

Impact du programme d'immunisation
par le vaccin pneumococcique conjugué
heptavalent (VPC-7) au Québec

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

Québec 

Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) au Québec

Direction des risques biologiques
et de la santé au travail

Mai 2011

AUTEURS

Monique Douville-Fradet, M.D., M.Hsc., FRCP(C) (résumé, introduction, chapitre 5, chapitre 6, conclusion)
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Rachid Amini, M.D., M. Sc., (introduction, chapitre 6 et chapitre 7)
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Nicole Boulianne, inf., M. Sc. (chapitre 2)
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Ngoc-Hang Khuc, B. Sc. (chapitre 3 et chapitre 7)

Philippe De Wals, M.D., Ph. D. (chapitre 3 et chapitre 7)
Département de médecine sociale et préventive, Université Laval
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Élise Fortin, M. Sc. (chapitre 5)
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Brigitte Lefebvre, Ph. D. (chapitre 4)
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

SOUS LA COORDINATION DE

Monique Douville-Fradet, M.D., M.Hsc., FRCP(C)
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

RÉVISÉ PAR

Rodica Gilca, M.D., Ph. D.
Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Anne-Marie Bourgault, M.D., FRCP(C), directrice scientifique
Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, M.D., FRCP(C)
Département de pédiatrie, Hôpital de Montréal pour enfants

MISE EN PAGES

Isabelle Petillot, technicienne administrative
Direction des risques biologiques et santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL – 3^e TRIMESTRE 2011
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-62663-3 (VERSION IMPRIMÉE)
ISBN : 978-2-550-62664-0 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2011)

REMERCIEMENTS

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

Enfin, le chapitre 5 n'aurait pu être réalisé sans le travail de Madame Christine St-Pierre qui a assuré la collecte des données dans les laboratoires ne participant pas au réseau de laboratoires sentinelles pour le *Streptococcus pneumoniae* de la province. Les auteurs remercient également Madame Louise Jetté qui assurait la coordination du réseau sentinelle au Laboratoire de santé publique du Québec, lors de la réalisation de l'enquête.

RÉSUMÉ

Contexte

En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec implantait un programme universel d'immunisation contre le pneumocoque avec le vaccin conjugué heptavalent (VPC-7). Le calendrier recommandé comprenait trois doses plutôt que les quatre recommandées par le fabricant. Un programme de rattrapage jusqu'à 5 ans a aussi été implanté. Il est donc important d'évaluer soigneusement les effets d'un tel programme.

On estime que 1,6 million de personnes dont les deux tiers sont des enfants de moins de 5 ans, meurent chaque année d'infections invasives à pneumocoque (IIP) dans le monde. Avant l'introduction du vaccin conjugué, chez les enfants québécois de moins de 5 ans, cette bactérie était responsable d'environ 300 cas d'infection invasive (méningite et bactériémie avec ou sans pneumonie), de 2 800 cas de pneumonie (sans bactériémie) et de plus de 80 000 cas d'otite moyenne aiguë. Pour ce groupe d'âge, le coût direct des infections à pneumocoque et de leurs séquelles était au minimum de 14 millions de dollars par an. En 2004, les sérotypes des souches retrouvées chez les enfants de 0- < 2 ans correspondaient dans une proportion de 82,3 % (79/96) aux sérotypes inclus dans le vaccin.

L'efficacité du vaccin conjugué VPC-7 a été démontrée par de nombreux auteurs, partout à travers le monde. Des auteurs américains (Mahon 2005) (Pelton 2010), québécois (De Wals 2009, Deceuninck 2010), et norvégiens (Vestrheim, 2008) ont montré qu'un calendrier à trois doses était tout aussi efficace qu'un calendrier à quatre doses pour prévenir le IIP après la première année de vie, tout en ayant un meilleur ratio coût-efficacité.

Suite à la généralisation de la vaccination par le VPC-7, de très nombreuses publications ont cependant rapporté que la réduction importante de cas d'IIP dues aux sérotypes vaccinaux s'est accompagnée en parallèle d'une augmentation des cas d'IIP causées par les sérotypes non couverts par le vaccin, notamment le 7F et le 19A (dont l'amplitude est variable selon les populations étudiées).

Un premier rapport d'évaluation a été produit en 2007. Le présent document s'inscrit en suivi de ce rapport. L'analyse porte essentiellement sur la population âgée de moins de 5 ans pendant les cinq premières années du programme de vaccination universel soit les années 2005 à 2009.

Couverture vaccinale

Au Québec, l'évaluation de la couverture vaccinale chez les jeunes enfants est réalisée dans le cadre d'enquêtes postales bisannuelles. La première enquête a été réalisée en 2006, la seconde en 2008 et en 2010, la troisième édition. L'objectif principal de ces enquêtes postales est d'obtenir un estimé de la couverture vaccinale à l'âge de 15 mois et de 24 mois. Les trois enquêtes menées à ce jour ont permis d'obtenir un portrait de la couverture vaccinale de six cohortes d'enfants visés par le programme de vaccination contre le pneumocoque depuis son introduction au calendrier régulier de vaccination québécois en décembre 2004.

Il s'agit d'études descriptives transversales réalisées auprès d'un échantillon d'enfants sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées de la Régie de l'assurance maladie du Québec. En 2006, l'échantillon initial était de 600 enfants dans chaque groupe alors qu'en 2008 et 2010 l'échantillon a été augmenté à 1 000 enfants en vue d'augmenter la puissance statistique. Un questionnaire a été envoyé aux parents de l'enfant suivant la méthodologie de Dilman, soit un premier envoi suivi d'une relance postale et d'une relance téléphonique afin d'améliorer le taux de réponse.

Le taux de réponse aux différentes enquêtes varie de 61 % à 73 % selon l'année de l'enquête et la cohorte. Le programme de vaccination contre le pneumocoque dès sa première année d'implantation a rejoint près de 90 % des enfants québécois avec trois doses de vaccins du calendrier à 2, 4 et 12 mois. Cette proportion s'est accrue avec les années et les cohortes subséquentes nées depuis 2005 ont atteint entre 92 et 94 % de couverture vaccinale ce qui est remarquable pour un programme si jeune. Également, une proportion très élevée de 97 % a reçu au moins deux doses du vaccin. Seulement 2 à 3 % des enfants n'ont reçu aucune dose du vaccin contre le pneumocoque. On note une diminution des retards à l'administration des vaccins au fil des années.

Déclaration obligatoire des IIP

Au Québec, l'infection invasive à *S. pneumoniae* est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) depuis 1996. Les médecins et les laboratoires doivent signaler à la direction régionale de santé publique (DRSP) tous les cas confirmés d'IIP et ce dans les 48 heures. Ensuite, la DRSP doit mener une enquête pour confirmer les cas par rapport à la définition nosologique et recueillir des informations sur le patient à partir d'un questionnaire commun. Une fois les cas validés, les informations nominatives sont saisies dans la banque de données électronique provinciale MADO.

L'analyse porte sur les données déclarées et enregistrées dans la banque MADO entre le 1^{er} janvier 2000 et le 16 septembre 2010. Durant ces dix années, on a recensé 8 450 cas confirmés d'infection. En moyenne, 95,6 % des infections ont été diagnostiquées par culture bactérienne du LCR ou du sang. Chez les adultes, l'incidence est maximale en janvier alors que chez les enfants âgés de moins de 5 ans, on observe un premier pic en avril et un second en octobre. La proportion de létalité sur dix ans était de 0,7% chez les moins de 5 ans.

L'incidence moyenne pour l'ensemble des cas est de 11 pour 100 000 entre 2000 et 2010.

L'incidence des IIP selon l'année d'âge, présente une courbe en « U » typique. La maladie touche tout particulièrement les jeunes (< 5 ans) et les personnes âgées (60 ans ou plus). Chez les jeunes, l'incidence est maximale autour du premier anniversaire. L'incidence est minimale chez les adolescents. Au delà de 20 ans, l'incidence augmente graduellement avec une première accélération vers l'âge de 50 ans et une deuxième vers 80 ans.

Chez les moins de 5 ans, une première diminution de l'incidence est survenue en 2004 alors que le vaccin était offert gratuitement aux enfants à haut risque d'infection invasive et que l'utilisation du vaccin sur le marché privé augmentait quelque peu. Suite à l'annonce du programme public de vaccination de tous les enfants âgés de moins de 5 ans et à

l'augmentation marquée de l'utilisation du VPC-7 à partir de décembre 2004, l'incidence a diminué jusqu'en 2006 où le taux (21,0/100 000) avait diminué de 70 % par rapport à celui observé durant les années 2001-2003 (70,0/100 000). L'incidence a cependant subi une certaine hausse depuis (30,4/100 000 en 2009). L'incidence moyenne durant la période 2007-2009 (30,5/100 000) reste cependant de 56 % inférieure à l'incidence moyenne avant la mise en œuvre du programme. Dans les autres groupes d'âge, on a observé des variations à la baisse ou à la hausse durant les années 2000-2005. Un creux a été observé de manière synchrone en 2006 avec depuis une tendance à la hausse. De manière globale, les taux d'incidence mesurés en 2009 chez les adultes sont égaux ou même supérieurs à ceux observés avant l'introduction du PCV-7.

L'analyse a démontré que plusieurs variables telles la forme clinique, les données spécifiques de laboratoire et l'évolution des cas ne sont pas toujours complétées. Le statut vaccinal est difficile à interpréter. Des correctifs devraient être envisagés afin de potentialiser l'utilisation de ce fichier.

Surveillance des Infections invasives pneumococciques (IIP) en laboratoire

En 1996, un programme québécois de surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque a été mis sur pied par le Laboratoire de santé publique du Québec.

Depuis janvier 2005, suite à l'introduction du programme d'immunisation universel chez les enfants de moins de 5 ans, le programme de surveillance des souches a été renforcé afin d'en évaluer l'impact. Ainsi, tous les laboratoires hospitaliers du Québec acheminent au LSPQ un relevé mensuel du nombre de cas d'infections invasives détectées chez ces enfants ainsi que les souches impliquées pour sérotypage et détermination de la sensibilité aux antibiotiques. Un épisode d'infection invasive se définit comme l'isolement d'une souche de *S. pneumoniae* d'un site normalement stérile (une souche par patient par 14 jours).

