.fr/La-vaccination-au-cours-de-la-vie/Les personnes âgées-a-partir-de-65-ans

197. Maredia N, Laurie C, Ramsay T, MacDonald SE, McMillan J, Basta NE, *et al.* Assessing knowledge, attitudes, willingness, and barriers to Pneumococcal vaccination among Canadian older adults: a cross-sectional survey. BMC Public Health 2026;26:472.
https://dx.doi.org/10.1186/s12889-025-26170-x

198. Keeling MJ, El Deeb O, Tran PB, Petrou S, Hill EM. A model-based evaluation of the cost-effectiveness of paediatric and elderly vaccination against pneumococcal infection in England [preprint]. medRxiv 2026:2026.02.26.26347158.
https://dx.doi.org/10.64898/2026.02.26.26347158

199. Haute Autorité de Santé. L'évaluation des aspects éthiques à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_1554381/fr/l-evaluation-des-aspects-ethiques-a-la-has

200. Gatwood J, Chiu CY, Shuvo S, Ramachandran S, Jadhav S, Hohmeier KC, *et al.* Role of social determinants of health in pneumococcal vaccination among high-risk adults. Vaccine 2021;39(14):1951-62.
https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.061

201. Haut conseil de la santé publique. Vaccination des personnes âgées. Paris: HCSP; 2016.
https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=559

202. European Medicines Agency. Capvaxive pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (21-valent). Summary of opinion (post authorisation), 26 march 2026. London: EMA; 2026.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-capvaxive-vr-0000294070_en.pdf

203. de Boer PT, van Werkhoven CH, van Hoek AJ, Knol MJ, Sanders EA, Wallinga J, *et al.* Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in older adults, taking into account indirect effects from childhood vaccination: a cost-effectiveness study for the Netherlands. BMC Med 2024;22:69.
https://dx.doi.org/10.1186/s12916-024-03277-3

204. Çakar E, Ta A, Peters M, Vinand E, Waterval-Overbeek A, Ilic A, *et al.* Economic evaluation of transitioning to the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in the Dutch paediatric national immunisation programme. Infect Dis Ther 2025;14(3):527–47.
https://dx.doi.org/10.1007/s40121-025-01109-2

205. Choi YH, Bertran M, Litt DJ, Ladhani SN, Miller E. Potential impact of replacing the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with 15-valent or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in the 1 + 1 infant schedule in England: a modelling study. Lancet Public Health 2024;9(9):e654-e63.
https://dx.doi.org/10.1016/s2468-2667(24)00161-0

206. Fiévez S, Ta A, Bellier L, Blanc E, El Khoury JY, Beillat M, *et al.* A cost-effectiveness analysis of the switch to 20-valent pneumococcal conjugate vaccine from lower-

valent pneumococcal conjugate vaccines in the French pediatric population. Infect Dis Ther 2025;14(9):2171-87. https://dx.doi.org/10.1007/s40121-025-01209-z

207. Fridh AC, Palmborg A, Ta A, Freigofaite D, Warren S, Perdrizet J. An economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccines, PCV20 versus PCV15, for the prevention of pneumococcal disease in the Swedish pediatric population. Hum Vaccin Immunother 2024;20(1):2400751. https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2024.2400751

208. Huang M, Weaver JP, Elbasha E, Weiss T, Banniettis N, Feemster K, *et al.* Cost-effectiveness analysis of routine childhood immunization with 20-valent versus 15-valent pneumococcal conjugate vaccines in Germany. Vaccines 2024;12(9):1045. https://dx.doi.org/10.3390/vaccines12091045

209. Kang DW, June Choe Y, Lee JY, Suk IA, Kim YS, Kim HY, *et al.* Cost-effectiveness analysis of the 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for the pediatric population in South Korea. Vaccine 2024;42(22):126000. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.05.048

210. Lytle D, Grajales Beltrán AG, Perdrizet J, Ait Yahia N, Cane A, Yarnoff B, *et al.* Cost-effectiveness analysis of PCV20 to prevent pneumococcal disease in the Canadian pediatric population. Hum Vaccin Immunother 2023;19(2):2257426. https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2023.2257426

211. Rey-Ares L, Ta A, Freigofaite D, Warren S, Mac Mullen M, Carballo C, *et al.* Cost-effectiveness analysis of the pediatric 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with lower-valent alternatives in Argentina. Vaccine 2024;42(23):126043. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.06.011

212. Rozenbaum MH, Huang L, Perdrizet J, Cane A, Arguedas A, Hayford K, *et al.* Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in US infants. Vaccine 2024;42(3):573-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.12.057