Le sérotypage capsulaire de *S. pneumoniae*, fondé sur la nomenclature danoise, a été effectué par la réaction de Quellung. La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de microdilution en bouillon Mueller-Hinton additionné de cations et de sang de cheval lysé tel que recommandé par le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) Les antibiotiques suivants ont été testés : ceftriaxone, chloramphénicol, clindamycine, érythromycine, lévofloxacine, pénicilline G, triméthoprime-sulfaméthoxazole et vancomycine.

La proportion des infections causée par des sérotypes vaccinaux a diminué de 58,8 % en 2005 à 3,6 % en 2009. La proportion de souches de sérotype 19A a cependant augmenté de façon importante depuis 2005 passant de 12 à 61 souches en 2009. Il en est de même pour le sérotype 7F qui a doublé en 2009 par rapport à ce qui était observé antérieurement.

Les profils de sensibilité aux antibiotiques ont peu varié au cours des deux dernières années.

Durant les cinq dernières années, le pourcentage de souches résistantes à l'érythromycine s'est établi aux environs de 33 %. On a observé que 2/69 (2,9 %) des souches non sensibles à la pénicilline G et 5/85 (5,9 %) de celles résistantes à l'érythromycine appartenaient aux sérotypes vaccinaux. Parmi les sérotypes non inclus dans le VCP-7, le sérotype 19A était le

plus fréquent avec 119 souches dont 54 résistantes à la pénicilline G et 56 résistantes à l'érythromycine.

L'évolution des profils observée au cours des neuf dernières années suggère que, dans l'ensemble, les tendances à la hausse dans les taux de résistance ont atteint un plateau en 2005-2006. Cependant, la modification importante dans la répartition de certains sérotypes fortement associés à la résistance aux antibiotiques rend difficiles les comparaisons globales pour le total des souches. Entre la période pré-vaccinale (2003-2004) et la période post-vaccinale (2005-2009), on remarque que la proportion de souches non sensibles à la pénicilline G parmi les sérotypes vaccinaux a diminué de 89,2 % (66/74) à 16,1 % (13/81), en raison notamment de la diminution des sérotypes 6B, 14, 19F et 23F, sérotypes généralement plus résistants. Toutefois, on observe depuis 2005 l'apparition de souches résistantes à la pénicilline G non incluses dans le vaccin heptavalent, particulièrement le sérotype 19A.

Validité des systèmes de surveillance de base des IIP

La connaissance de l'exhaustivité d'un système de surveillance et de son évolution est nécessaire à l'interprétation des données recueillies.

Une méthode de capture-recapture à trois sources a été employée afin d'apprécier l'exhaustivité du fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO) et de celui issu de la surveillance de laboratoire pour assurer la surveillance des IIP tant chez les enfants que dans le reste de la population. Ces deux systèmes ont été choisis car ils constituent les fichiers de base sur lesquels repose la surveillance des infections invasives à pneumocoque au Québec.

Au total, la base MADO est celle qui, prise isolément, fournit le meilleur estimé du nombre de cas par rapport à celui estimé par la méthode capture-recapture. L'exhaustivité calculée varie entre 82 et 91 % selon l'année chez les moins de 5 ans et entre 67 et 89 % chez les plus de 5 ans. Lorsque l'on combine les données recueillies par le LSPQ et celles de MADO, les estimés d'exhaustivité sont plus élevés surtout chez les moins de 5 ans. La surveillance rehaussée des souches depuis 2005 chez les plus jeunes donnent des estimés satisfaisants en plus de permettre le suivi des caractéristiques des souches, ce qui constitue un atout majeur.

Pour l'incidence globale, les meilleurs estimés sont ceux issus des données recueillies en combinant le programme sentinelle du laboratoire avec les données recueillies auprès des laboratoires non sentinelles. Cependant ces données ne permettent pas de suivre les souches avec autant de précision chez les plus de cinq ans. Le programme de surveillance du LSPQ auprès des laboratoires sentinelles permet en effet de suivre plus de 85 % des souches chez les moins de cinq ans mais seulement 35-40 % de celles isolées à partir des cas de plus de 5 ans. Néanmoins, les souches résistantes à la pénicilline G sont analysées.

L'application de la méthode capture-recapture à trois bases a permis de calculer l'exhaustivité des bases MADO et LSPQ pour le suivi des taux d'incidence des IIP chez les moins de 5 ans et pour l'ensemble de la population. Une telle analyse est intéressante afin de quantifier la sous-estimation inhérente au calcul des taux à partir de l'une ou l'autre base.

Cette estimation peut permettre de suivre l'évolution des taux d'incidence dans le temps en corrigeant les valeurs obtenues si nécessaire afin de bien mesurer l'impact du programme.

Hospitalisations pour infections invasives à pneumocoques, période 1999-2008 (base de données MED-ÉCHO)

La surveillance dans le temps des cas hospitalisés d'infections invasives à pneumocoque (IIP) vient appuyer la surveillance de base en confirmant les tendances observées. Elle aide à quantifier l'impact de l'introduction de la vaccination sur l'hospitalisation en mesurant l'écart des valeurs observées entre les périodes pré et post-implantation du programme. L'analyse des données a porté sur l'ensemble des patients hospitalisés pour IIP entre le 1^{er} juillet 1999 et le 30 juin 2008 soit presque quatre années après l'implantation du programme universel chez les enfants.

Globalement, on a noté une baisse des hospitalisations pour IIP **chez les moins de 5 ans** lorsqu'on compare les données 1999-2004 et 2005-2008. Plus spécifiquement, on a observé en effet une baisse manifeste des taux de pneumonies à pneumocoques pour tous les groupes d'âge à partir de la saison 2004-2005. Néanmoins, chez les 12-23 mois, on a constaté une légère tendance à la hausse à nouveau à partir de 2006. On a aussi constaté une baisse à partir de la saison 2005-2006, des taux d'hospitalisation pour septicémies qui a continué pour l'ensemble de la période à l'étude. Cette baisse a été plus marquée chez les 12-23 mois. Quant au nombre de cas de méningites et des autres infections à pneumocoques, aucune tendance temporelle n'est observée pour les taux d'hospitalisation de ces deux catégories d'IIP. Par ailleurs, les hospitalisations pour otites ont été examinées à part puisqu'il ne s'agit pas d'infections invasives comme telles. Il ne semble pas y avoir eu d'effet sur les hospitalisations pour otites dans chez les moins de 5 ans si ce n'est chez les 2 à 11 mois pour l'ensemble de la période d'observation. On a par ailleurs constaté des taux légèrement à la hausse chez les 12-23 mois dans les dernières années.

Chez les personnes âgées de 5 ans et plus, les taux d'hospitalisation pour l'ensemble des IIP ont été assez stables dans le temps. Une baisse des taux de pneumonies à pneumocoques est également constatée dès 2004-2005 chez les 60-79 ans et une légère tendance à la hausse au cours des dernières années chez les 80 ans et plus. Alors qu'aucune tendance temporelle n'a été notée pour les taux de méningites, une tendance à la hausse a été observée à partir de 2004-2005 pour les taux de septicémies chez les groupes d'âge 40-59 ans, 60-79 ans et 80 ans et plus. Pour les arthrites et péritonites à pneumocoques, ce n'est qu'en 2006-2007 (coïncidant avec le changement de la codification CIM) qu'on a observé une diminution de leur taux (résultats non présentés). Quant aux hospitalisations pour otites, il n'y a que chez les 5 à 9 ans qu'une légère baisse a été enregistrée.

Une analyse quantitative des variations des taux d'hospitalisation entre la période 1999-2002 et les périodes pré et post-implantation du programme universel en décembre 2004 a aussi été réalisée.

On doit tenir compte de plusieurs limites dans l'interprétation de ces données dont les changements de codifications des pneumonies qui ont eu lieu en avril 2004, l'absence de validation des diagnostics codifiés, l'évolution démographique des dernières années et les

changements possibles dans l'organisation et l'utilisation des services pour ne mentionner que ces derniers.

Néanmoins, tout en gardant en tête les limites liées à l'interprétation de ces données, depuis l'introduction du VPC-7, une baisse importante (environ 60 % en comparant 2006-2008 à 2003-2004) du taux d'hospitalisation pour pneumonies et septicémies a été enregistrée chez les moins de 5 ans. Une baisse beaucoup plus modeste des pneumonies a aussi été constatée chez les adultes, essentiellement après 40 ans. Chez les adultes de 80 ans et plus cependant, on a noté dans les deux dernières années une nouvelle augmentation des cas. L'augmentation des septicémies chez l'adulte pourrait peut-être s'expliquer en partie par une certaine augmentation des détections mais il est également possible qu'elle soit le témoin de l'augmentation des sérotypes non contenus dans les vaccins. Des études de validation sont nécessaires afin d'interpréter avec plus de justesse ces observations.

Hospitalisations pédiatriques pour empyèmes pleuraux

Une augmentation de la fréquence des hospitalisations pédiatriques pour empyèmes compliquant les pneumonies acquises dans la communauté a été rapportée aux États-Unis durant les deux dernières décennies. Au Canada, l'analyse de la base des données sur les congés des patients hospitalisés de l'Institut canadien d'information sur la santé se rapportant à huit provinces et territoires a montré une augmentation des admissions pour empyèmes de cause médicale dans le groupe d'âge de 1 à 14 ans de 1995 à 2003 (Finley, C. et collab., 2008). La base de données Med-Écho a été utilisée pour examiner les tendances selon l'âge des taux d'hospitalisation associés au code diagnostique d'empyème pleural dans la province du Québec au cours de la période 1990 à 2007.

Les enfants âgés entre 6 mois et 14 ans, admis avec un code d'empyème (CIM-9 : 510 ou CIM-10 : J86) entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2007 ont été inclus dans l'analyse. Les données de population utilisées au dénominateur des taux proviennent de l'Institut de la statistique du Québec.

Des analyses statistiques ont été effectuées afin d'étudier les tendances temporelles de l'incidence de l'empyème.

Un nombre total de 304 épisodes d'empyèmes pleuraux a été identifié chez 302 patients. Pour les deux patients ayant deux épisodes distincts d'empyème, seul le premier épisode a été considéré dans les analyses. Le code d'empyème a été retrouvé comme diagnostic principal chez 121 patients (40 %) et comme diagnostic secondaire chez 181 cas (60 %). Les patients de sexe masculin représentaient 55 % des cas. La distribution de fréquence selon les groupes d'âge était de 101 cas (33 %) chez les moins de 3 ans, 146 cas (48 %) chez les enfants âgés de 3 à 9 ans et 55 cas (18 %) chez enfants âgés de 10 à 14 ans. L'association d'un code diagnostique de pneumonie avec l'empyème a été observée chez 231 patients (77 %). La durée moyenne de séjour à l'hôpital était de 20,6 jours (médiane de 15 jours), avec 23 % des cas (n = 37) ayant un séjour de plus de 28 jours. L'admission aux soins intensifs a été requise pour une proportion importante de patients (42 % ou 126 cas), avec un séjour moyen de 5,0 jours. Les décès enregistrés étaient au nombre de huit (proportion de létalité de 2,6 %), dont trois patients avec un diagnostic principal de

pneumonie, deux cas avec un diagnostic de leucémie et un cas pour chacun des diagnostics suivants : néoplasie, anomalie congénitale du foie et déficit immunitaire congénital.

La tendance à la hausse des hospitalisations pédiatriques pour empyème au Québec est conforme à d'autres études réalisées aux États-Unis et au Canada utilisant des bases de données administratives. L'augmentation n'a pas touché uniquement le groupe d'âge ciblé par le programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué (âge < 5 ans). Cet accroissement a commencé avant l'introduction du programme universel de vaccination au Québec en décembre 2004, et n'a pas été négativement influencé par celui-ci (De Wals, P. et collab., 2009). D'autres analyses sont nécessaires pour mieux comprendre les causes de cette augmentation.

Conclusion

Dans le rapport du Comité d'immunisation du Québec de 2005 (De Wals P et collab., 2005), on estimait qu'un programme de vaccination à trois doses aurait le même impact qu'un programme à 4 doses et les simulations montraient que 4 doses réduiraient de 78,1 % le nombre de tous les cas d'infections invasives à pneumocoques alors que 3 doses en préviendraient 77,8 %. Les résultats actuels confirment l'exactitude de ces prévisions. L'objectif du Programme national de santé publique au Québec est de réduire de 60 %, d'ici 2012, l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans. On peut affirmer que cet objectif a été atteint à la suite de la mise en place du programme de vaccination gratuite de routine des jeunes enfants comportant 2 + 1 doses de VPC-7 en 2004 et le rattrapage qui a accompagné cette mesure.

Toutefois, le phénomène du remplacement des souches contenues dans le VPC-7 par d'autres souches de sérotypes différents comme 19A et le 7F ont forcé les autorités de santé publique à revoir leur stratégie de vaccination. L'introduction du VPC-10 dans le programme régulier de vaccination en 2009 a été faite pour bonifier l'effet de ce programme en élargissant la protection contre trois nouveaux sérotypes et en offrant une certaine protection contre les otites causées par des souches non typables de *Hi*. L'introduction en 2011 du VPC-13 vise toujours la bonification du programme contre les IIP avec cette fois une protection potentielle plus importante compte tenu du nombre plus important de sérotypes inclus dans le vaccin y compris les sérotypes 19A et 7F.

Il sera important de poursuivre et même d'améliorer la surveillance afin de bien quantifier l'impact du programme sur les IIP. La surveillance des souches circulantes, notamment celles causant des IIP revêt une importance majeure pour la précision des sérotypes prédominants et émergents en plus des profils de résistance nécessaires à l'élaboration de guides thérapeutiques. Il pourrait être souhaitable de mieux documenter les caractéristiques des souches dans la population de plus de 5 ans. L'impact du programme sur les IIP devra continuer à être mesuré non seulement chez les moins de cinq ans mais aussi dans les autres segments de la population et sur les otites qui restent un problème important entraînant, de plus, une consommation élevée de services de première ligne et d'antibiotiques. L'efficacité clinique des nouveaux vaccins devra être aussi mesurée afin de pouvoir toujours adapter le programme de vaccination à l'épidémiologie des IIP dans la population.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XV
INTRODUCTION.....	1
1 CONTEXTE	3
1.1 Fardeau de la maladie	3
1.2 Vaccins antipneumococciques et programme québécois	4
1.3 Efficacité du vaccin pneumococcique à prévenir les infections invasives à pneumocoques	5
1.3.1 Aux États-Unis.....	5
1.3.2 Au Canada	7
1.3.3 En Europe et ailleurs dans le monde	7
1.4 Émergence d'IIP causées par des sérotypes non contenus dans le VPC-7	12
1.4.1 Au Canada	12
1.4.2 Aux États-Unis.....	13
1.4.3 En Europe	13
2 COUVERTURE VACCINALE (VPC-7 ET INFLUENZA)	15
2.1 Objectifs.....	15
2.2 Méthodologie	15
2.3 Résultats.....	16
2.4 Discussion.....	20
3 DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES IIP.....	23
3.1 Objectifs.....	23
3.2 Méthodologie	23
3.3 Résultats.....	24
3.3.1 La base de données.....	24
3.3.2 Évolution de l'utilisation des méthodes de diagnostic	24
3.3.3 Incidence des IIP dans la population générale	25
3.3.4 Incidence en fonction de l'âge	27
3.3.5 Évolution de l'incidence des IIP en fonction de l'âge	29
3.3.6 Étude de la saisonnalité	30
3.4 Discussion.....	31
3.5 Conclusion	34
4 SURVEILLANCE DES INFECTIONS INVASIVES PNEUMOCOCCIQUES (IIP) EN LABORATOIRE	35
4.1 Objectifs.....	35
4.2 Méthodologie	35
4.3 Résultats.....	36
4.4 Discussion.....	44

5	VALIDITÉ DES SYSTÈMES DE SURVEILLANCE DE BASE DES IIP	47
5.1	Introduction.....	47
5.2	La méthode capture-recapture.....	47
5.3	Méthodologie	49
5.3.1	Population à l'étude	49
5.3.2	Définition de cas	49
5.3.3	Données à l'étude	50
5.3.4	Méthodes d'analyses	51
5.4	Résultats	54
5.4.1	Enquête auprès des laboratoires	54
5.4.2	Capture-recapture.....	54
5.4.3	Estimation du nombre total de cas d'IIP	59
5.4.4	Taux d'incidence des IIP, global et par groupe d'âge	62
5.4.5	Représentativité du système MADDO par RSS	62
5.5	Discussion	63
6	HOSPITALISATIONS POUR INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUES, PÉRIODE 1999-2008 (BASE DE DONNÉES MED-ÉCHO).....	65
6.1	Objectifs	65
6.2	Méthodologie	65
6.2.1	Sources des données	65
6.2.2	Population et période de l'étude.....	65
6.2.3	Analyse des données.....	66
6.3	Résultats	67
6.4	Discussion	78
7	HOSPITALISATIONS PÉDIATRIQUES POUR EMPYÈMES PLEURAUX.....	81
7.1	Introduction.....	81
7.2	Méthodes.....	81
7.3	Résultats	81
7.4	Discussion	84
	CONCLUSION.....	85
	RÉFÉRENCES	87
ANNEXE 1	TAUX D'INCIDENCE SELON LA RÉGION SOCIO-SANITAIRE, LA SOURCE DE DONNÉES ET L'ANNÉE	95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Fardeau des infections à pneumocoque au Québec, en 2001, avant l'introduction d'un vaccin antipneumococcique conjugué	3
Tableau 2	Principales études évaluant l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP chez les enfants	9
Tableau 3	Couverture vaccinale contre le pneumocoque en 2006 selon la cohorte.....	16
Tableau 4	Couverture vaccinale contre le pneumocoque selon la cohorte de naissance	17
Tableau 5	Couverture vaccinale contre l'influenza en 2005 et 2007 selon la cohorte	20
Tableau 6	Évolution des méthodes de diagnostic selon l'origine du prélèvement, 2000-2009	25
Tableau 7	Évolution des souches appartenant à un des sérotypes inclus dans le VPC-7 en fonction du groupe d'âge chez les enfants < 5 ans – Tous les hôpitaux du Québec.....	36
Tableau 8	Répartition des sérotypes chez les enfants < 5 ans – 2005 à 2009 – Tous les hôpitaux du Québec	37
Tableau 9	Sensibilité aux antibiotiques - Enfants < 5 ans – 2008 (n = 121) et 2009 (n = 137) – Tous les hôpitaux du Québec	38
Tableau 10	Répartition des sérotypes en fonction de la sensibilité à la pénicilline G – 2005 à 2009 – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles	43
Tableau 11	Répartition des sérotypes – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles.....	44
Tableau 12	Dates de prélèvement (DDP) déclarées par chaque base pour un même individu	55
Tableau 13	Résultats des captures-recaptures dans deux bases à la fois, par année et par groupe d'âge.....	58
Tableau 14	Liens de dépendance entre deux bases, en ne tenant compte que des cas retrouvés dans la troisième base.....	59
Tableau 15	Différents N estimés par la méthode des log-linéaires et leur G2, par année et par groupe d'âge.....	60
Tableau 16	Synthèse des N observés et N totaux estimés par le modèle ajusté pour l'année et le groupe d'âge ainsi que pour la dépendance entre les bases de données.....	61
Tableau 17	Exhaustivité de chaque base ou de chaque combinaison de bases de données, par année et par groupe d'âge	61
Tableau 18	Taux d'incidence des IIP pour 100 000 personnes-années, par année et par groupe d'âge, calculés à partir des N estimés par le capture-recapture	62