213. Shinjoh M, Togo K, Hayamizu T, Yonemoto N, Morii J, Perdrizet J, *et al.* Cost-effectiveness analysis of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine for routine pediatric vaccination programs in Japan. Expert Rev Vaccines 2024;23(1):485-97. https://dx.doi.org/10.1080/14760584.2024.2345670

214. Ta A, Kühne F, Laurenz M, von Eiff C, Warren S, Perdrizet J. Cost-effectiveness of PCV20 to prevent pneumococcal disease in the pediatric population: a German societal perspective analysis. Infect Dis Ther 2024;13(6):1333-58. https://dx.doi.org/10.1007/s40121-024-00977-4

215. Wilson M, Lucas A, Mendes D, Vyse A, Mikudina B, Czudek C, *et al.* Estimating the cost-effectiveness of switching to higher-valency pediatric pneumococcal conjugate vaccines in the United Kingdom. Vaccines 2023;11(7):1168. https://dx.doi.org/10.3390/vaccines11071168

216. Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, *et al.* Cost-effectiveness of an in-development adult-formulated 21-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged 50 years or older. Vaccine 2024;42(12):3024-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.04.002

217. Mueller PP, Tajima A, Cassell K, Matsuki T, Cossrow N, Yi Z, *et al.* Health and economic impact of the 21-valent pneumococcal conjugate vaccine (V116) for adults in Japan: a delta price approach. J Med Econ 2025;28(1):136-45. https://dx.doi.org/10.1080/13696998.2024.2445429

218. Stoecker C, Wang Y, Leidner AJ, Cho BH, Ward C, Kobayashi M. Cost-effectiveness of age-based and risk-based use of the new 21-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. adults. Vaccine 2026;69:127940. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127940

219. Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, *et al.* Cost-effectiveness of an in-development adult-formulated pneumococcal vaccine in older US adults. Vaccine 2023;41(30):4431-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.007

220. Ximenes R, Simmons AE, Gebretekle GB, Nam A, Wong E, Salvadori MI, *et al.* Cost-effectiveness analysis of 21-valent pneumococcal conjugated vaccine among adults in Canada. Vaccine 2025;54:126985. https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.126985

221. Yi Z, Owusu-Edusei K, Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of the use of V116, a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, in vaccine-naïve adults aged ≥ 65 years in the United States. Infect Dis Ther 2024;13(12):2597-615. https://dx.doi.org/10.1007/s40121-024-01067-1

222. Perdrizet J, Blanc E, El Khoury JY, Beillat M, Sabra A, Ilic A, *et al.* Impact of delaying PCV20 implementation in France's pediatric national immunization program: a population-based Markov model. Infect Dis Now 2025;55(5):105084. https://dx.doi.org/10.1016/j.idnow.2025.105084

223. Weil-Olivier C, Taha MK, Bouée S, Emery C, Loncle-Provot V, Nachbaur G, *et al.* Care pathways in invasive meningococcal disease: a retrospective analysis of the French national public health insurance database. Hum Vaccin Immunother 2022;18(1):2021764. https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.2021764

224. Huang M, Romdhani H, Song Y, Xie J, Sundaresan S, Liu D, *et al.* Health utilities associated with pneumococcal diseases in children and adults: a targeted literature review and meta-analysis. Pharmacoecon Open 2026;10(3):407-22. https://dx.doi.org/10.1007/s41669-026-00644-z

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Modélisateurs

Paolo BOSETTI, modélisateur, Institut Pasteur

Lina CRISTANCHO-FAJARDO, modélisatrice, Institut Pasteur

Simon CAUCHEMEZ, modélisateur, Institut Pasteur

Aurélie MAURIN, modélisatrice, Institut Pasteur

Lulla OPATOSKI, modélisatrice, Institut Pasteur

David SMITH, modélisateur, Institut Pasteur

Laura TEMIME, modélisatrice, Institut Pasteur

Groupe d'appui restreint (modélisation)

Robert COHEN, pédiatre, ACTIV

Daniel LEVY-BRUHL, épidémiologiste, membre de la CTV

Emmanuelle VARON, directrice du CNRP

Delphine VIRIOT, épidémiologiste, Santé publique France

Groupe de travail (enfants à risque)

Dr Zein ASSAD, pédiatre, Site Bichat - Université Paris Cité, Paris, France

Dr Jean-François DELOBBE, pédiatre, Brumath, France

Dr Claire HOBSON, infectiologue, Inserm ; Laboratoire IAME, Paris, France

Fabien LABOMBARDA, cardiologue, cardio-pédiatre, CHU de Caen, France

Giulia MINELLI, cardiologue, cardio-pédiatre, AOU Maggiore della Carità, Novara, Italie ; Hopital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson, France

Lindsay OSEI, pédiatre, PMI Conseil Départemental du Var, Toulon, France

Josette RAYMOND, bactériologiste, Université Paris Cité, Paris, France

Matthieu RECEVEUR, pédiatre, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Franck THOLLOT, pédiatre, Essey les Nancy, France

François VIE LE SAGE, pédiatre, Aix les Bains, France

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

La HAS tient à remercier les quatre rapporteurs de cette recommandation Marc BAGUELIN, Emmanuel GRIMPREL, Sylvie QUELET, Claire ROUBAUD, qui sont membres de la Commission Technique des Vaccinations.