Tableau 19	Cas dénombrés selon la source entre 2004 et 2006, poids relatif de ces cas par rapport à ceux de la province et proportion des cas de chaque RSS selon l'une ou l'autre base.....	63
Tableau 20	Codes CIM-9 et CIM-10 des regroupements diagnostics utilisés.....	66
Tableau 21	Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les moins de 5 ans.....	73
Tableau 22	Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les enfants de 12-23 mois.....	74
Tableau 23	Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les enfants âgés de 2-4 ans.....	74
Tableau 24	Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les personnes âgées de 5 ans et plus.....	76
Tableau 25	Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les personnes âgées de 40-59 ans.....	76
Tableau 26	Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les personnes âgées de 60-79 ans.....	77
Tableau 27	Taux d'incidence des IIP selon la région sociosanitaire, l'année et la source de données, Province de Québec, 2004.....	97
Tableau 28	Taux d'incidence des IIP selon la région sociosanitaire, l'année et la source de données, Province de Québec, 2005.....	98
Tableau 29	Taux d'incidence des IIP selon la région sociosanitaire, l'année et la source de données, Province de Québec, 2006.....	99

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge et la dose chez les enfants de la cohorte un an.....	18
Figure 2	Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge, la dose et l'année d'enquête chez les enfants de la cohorte deux ans	19
Figure 3	Nombre total de cas déclarés d'infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , tous âges – Québec, 2000 à 2009.....	26
Figure 4	Évolution du taux d'incidence des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> , tous âges – Québec, 2000 à 2009.....	27
Figure 5	Taux d'incidence des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par année d'âge – Québec, 2000 à 2009.....	28
Figure 6	Évolution du taux d'incidence standardisé des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par groupe d'âge – Québec, 2000 à 2009.....	29
Figure 7	Évolution du taux d'incidence des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez les 0-4 ans – Québec, 2000 à 2009	30
Figure 8	Taux d'incidence des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> par mois et par groupe d'âge – Québec, 2000 à 2009	31
Figure 9	Distribution des souches (n = 258) selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline G – Enfants < 5 ans – 2008 et 2009.....	40
Figure 10	Distribution des souches (n = 258) selon le sérotype et la sensibilité à l'érythromycine – Enfants < 5 ans – 2008 et 2009	41
Figure 11	Taux de résistance aux antibiotiques – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles – 2001 à 2009	42
Figure 12	Schéma du processus de fusion des trois sources de données.....	53
Figure 13	Résultats de la fusion des trois bases de données	56
Figure 14	Répartition des cas trouvés selon l'année, l'âge et les bases de données dans lesquelles ils se trouvent.....	57
Figure 15	Taux d'hospitalisation pour pneumonies à pneumocoques (diagnostic principal) chez les moins de 5 ans, selon les catégories d'âge, le mois et l'année d'admission	68
Figure 16	Taux d'hospitalisations pour septicémies à pneumocoque (diagnostic principal) chez les moins de 5 ans, selon les catégories d'âge, le mois et l'année d'admission	69
Figure 17	Taux d'hospitalisation pour pneumonies à pneumocoques (en diagnostic principal) chez les personnes âgées de 5 ans et plus, selon le groupe d'âge, l'année et le mois d'admission	71
Figure 18	Taux des hospitalisations associées au code diagnostic d'empyème pleural selon l'âge au Québec, 1990-2007.....	83

INTRODUCTION

En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec implantait un programme universel d'immunisation contre le pneumocoque avec le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7). Le calendrier recommandé comprenait 3 doses plutôt que les 4 recommandées par le fabricant. Un programme de rattrapage jusqu'à cinq ans a aussi été implanté.

La province de Québec était la première à préconiser un calendrier comportant deux doses de VPC-7 pour la primovaccination à 2 et 4 mois et une dose de rappel à 12 mois. Il était donc important d'évaluer soigneusement les effets d'un tel programme. Une évaluation du programme a été prévue pour une durée totale de 10 ans (2005 à 2014) et le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a mandaté l'Institut national de santé publique du Québec pour mener des études à cet effet. L'objectif de l'évaluation consiste à estimer l'impact du programme de vaccination sur les infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants de moins de cinq ans de la province.

Le programme d'évaluation proposé par l'INSPQ comporte 5 volets :

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

Un premier rapport d'évaluation a été produit en 2007. Le présent document s'inscrit en suivi de ce rapport. Le document présente une analyse des données permettant de répondre aux quatre premiers volets du programme. Pour ce qui est du monitoring des échecs vaccinaux, les résultats ont fait l'objet d'une publication à laquelle est référé le lecteur (Deceuninck, G. et collab., 2010). Les données du présent rapport proviennent donc de quatre sources distinctes : les résultats d'enquêtes de couverture vaccinale auprès d'un échantillon représentatif de la population, les statistiques concernant les maladies à déclaration obligatoire, les statistiques provenant des laboratoires et les données du système hospitalier provincial de gestion des informations MED-ÉCHO. L'analyse porte essentiellement sur la population âgée de moins de 5 ans pendant les cinq premières années du programme de vaccination universel soit les années 2005 à 2009.

1 CONTEXTE

1.1 FARDEAU DE LA MALADIE

Les infections causées par le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) constituent toujours un problème de santé publique important au Canada et ailleurs dans le monde affectant principalement les enfants de moins de 2 ans, les adultes âgés de plus de 65 ans et les personnes souffrant d'immunosuppression (Lynch, J. P., 3rd et collab., 2010). La morbidité et la mortalité liées aux infections à pneumocoques restent élevées chez les nourrissons et les jeunes enfants. On estime que 1,6 million de personnes dont les deux tiers sont des enfants de moins de 5 ans, meurent chaque année d'infections invasives à pneumocoque (IIP) dans le monde. Le pneumocoque cause environ 11 % (8-12 %) des décès d'enfants âgés entre 1 et 59 mois. Il faut cependant reconnaître que proportionnellement au nombre de cas d'infection, la mortalité est beaucoup plus importante chez les plus de 65 ans et les patients souffrant de co-morbidités que chez les enfants où l'on estime cette proportion autour de 3 % en pays développés; cette proportion se situe entre 10 et 40 % sur les continents asiatiques et africains (Lynch, J. P., 3rd et collab., 2010; O'Brien, K. L. et collab., 2009). Avec la présence d'une résistance croissante du pneumocoque aux antibiotiques, la prévention des infections pneumococciques chez les enfants par un vaccin est devenue une nécessité. En 2001, année d'approbation au Canada du nouveau vaccin conjugué, on estimait le coût des infections à pneumocoque à près de 193 millions de dollars (entre 155 et 295 millions) dont 82 % étaient assumés par les soins de santé et 18 % par les familles (Morrow, A. et collab., 2007). Au Québec, chez les enfants de moins de 5 ans, cette bactérie était responsable d'environ 300 cas d'infection invasive (méningite et bactériémie avec ou sans pneumonie) de 2 800 cas de pneumonie (sans bactériémie) et de plus de 80 000 cas d'otite moyenne aiguë (tableau 1). Pour ce groupe d'âge, le coût direct des infections à pneumocoque et de leurs séquelles était au minimum de 14 millions de dollars par an.

Tableau 1 Fardeau¹ des infections à pneumocoque au Québec, en 2001, avant l'introduction d'un vaccin antipneumococcique conjugué

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

* Catégories mutuellement exclusives.

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

¹ Extrapolation des statistiques concernant l'incidence et le coût des différentes catégories d'infections pneumococciques au Canada pour estimer leur fardeau dans le groupe d'âge des moins de 5 ans au Québec (Morrow, A. et collab., 2007).

Aux États-Unis, la méningite se produisait surtout chez les 6-18 mois, la bactériémie chez les 6 à 36 mois, les infections osseuses entre 3 et 34 mois alors que les pneumonies, dont 25 % étaient accompagnées de bactériémie, étaient plus fréquentes chez les 3 à 60 mois. Soixante-dix-neuf pourcent (79 %) des isolats de *S. pneumoniae* provenaient d'enfants de moins de 2 ans et 80 % de ceux-ci appartenaient aux sérotypes 14, 23F, 19F, 6B, 9V, le 18C et 4 (Tan, T. Q., 2010). Au Québec, en 2004, les sérotypes des souches retrouvées chez les enfants de 0-< 2 ans correspondaient dans une proportion de 82,3 % (79/96) aux sérotypes inclus dans le vaccin conjugué 7-valent. Cette proportion se situait à 72,5 % (29/40) pour les enfants de 2-< 5 ans (Jetté, L., 2004). Par ailleurs, au Québec comme partout dans le monde, une augmentation de la proportion de souches, résistantes aux antibiotiques usuels, a été constatée durant les quelques 20 années précédant l'introduction du programme de vaccination (Jetté, L. et collab., 2001). La prévention des infections pneumococciques chez les enfants par un vaccin était devenue une nécessité.

1.2 VACCINS ANTIPNEUMOCOCCIQUES ET PROGRAMME QUÉBÉCOIS

Les premiers vaccins antipneumococciques ont été développés à partir de polysaccharides capsulaires. Il existe plus de 90 polysaccharides capsulaires et les vaccins de première génération toujours disponibles au Canada, comportent 23 sérotypes différents, ceux responsables de la grande majorité des infections invasives (Morrow, A. et collab., 2007). Cependant, un bon nombre des polysaccharides inclus dans ces vaccins sont peu immunogènes chez les jeunes enfants et n'induisent pas de mémoire immunitaire. Au Canada, les vaccins pneumococciques polysaccharidiques sont homologués pour l'immunisation des personnes âgées de deux ans ou plus. Au Québec, le vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est offert depuis 1999 aux personnes âgées de 65 ans et plus et à celles âgées de 2 à 64 ans qui présentent une condition médicale qui augmente le risque d'infection invasive (ministère de la Santé et des Services sociaux, 2010).

En conjuguant les polysaccharides à une protéine, la réponse immunitaire au vaccin est modifiée et se caractérise par l'apparition d'anticorps protecteurs dès le plus jeune âge et l'induction d'une mémoire immunitaire. Un vaccin pneumococcique conjugué contenant 7 sérotypes (VPC-7) a été homologué aux États-Unis en 2000. Il contient les sept sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) qui causaient aux États-Unis, avant l'introduction du VPC-7, la majorité (80-88 %) des infections invasives à pneumocoques (IIP) chez les enfants de moins de 5 ans. Le calendrier recommandé par le fabricant pour l'immunisation de base est de 4 doses, administrées respectivement à 2, 4, 6 et entre 12 et 15 mois.