Abréviations et acronymes

ACIP	*Advisory Committee on Immunization Practices* aux Etats-Unis
ACTIV	Association clinique et thérapeutique infantile du Val de Marne
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASD	Analyses de sensibilité déterministes
ASP	Analyses de sensibilité probabilistes
AV	Années de vie gagnées (LYG, Life Years Gained)
ARNm	Acide ribonucléique messager
CDC	*Centers for Disease Control and Prevention* aux Etats-Unis
CIP	Codes Identifiant de Présentation
CNR	Centre national de référence pour Streptococcus pneumoniae (invasif) en Belgique
CNRP	Centre national de référence des pneumocoques
CTV	Commission technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
ECDC	*European Centre for Disease Prevention and Control*
EI	Événements indésirables
EIG	Événements indésirables graves
EMA	Agence européenne des médicaments
EPIBAC	Réseau de laboratoires de microbiologie
EV	Efficacité vaccinale
FHA	Filamentous hemagglutinin
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GLM	Modèle Linéaire Généralisé
GPIP	Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique
GRADE	*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut conseil de la santé publique
HPSC	*Health Protection Surveillance Centre* d'Irlande
IgG	Immunoglobuline G
IIP	Infections invasives à pneumocoques
IIR	Rapport des taux d'incidence
IM	Injection intramusculaire
INRS	Institut national de recherche et de sécurité
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IP	Infections à pneumocoques

IVRI	Infections des voies respiratoires inférieures
LRN	*Laboratorio de Referencia de Neumococos* en Espagne
MCMC	Monte Carlo par chaînes de Markov
MD	Modèle dynamique
MGC	Moyennes géométriques des concentrations
MGT	Moyennes géométriques des titres
MS	Modèle statique
NFCMC	Maladies chroniques nouvellement diagnostiquées
NIAID	*National Institute of Allergy and Infectious Diseases* aux Etats-Unis
NSTI	Nombre de Sujets à Traiter pour observer un effet Indésirable
OMA	Otite moyenne aiguë
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ORP	Observatoires Régionaux du Pneumocoque
PAC	Pneumonie acquise en communauté
PAC-P	PAC à pneumocoques
PHTCC	Pneumonie hospitalisée, toutes causes confondues
PNBTCC	Pneumonie non bactériémique toutes causes confondues
PPINH	Pneumonie à pneumocoques invasive non hospitalisée (PAC à pneumocoques)
PRAC	*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PRN	Pertactin
PSUR	Periodic safety update report
PSUSA	Synthèse des données des rapports européens
PT	Coqueluche
PTCC	Pneumonie, toutes causes confondues
QALY	Années de vieajustées sur la qualité
RAM	Résistance aux antimicrobiens
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RIVM	*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu* aux Pays-Bas
RMGT	Rapports des moyennes géométriques des titres
RRD	Différence de taux de réponse
SA	Semaines d'aménorrhée
SC	Injection voie sous-cutanée
SDV	Service de documentation et veille
SESPEV	Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins
SIIPA	Surveillance épidémiologique clinico-microbiologique des infections invasives à pneumocoques de l'adulte

SIRS	Modèle Susceptible-Infectieux-Rétabli-Susceptible
SNDS	Système national des données de santé
SpF	Santé publique France
SSUAD	*Serotype-specific urine antigen detection*
ST	Sérotype
STIKO	*Ständige Impfkommission* en Allemagne
UKHSA	*Health Security Agency* du Rpyaume-Uni
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VSL	Valeur de vie statistique
VPC13	Vaccin pneumococcique conjugué 13-valent (Prevenar 13)
VPC15	Vaccin pneumococcique conjugué 15-valent (Vaxneuvance)
VPC20	Vaccin pneumococcique conjugué 20-valent (Prevenar 20)
VPP23	Vaccin pneumococcique polyosidique non conjugué 23-valent (Pneumovax)

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – juillet 2026 – ISBN : 978-2-11-179637-9