Le VPC-7 a été homologué au Canada en juin 2001 et des recommandations pour son utilisation ont été émises par le Comité consultatif national sur l'immunisation (CCNI) au début de l'année suivante. Rapidement, le vaccin a été disponible dans les pharmacies et certains cabinets médicaux et pouvait être administré sur prescription. Un premier avis sur l'implantation d'un programme de vaccination a été émis par le Comité sur l'immunisation du Québec (Guay, M. et collab., 2003). En octobre 2002, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a décidé d'offrir gratuitement le VPC-7 aux personnes âgées de moins de 5 ans qui présentaient un risque accru d'infection invasive en suivant un calendrier comportant 4 doses (2, 4, 6 et 12 mois) pour l'immunisation de base. Le vaccin était

également offert aux enfants qui vivaient dans les deux régions les plus nordiques du Québec où sont concentrées les populations criées et inuites. En 2004, un deuxième avis a été préparé par le Comité sur l'immunisation du Québec tenant compte des données disponibles sur l'immunogénicité et l'efficacité « terrain » de calendriers comportant un nombre réduit de doses, ainsi que d'une analyse économique estimant le coût marginal des infections invasives prévenues par l'ajout de doses supplémentaires (Comité sur l'immunisation du Québec, 2005). En décembre 2004, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a décidé d'offrir gratuitement le VPC-7 à tous les nouveau-nés en recommandant un calendrier comportant 3 doses administrées respectivement à 2, 4 et 12 mois. Un rattrapage « passif » était prévu pour les enfants âgés entre 4 mois et 59 mois. La recommandation de 4 doses était maintenue pour les enfants à haut risque et ceux vivant dans les régions nordiques. Chez les enfants âgés de moins de 18 ans à risque accru d'infection invasive à pneumocoque qui n'avaient reçu aucune dose de vaccin conjugué, le CIQ recommandait aussi l'administration d'au moins 1 dose du vaccin conjugué en plus du vaccin polysaccharidique.

En 2009, le VPC-10 a été introduit afin d'offrir une protection additionnelle contre les sérotypes 1, 5 et 7F et en 2011 le VPC-13 avec 3 sérotypes supplémentaires soit le 3, le 6A et le 19A.

1.3 EFFICACITÉ DU VACCIN PNEUMOCOCCIQUE À PRÉVENIR LES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUES

Plusieurs études ont été publiées depuis l'arrivée sur le marché des vaccins conjugués. La revue de littérature porte essentiellement sur les premières études d'efficacité et sur celles parues au cours des quatre dernières années selon leur pays d'origine.

1.3.1 Aux États-Unis

De nombreuses études évaluant l'efficacité du VPC-7 ont été menées aux USA. L'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP a d'abord été démontrée dans un essai clinique randomisé de phase IV incluant plus de 37 000 enfants. Ainsi, chez les enfants ayant reçu au moins 3 doses, l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP (définies comme l'isolement du pneumocoque d'un site normalement stérile) associées aux sérotypes vaccinaux était de 97,4 % (IC à 95 % : 82,7-99,9 %) (Black, S. et collab., 2000). Cette étude a aussi permis de mettre en évidence une baisse des IIP indépendamment des sérotypes vaccinaux de 89,1 % (IC à 95 % : 73,7-95,8 %). On a également observé une réduction de 4 % de tous les diagnostics de pneumonie et les pneumonies avec confirmation radiologique ont été réduites de 20 %. Les consultations médicales pour otite moyenne aiguë ont été de 9 % moins fréquentes et on a observé une réduction de 20 % des placements de tubes de ventilation. Une autre étude randomisée à double insu a aussi permis de mettre en évidence une diminution des visites pour otites de 7,8 % (5,4 à 10,2 %) et une réduction des placements de tubes de 24 % (12 à 35 %) chez les enfants ayant reçu 4 doses de vaccin (Fireman, B. et collab., 2003).

L'impact du vaccin a aussi été évalué après son introduction dans les programmes d'immunisation. Une étude sur les données de surveillance en laboratoire de sept états américains (réseau de surveillance *Active Bacterial Core*) a confirmé la diminution de 69 % de l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 2 ans entre 1999 et 2001 (baisse de cette incidence de 188 à 59 par 100 000) (Whitney, C. G. et collab., 2003). Poehling K et collab. (2004) dans une étude populationnelle, ont pour leur part conclu, après avoir analysé des données administratives d'enfants de moins de cinq ans avant et après l'introduction, que le vaccin conjugué chez les enfants diminuait non seulement les IIP chez les enfants mais aussi les pneumonies avec ou sans bactériémie et les otites moyennes (Poehling, K. A. et collab., 2004).

Quatre ans après l'introduction du VPC-7 aux États-Unis, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a aussi rapporté une baisse de 75 % des IIP quelque soit le sérotype en cause chez les enfants de moins de 5 ans (baisse de l'incidence de 96,7 à 23,9 par 100 000). Cette baisse globale résultait d'une diminution de 94 % des IIP dues aux sérotypes vaccinaux malgré une augmentation de 21 % des IIP causées par les sérotypes non vaccinaux. Les personnes âgées de 65 ans et plus ont également bénéficié de la diminution de l'incidence des IIP (estimée à 31 %) (CDC, 2005).

Une étude cas-témoins a été réalisée chez des enfants âgés entre 3 et 59 mois et comprenait 782 cas et 2 512 témoins (cas identifiés entre janvier 2001 et mai 2004). L'efficacité d'une ou plusieurs doses de VPC-7 à prévenir les IIP tous sérotypes a été estimée à 71 % chez les enfants sains et à 77 % chez les enfants avec pathologie sous-jacente. L'efficacité à prévenir les IIP dues aux sérotypes vaccinaux était plus élevée et estimée à 96 % et 81 % respectivement chez les enfants sains et ceux avec co-morbidité (Whitney, C. G. et collab., 2006). Une analyse de l'efficacité vaccinale selon différents calendriers a été réalisée par Mahon B et collab. (2005) (Mahon, B. E. et collab., 2006) à partir des cas rapportés dans 2 États des États-Unis, utilisant une méthodologie de cohorte indirecte. Cette étude a permis de constater qu'un calendrier 2 doses avant 5 mois, conférait une protection de 70,5 (28,0-87,9) % par rapport à 76,6 (50,4-88,9) % lorsque 3 doses étaient administrées avant 7 mois.

Les données les plus récentes (système de surveillance *Active Bacterial Core*) documentant l'impact du vaccin conjugué sept ans après son approbation, appuient la réduction de l'incidence globale des IIP tous sérotypes confondus évaluée à 45 % (diminution de l'incidence de 24,4 à 13,5 par 100 000). Cette baisse de l'incidence des IIP était de 76 % et de 37 % respectivement chez les enfants de moins de 5 ans et les personnes âgées de 65 ans et plus (Pilishvili, T. et collab., 2010) et Lynch a aussi reconfirmé récemment cette diminution des infections à pneumocoque tant chez les enfants que chez les adultes témoignant d'une certaine immunité de groupe conférée par les vaccins conjugués (Lynch, J. P., 3rd et collab., 2010). Enfin, toujours en 2010, Pelton S et collab. (Pelton, S. I. et collab., 2010) dans une étude de type cohorte rétrospective, ont comparé les calendriers 2 et 3 doses avec 1 dose de rappel à 1 an, quant à leur effet sur l'incidence des IVRI (infections des voies respiratoires inférieures). Selon les auteurs, le calendrier 2 doses confère une protection moindre dans la première année de vie (calendrier à 3 doses : 7,8 fois moins d'admissions à l'hôpital et 57 fois moins de visites ambulatoires par 1 000 évènements) lors

de la vaccination primaire. Cependant les auteurs ont obtenu des résultats équivalents pour les 2 calendriers, après l'administration de la dose de rappel.

1.3.2 Au Canada

Une étude réalisée en Alberta et utilisant les données de surveillance d'un réseau de laboratoires a montré que suite à l'introduction du VPC-7 en 2002, l'incidence des IIP, indépendamment des sérotypes, a baissé chez les moins de 2 ans de 82 % (passant de 70 par 100 000 en 1998-2001 à 12 par 100 000 en 2004). Une réduction significative de l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux (63 %) a été observée chez les adultes âgés de 65 ans et plus (Kellner, J. D. et collab., 2005). En Colombie-Britannique, suite à l'implantation du programme d'immunisation par le VPC-7 en 2003, l'incidence des IIP a baissé de 67 % passant de 53 à 18 par 100 000 de 2002 à 2005 chez les enfants de moins de 5 ans (Paulus, S. et collab., 2006). Cependant, l'incidence des IIP est demeurée stable chez les personnes âgées.

Au Québec, l'analyse des données issues de la déclaration obligatoire a montré une baisse importante de l'incidence des IIP évaluée à 69 % chez les moins de 5 ans (passant de 67,9 à 21 par 100 000 entre 2001-2004 et 2006) (Boulianne, N. et collab., 2007). D'autre part, l'étude cas-témoins menée chez les moins de 5 ans et portant sur la période 2005-2007 a mis en évidence que le vaccin VPC-7 selon le calendrier vaccinal 2 + 1 (à raison d'une dose ou plus) était efficace à prévenir 60 % des IIP quelque soit le sérotype en cause, et 92 % des IIP causées par les sérotypes vaccinaux (Deceuninck, G. et collab., 2010).

Une analyse des hospitalisations pour pneumonies entre 1997 et 2006 a, par ailleurs, démontré une diminution des pneumonies de toutes causes de 13 % chez les enfants de moins de cinq ans. Aucune augmentation des cas d'hospitalisation pour empyème n'avait alors été notée (De Wals, P. et collab., 2008).

Une analyse des visites médicales ambulatoires (RAMQ) pour otites aiguës a permis de mettre en évidence une baisse de 13,2 % de ces visites chez les enfants de moins de 5 ans depuis l'introduction du VPC-7 en 2001 jusqu'à l'année 2007 (De Wals, P. et collab., 2009).

Enfin la baisse des cas d'IIP a aussi été documentée dans l'étude basée sur les données du réseau canadien IMPACT (*Immunization Monitoring Program, Active*) portant sur la période 2000-2007. La diminution a été évaluée chez les enfants de moins de 5 ans à 56 % pour les cas d'IIP sans distinction de sérotypes, et à 92 % pour les IIP causées par les sérotypes vaccinaux (Bettinger, J. A. et collab., 2010).

1.3.3 En Europe et ailleurs dans le monde

En 2003, et deux ans après la recommandation de la vaccination généralisée par le VPC-7 en Espagne, une réduction de l'incidence des IIP de 40 % et de 38 % a été observée respectivement chez les moins de 2 ans et les moins de 5 ans dans la province de Navarre et au Pays-basque (la couverture vaccinale en 2003 variait entre 28 % et 45 %) (Aristegui, J. et collab., 2007). L'efficacité du VPC-7 a aussi été évaluée dans une étude cas-témoins effectuée dans la province de Navarre chez les moins de 5 ans (85 cas et 425 témoins pour

la période 2001-2005). Estimée à 88 % à prévenir les IIP dues aux sérotypes vaccinaux, l'efficacité du VPC-7 était de 31 % pour la prévention des IIP tous sérotypes confondus (Barricarte, A. et collab., 2007).

En Allemagne et après introduction du VPC-7 dans le programme d'immunisation en 2006, une réduction de l'incidence des IIP quelque soit le sérotype en cause a été rapportée chez les moins de 2 ans et évaluée à 45 % (Rückinger, S. et collab., 2009).

Un programme de vaccination par le VPC-7 a aussi été mis en place en Norvège selon le calendrier 2 + 1 en 2006, avec atteinte d'un taux de couverture vaccinale pour au moins une dose de 95 %. L'incidence des IIP causées par les sérotypes vaccinaux a diminué chez les moins de 5 ans de 23,9 par 100 000 en 2004-2005 à 10,0 par 100 000 en 2007 (baisse de 58 %), alors que les IIP liées aux sérotypes non vaccinaux sont restées stables pendant la même période d'étude (Vestrheim, D. F. et collab., 2008).

Dans un essai randomisé en Finlande, le VPC-7 a entraîné une réduction non significative de 6 % de l'ensemble des épisodes d'otite moyenne aiguë, mais les otites causées par des sérotypes contenus dans le vaccin ont été réduites de façon significative de 57 % (Eskola, J. et collab., 2001).

Lors d'une étude réalisée en France, une baisse modérée mais significative de l'incidence des méningites et bactériémies pneumococciques a été observée chez les enfants de moins de 2 ans : respectivement de 25 % et 20 % en 2006 comparativement à 2001-2002. Pour les autres groupes d'âge, l'incidence des IIP est restée stable ou a augmenté (Lepoutre, A. et collab., 2008). Cependant, la couverture vaccinale chez les 6-23 mois n'était que de 44 % en 2006.

Une revue de la littérature de l'efficacité vaccinale des vaccins conjugués contre le pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans, a été réalisée en 2009 par une équipe des Philippines pour la Collaboration Cochrane (Lucero, M. G. et collab., 2009). L'analyse de 11 études randomisées a permis de calculer une efficacité vaccinale de 80 % (58-90 %, $P < 0,0001$) contre les sérotypes contenus dans les vaccins. On a calculé une efficacité vaccinale de 58 % (29-75 %, $p = 0,001$) contre les IIP de tous sérotypes, une efficacité de 27 % (15-36 %, $P < 0,0001$) contre la pneumonie prouvée radiologiquement et de 6 % (2-9 %, $P = 0,0006$) contre la pneumonie clinique. Une efficacité de 11 % (-1 à 21 %, $P = 0,08$) a été démontrée contre la mortalité toutes causes.

Enfin, Jansen A et collab., 2010 (Jansen, A. G. et collab., 2010), après une revue systématique d'études randomisées pour la Collaboration Cochrane, ont conclu que le vaccin conjugué 7-valent avait très peu d'effet (réduction de 6-7 %) sur la prévention des otites moyennes aiguës.

Le tableau 2 propose un résumé des **principaux résultats** (mentionnés ci-avant) des études par rapport à l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP.

Tableau 2 Principales études évaluant l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP chez les enfants

Auteur/pays (année)	Programme universel	Design de l'étude	Couverture vaccinale par le VPC-7	Efficacité à prévenir les IIP	Efficacité à prévenir les IIP à sérotypes vaccinaux
Black S/USA (2000)	année 2000 (3 + 1 dose)	Essai clinique randomisé (37 868 enfants < 5ans)	-	89,1 %	97,4 %
Whitney CG/USA (2003)	année 2000 (3 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données de l' <i>Active Bacterial Core</i> (réseau de laboratoires de 7 états américains dépendant du CDC)	Non documentée	- < 2 ans : 69 % (188 à 59/100 000 de 1998-1999 à 2001) - > 64 ans : 18 % (60 à 50/100 000 de 1998-1999 à 2001)	- < 2 ans : 78 % (156,1 à 33,6/100 000 de 1998-1999 à 2001)
CDC/USA (2005)	année 2000 (3 + 1 dose)	Rapport basé sur les données de l' <i>Active Bacterial Core</i>	68,1 % (3 doses; enfants de 19-35 mois en 2003)	- < 5 ans : 75 % (96,7 à 23,9/100 000 de 1998-1999 à 2003) - > 64 ans : 31 % (60 à 42/100 000 de 1998-1999 à 2001)	- < 5 ans : 94 % (80 à 4,6/100 000 de 1998-1999 à 2003)
Mahon BE/USA (2005)	2001-2004 (différents calendriers) (résultats : 2 doses avant 5 mois)	Cohorte indirecte (400 cas 0-5 ans)	-	-	enfants sains : 70,5 (28,0-87,9) %
Whitney CG/USA (2006)	année 2000 (3 + 1 dose)	Étude cas-témoins (782 cas, 2 512 témoins âgés entre 3-59 mois)	CV ≥ 3 doses : - 27 % (cas) - 36 % (témoins)	- enfants sains : 71 % - enfants avec comorbidité : 77 %	- enfants sains : 96 % - enfants avec comorbidité : 81 %
Pilishvili T/USA (2010)	année 2000 (3 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données de l' <i>Active Bacterial Core</i>	93 % (≥ 3 doses à 24 mois; enfants nés en 2006)	- < 5 ans : 76 % (98,7 à 23,6/100 000 de 1998-1999 à 2007) - > 64 ans : 37 % (60 à 38/100 000 de 1998-1999 à 2007)	- < 5 ans : 100 % (81,9 à 0,4/100 000 de 1998-1999 à 2007) - > 64 ans : 92 % (33,7 à 2,7/100 000 de 1998-1999 à 2007)

Tableau 2 Principales études évaluant l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP chez les enfants (suite)

Auteur/pays (année)	Programme universel	Design de l'étude	Couverture vaccinale (CV) par le VPC-7	Efficacité à prévenir les IIP	Efficacité à prévenir les IIP à sérotypes vaccinaux
Kellner JD/Alberta, Canada (2005)	année 2002 (3 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données d'un réseau de laboratoires (CASPER)	73,7 % (4 doses à 24 mois; enfants nés en juillet-décembre 2002)	- < 2 ans : 81,6 % (70 à 12/100 000 de 1998-2001 à 2004) - > 64 ans : 23,9 % (37,5 à 28,6/100 000 de 1998-2001 à 2004)	- < 2 ans : 92,6 % (52,7 à 3,9/100 000 de 1998-2001 à 2004) - > 64 ans : 62,7 % (22,8 à 8,5/100 000 de 1998-2001 à 2004)
Paulus S/ Colombie-Britannique, Canada (2006)	- années 2003 à 2006 (3 + 1 dose) - année 2007 (2 + 1 dose)	Étude basée sur les données du British Columbia CDC (maladies à déclaration obligatoire)	64 % (4 doses à 24 mois; enfants nés en juillet-décembre 2003)	- < 5 ans : 67 % (53 à 18/100 000 de 2002 à 2005)	-
Boulianne N <i>et al.</i>/ Québec, Canada (2007)	année 2004 (2 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données des maladies à déclaration obligatoire	73 % [cohorte de 2 ans en 2006; 3 ou (2 doses si rattrapage) dont 1 ≥ 12 mois]	- < 5 ans : 69 % (67,9 à 21,0/100 000 de 2001-2004 à 2006)	-
Deceuninck G/ Québec, Canada (2010)	année 2004 (2 + 1 dose)	Étude cas-témoins (180 cas, 897 témoins âgés entre 2-59 mois)	estimée à 95 % (1 dose ou plus)	60 %	92 %
Bettinger JA/ Canada (2010)	entre 2002-2006 selon les provinces	Étude populationnelle basée sur les données du réseau IMPACT	80 %-90 % (4 doses à 24 mois; 3 provinces)	- < 5 ans : 56 % (269 cas d'IIP à 119 cas de 2000 à 2007)	- < 5 ans : 92 % (448 cas d'IIP à 39 cas de 2000 à 2007)
Aristegui J/Navarre et pays Basque; Espagne (2007)	vaccin homologué et disponible en 2001 (3 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données des hôpitaux	28 %-45 % (4 doses en 2003)	- < 2 ans : 39,7 % (93,5 à 56,3/100 000 de 1998-2001 à 2003) - < 5 ans : 37,5 % (56,1 à 35,1/100 000 de 1998-2001 à 2003)	-

Tableau 2 Principales études évaluant l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP chez les enfants (suite)

Auteur/pays (année)	Programme universel	Design de l'étude	Couverture vaccinale (CV) par le VPC-7	Efficacité à prévenir les IIP	Efficacité à prévenir les IIP à sérotypes vaccinaux
Barricarte A/ Navarre; Espagne (2007)	vaccin homologué et disponible en 2001 (3 + 1 dose)	Étude cas-témoins (85 cas, 425 témoins âgés entre 0-4 ans)	CV ≥ 1 dose : - 21 % (cas) - 27 % (témoins)	31 %	88 %
Lepoutre A/France (2008)	année 2006 (3 + 1 dose) mais vaccin homologué et disponible en 2001	Étude populationnelle basée sur les données de surveillance du réseau de laboratoires EPIBAC	44 % (3 doses, enfants de 6-12 mois en 2006)	Enfants < 2 ans : – méningites : 25 % (8 à 6/100 000 de 2001-2002 à 2006) – bactériémies : 20 % (21,8 à 17,5/100 000 de 2001-2002 à 2006)	Enfants < 2 ans; méningites et bactériémies : 70,6 % (20,4 à 6,0/100 000 de 2001-2002 à 2006)
Lucero MG <i>et al.</i> , <i>Cochrane Database</i> (2009)	-	RCT : Méta-analyse; efficacité vaccinale chez les < 2 ans	-	58 % (29-75 %, p = 0,001)	80 % (58-90 %, P < 0,0001)
Rückinger S/ Allemagne (2009)	année 2006 (3 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données de surveillance (hôpitaux et laboratoires)	80 % (4 doses en 2007)	– < 2 ans : 45 % (20 à 11/100 000 de 1997-2003 à 2007-2008)	-
Vestrheim D/ Norvège (2008)	année 2006 (2 + 1 dose)	Étude populationnelle basée sur les données des maladies à déclaration obligatoire	80 % (3 doses; enfants âgés de plus de 13 mois en 2008)	– < 2 ans : 52 % (67,7 à 32,6/100 000 de 2004-2005 à 2007) – < 5 ans : 45 % (36,0 à 19,7/100 000 de 2004-2005 à 2007)	– < 2 ans : 71 % (47,1 à 13,7/100 000 de 2004-2005 à 2007) – < 5 ans : 58 % (23,9 à 10,0/100 000 de 2004-2005 à 2007)

En conclusion, une certaine variabilité de l'efficacité du VPC-7 à prévenir les IIP a été notée selon les pays où les études ont été réalisées. L'impact bénéfique enregistré a été plus grand aux USA et au Canada qu'en Europe et ailleurs dans le monde. Cette variabilité est liée à plusieurs facteurs dont notamment :

- la proportion des sérotypes vaccinaux causant les IIP avant l'introduction du VPC-7 (estimée à 88 % aux USA-Canada et à 77 % en Europe avec des variations entre les pays);
- la couverture vaccinale (plus élevée en Amérique du nord et fluctuant entre 87 % aux USA en 2006 et 88 % au Québec en 2008);
- les méthodes et les systèmes de surveillance et de déclaration des cas d'IIP.

1.4 ÉMERGENCE D'IIP CAUSÉES PAR DES SÉROTYPES NON CONTENUS DANS LE VPC-7

Suite à la généralisation de la vaccination par le VPC-7, de très nombreuses publications ont rapporté que la réduction importante de cas d'IIP dues aux sérotypes vaccinaux s'est accompagnée en parallèle d'une augmentation des cas d'IIP causées par les sérotypes non couverts par le vaccin (dont l'amplitude est variable selon les populations étudiées). Les résultats des principales et plus récentes études traitant de ce sujet chez les jeunes enfants sont rapportées ci-dessous.

1.4.1 Au Canada

Les données de surveillance en laboratoire chez les moins de 5 ans au Québec ont confirmé la baisse marquée des cas d'IIP depuis l'introduction du VPC-7 passant d'une moyenne de 137 cas en 2003-2004 à seulement 59 cas en 2008 (Lefebvre, B. et collab., 2011). Cette baisse était liée essentiellement aux IIP causées par les sérotypes inclus dans le vaccin : la proportion des cas associés aux sérotypes vaccinaux a chuté de 80 % en 2003-2004 à 0 % en 2008. Parmi les sérotypes non vaccinaux, l'émergence du sérotype 19A a été particulièrement importante avec un accroissement continu des cas de 2.9 % des cas d'IIP en 2002-2003 à 47,5 % des cas d'IIP (28 cas) en 2008. Des souches de sérotype 19A étaient également résistantes tant à la pénicilline qu'à l'érythromycine. Bien que le nombre total de cas d'IIP soit resté stable après introduction du VPC-7, cet effet de remplacement des sérotypes inclus dans le vaccin a aussi été observé chez les personnes âgées de 5 ans et plus (50-60 % des IIP étaient liées aux sérotypes vaccinaux avant 2004, et 20 % seulement en 2008) avec également une émergence du sérotype 19A avec un même profil de résistance.

L'étude canadienne basée sur les données IMPACT chez les enfants de moins de 5 ans a aussi rapporté un accroissement des cas d'IIP liées aux sérotypes non vaccinaux (évalué à 90 % de 2000-2001 à 2006-2007) (Bettinger, J. A. et collab., 2010). Parmi les sérotypes non couverts par le VPC-7, une augmentation significative a été seulement notée pour le 19A.

1.4.2 Aux États-Unis

Aux États-Unis, une étude utilisant les données de l'*Active Bacterial Core* a rapporté que la baisse importante de l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux (97 % de 1998-1999 à 2004) chez les enfants de moins de 5 ans a été associée à une augmentation modeste de l'incidence des IIP liées aux sérotypes non vaccinaux (20 % de 1998-1999 à 2004). Dans cette étude, la proportion des IIP associées aux sérotypes vaccinaux chez les moins de 5 ans a chuté de 83 % à 12 % avec, en contrepartie, l'émergence du 19A comme sérotype prépondérant (à l'origine de 40 % de sérotypes non vaccinaux en 2004) (Hicks, L. A. et collab., 2007). Le remplacement des sérotypes vaccinaux a aussi été documenté dans cette publication chez les personnes âgées de 65 ans et plus (sérotypes non vaccinaux augmentant de 44 % à 78 % de 1999 à 2004). Au Massachusetts, la prépondérance du sérotype 19A chez les enfants de moins de 5 ans présentant des IIP (une proportion de 44 % en 2005) a également été observée, avec l'apparition pour la première fois d'un clone multirésistant en 2005 (Pelton, S. I. et collab., 2007). Si, aux États-Unis, l'augmentation de l'incidence des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux est restée modérée dans la population générale, des augmentations plus importantes venant atténuer l'impact du VPC-7 ont été rapportées chez les enfants des populations autochtones de l'Alaska estimées à 140 % chez les moins de 2 ans de 1995-2000 à 2004-2006 (Singleton, R. J. et collab., 2007). Le sérotype 19A était la cause d'environ une IIP sur quatre en 2004-2006 chez les enfants de moins de 2 ans en Alaska. En se basant sur les données les plus récentes (2006-2007) de l'*Active Bacterial Core* aux États-Unis, seulement 2 % des IIP ont été causées par les sérotypes inclus dans le VPC-7 chez les moins de 5 ans (CDC, 2010).

1.4.3 En Europe

L'émergence en Europe des sérotypes 7F et 19A est aussi bien documentée (Hanquet, G. et collab., 2010). La réduction de 71 % de l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux entre 2001-2002 et 2006 chez les enfants de moins de 2 ans en France, a été contrebalancée par l'accroissement de 85 % de l'incidence des IIP causées par les sérotypes non vaccinaux (Lepoutre, A. et collab., 2008). Les sérotypes 3F et 19A représentaient en effet 37 % des sérotypes non vaccinaux en 2006 chez les enfants de moins de 2 ans (avec une augmentation significative de ces deux sérotypes depuis 2001-2002). L'étude cas-témoins réalisée dans la province de Navarre en Espagne a montré que le risque d'IIP dues aux sérotypes non vaccinaux était six fois plus élevé chez les enfants vaccinés (prise d'une dose ou plus de VPC-7) en comparaison avec les enfants non vaccinés (Aristegui, J. et collab., 2007). Les données de surveillance des IIP dans la province de Navarre ont appuyé les résultats de l'étude cas-témoins : l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans n'a que faiblement diminué entre les périodes pré-vaccinales et post-vaccinales (la baisse des IIP dues aux sérotypes vaccinaux a été compensée par l'augmentation des IIP secondaires aux sérotypes non vaccinaux) (Guevara, M. et collab., 2009). Une augmentation significative de la proportion des sérotypes 7 et 19A a été observée durant la période de l'étude. Enfin, l'augmentation des sérotypes 19A a été documentée spécifiquement chez des enfants de moins de 2 ans des Pays-Bas qui avaient reçu un calendrier de 2 doses plus 1 dose comme celui du Québec (RR : 1,75 (1,14-2,70) (van Gils, E. J. et collab., 2010).

En conclusion, le remplacement des sérotypes inclus dans le vaccin VPC-7 par d'autres sérotypes de pneumocoques a été rapporté avec une ampleur différente selon les pays où le programme d'immunisation a été appliqué. Aux États-Unis, au Canada et en Europe, l'émergence du sérotype 19A comme cause prépondérante des IIP chez les enfants de moins de 5 ans après introduction du VPC-7 est maintenant un fait documenté dans la majorité des études (Reinert, R. et collab., 2010). L'introduction de nouveaux vaccins de même que la pression sélective de l'usage des antibiotiques, continueront à favoriser l'émergence de souches non contenues dans le vaccin et souvent porteuses d'un certain degré de résistance sans annuler toutefois l'effet bénéfiques de ces vaccins (Hanage, W. P. et collab., 2007).

2 COUVERTURE VACCINALE (VPC-7 ET INFLUENZA)

2.1 OBJECTIFS

Au Québec, l'évaluation de la couverture vaccinale chez les jeunes enfants est réalisée dans le cadre d'enquêtes postales bisannuelles. La première enquête a été réalisée en 2006, la seconde en 2008 et en 2010, la troisième édition (Boulianne, N. et collab., 2007; Boulianne, N. et collab., 2009; Boulianne, N. et collab., 2011).

L'objectif principal de ces enquêtes postales est d'obtenir un estimé de la couverture vaccinale à l'âge de 15 mois et de 24 mois. Tous les vaccins prévus au calendrier en fonction de l'âge sont évalués y compris ceux contre l'influenza. Les 3 enquêtes menées à ce jour ont permis d'obtenir un portrait de la couverture vaccinale de 6 cohortes d'enfants visés par le programme de vaccination contre le pneumocoque depuis son introduction au calendrier régulier de vaccination québécois en décembre 2004.

Ainsi, le groupe d'enfants nés entre le 1^{er} décembre 2003 et le 31 mars 2004, appelé cohorte 2003, sont nés avant l'introduction du programme de vaccination. Ils ont cependant pu bénéficier d'un certain programme de rattrapage. Le groupe d'enfants nés entre le 1^{er} octobre 2004 et le 31 janvier 2005, appelé cohorte 2004, constitue la première cohorte visée par le programme universel à 3 doses du vaccin pneumococcique conjugué (VPC-7). Les résultats correspondant à ces deux cohortes ont été présentés dans un précédent rapport et nous profitons de la tenue d'enquêtes supplémentaires pour ajouter au portrait de la vaccination contre le pneumocoque conjugué au Québec 4 nouvelles cohortes de naissance.

2.2 MÉTHODOLOGIE

Il s'agit d'études descriptives transversales réalisées auprès d'un échantillon d'enfants sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Ce fichier constitue une base d'échantillonnage exhaustive de la population au Québec. En 2006, l'échantillon initial était de 600 enfants dans chaque groupe alors qu'en 2008 et 2010 l'échantillon a été augmenté à 1 000 enfants en vue d'augmenter la puissance statistique. Un questionnaire a été envoyé aux parents de l'enfant suivant la méthodologie de Dilman, soit un premier envoi suivi d'une relance postale et d'une relance téléphonique afin d'améliorer le taux de réponse. Les trois enquêtes ont été réalisées au printemps de l'année.

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

l'automne-hiver précédents à l'exception de l'enquête 2010 car le vaccin influenza saisonnier n'a été administré qu'à partir de janvier février.

Pour les enfants âgés d'un an, l'évaluation de la couverture vaccinale a été réalisée à l'âge de 15 mois alors que pour les enfants de deux ans, l'évaluation s'est faite à l'âge de 24 mois.

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

2.3 RÉSULTATS

La population à l'étude est présentée au tableau 3. Au total 6 cohortes de naissance totalisant 3 358 enfants sont inclus dans l'étude. Le taux de réponse aux différentes enquêtes varie de 61 % à 73 % selon l'année de l'enquête et la cohorte. C'est en 2006 que les taux de réponse ont été les plus élevés. Les participants à l'étude sont représentatifs de la population du Québec pour ce qui est de la région de résidence, l'âge de la mère à la naissance, la scolarité de la mère et le rang de l'enfant dans la famille.

Tableau 3 Couverture vaccinale contre le pneumocoque en 2006 selon la cohorte

Cohorte de naissance	Enquête 2006		Enquête 2008		Enquête 2010	
	2003	2004	2006 a	2006 b	2007	2008
Date de naissance	1 ^{er} déc. 2003 et le 31 mars 2004	1 ^{er} oct. 2004 et le 31 janv. 2005	1 ^{er} janv. au 31 mars 2006	1 ^{er} oct. et le 31 déc. 2006	1 ^{er} oct. 2007 au 31 déc. 2007	1 ^{er} juill. au 30 sept. 2008
Échantillon initial	600	600	1 000	1 000	1 000	1 000
Taux de réponse	71 %	73 %	64 %	66 %	61 %	64 %
N final	411	433	629	652	604	629
Âge à l'évaluation de la CV	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois

À l'exception de la première cohorte née en 2003 qui n'était pas visée par le programme universel introduit en janvier 2004, plus de 97 % des enfants ont reçu au moins une dose de vaccin contre le pneumocoque conjugué et entre 90 et 95 % ont reçu 3 doses ou plus selon la cohorte (tableau 4). Cette proportion diminue légèrement si on considère valides uniquement les 3^e dose administrées à l'âge de 12 mois et plus. Les retards dans l'administration de la 3^e dose peuvent également être appréciés lorsque l'on tient compte uniquement des doses administrées avant 15 mois ou avant 24 mois. Ces retards tendent à diminuer avec les années et les figures 1 et 2 illustrent bien l'amélioration de cette situation au regard de la fidélité au calendrier de vaccination.

Les activités de rattrapage après l'introduction du vaccin VPC-7 au calendrier de vaccination régulier ont permis d'atteindre une couverture vaccinale de 73 % chez les enfants de la cohorte deux ans de 2003 (2 doses administrées \geq 12 mois ou 3 doses dont une \geq 12 mois).

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

Tableau 4 Couverture vaccinale contre le pneumocoque selon la cohorte de naissance

	Cohorte de naissance											
	2003 N = 411		2004 N = 433		2006 a N = 629		2006 b N = 652		2007 N = 604		2008 N = 629	
Âge à l'évaluation	24 mois		15 mois		24 mois		15 mois		24 mois		15 mois	
Nb de doses du VPC-7	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0 dose	45	10,9	11	2,5	19	3,0	13	1,9	13	2,2	14	2,2
\geq 1 dose	366	89,1	422	97,5	610	97	639	98	591	97,8	615	97,8
\geq 2 doses	334	81,3	421	97,2	606	96,3	633	97,1	590	97,7	604	96,0
\geq 3 doses (IC 95 %)	144	35,0 (30,4 – 39,9)	388	89,6 (86,3 – 92,3)	585	93 (90,7 – 94,9)	603	92,5 (90,2 – 94,4)	572	94,7 (92,6 – 96,4)	585	93,0 (90,7 – 94,9)
3 doses dont une \geq 12 mois (IC 95 %)	137	33,3 (28 – 38,1)	375	86,6 (83 – 89,7)	579	92,1 (89,7 – 94,0)	596	92,4 (89,0 – 93,5)	565	93,5 (91,3 – 95,4)	577	91,7 (89,3 – 93,8)
3 doses dont une \geq 12 mois ou 2 doses après 12 mois (IC 95 %)	300	73,0 (68,4 – 77,2)										
3 doses < 15 mois* ou < 24 mois			343	79,2	581	92,4	557	85,4	569	94,2	566	90,0
\geq 4 doses	81	19,7	22	5,1	26	4,1	29	4,4	28	4,6	25	4,0

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

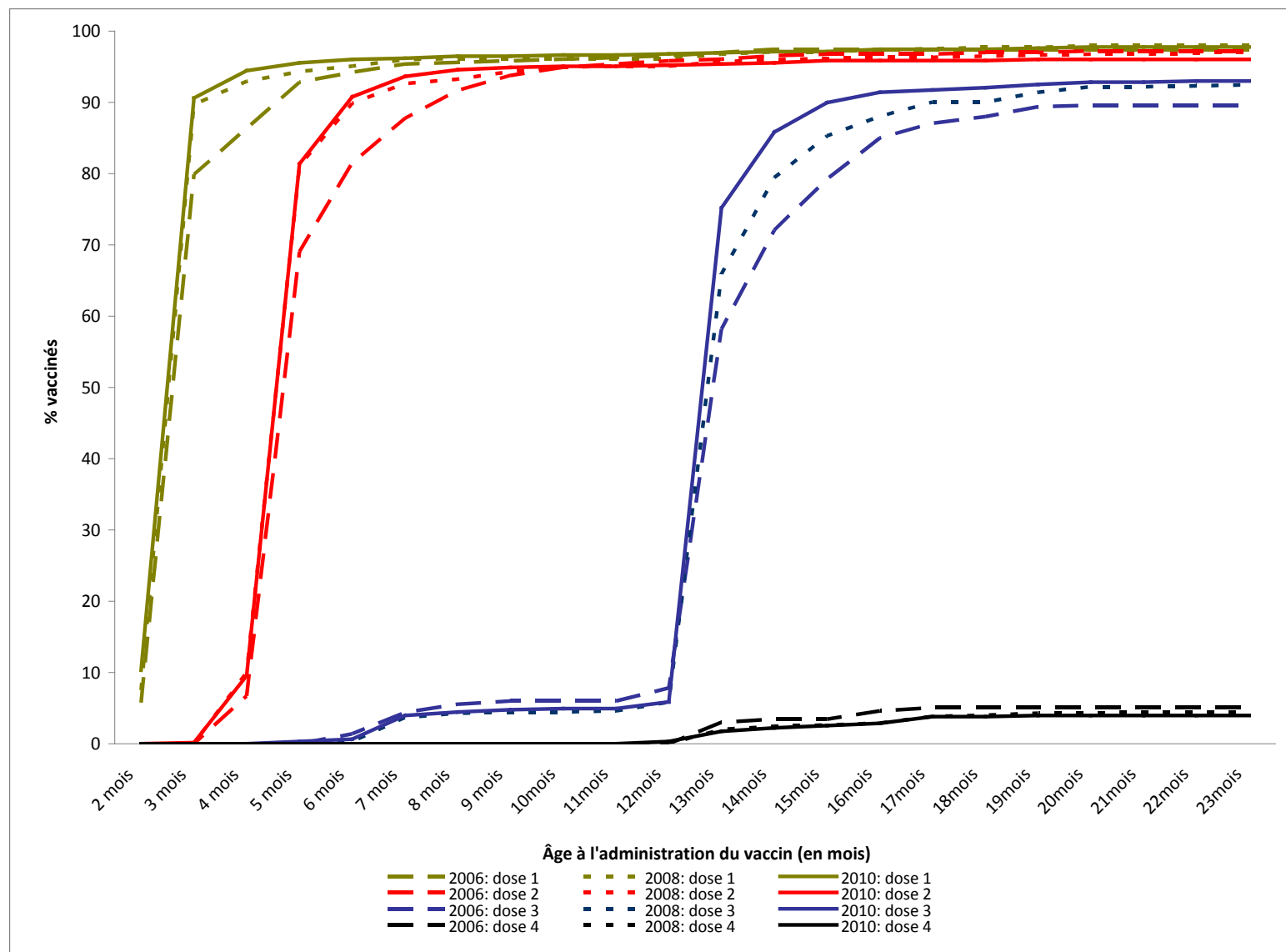


Figure 1 Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge et la dose chez les enfants de la cohorte un an

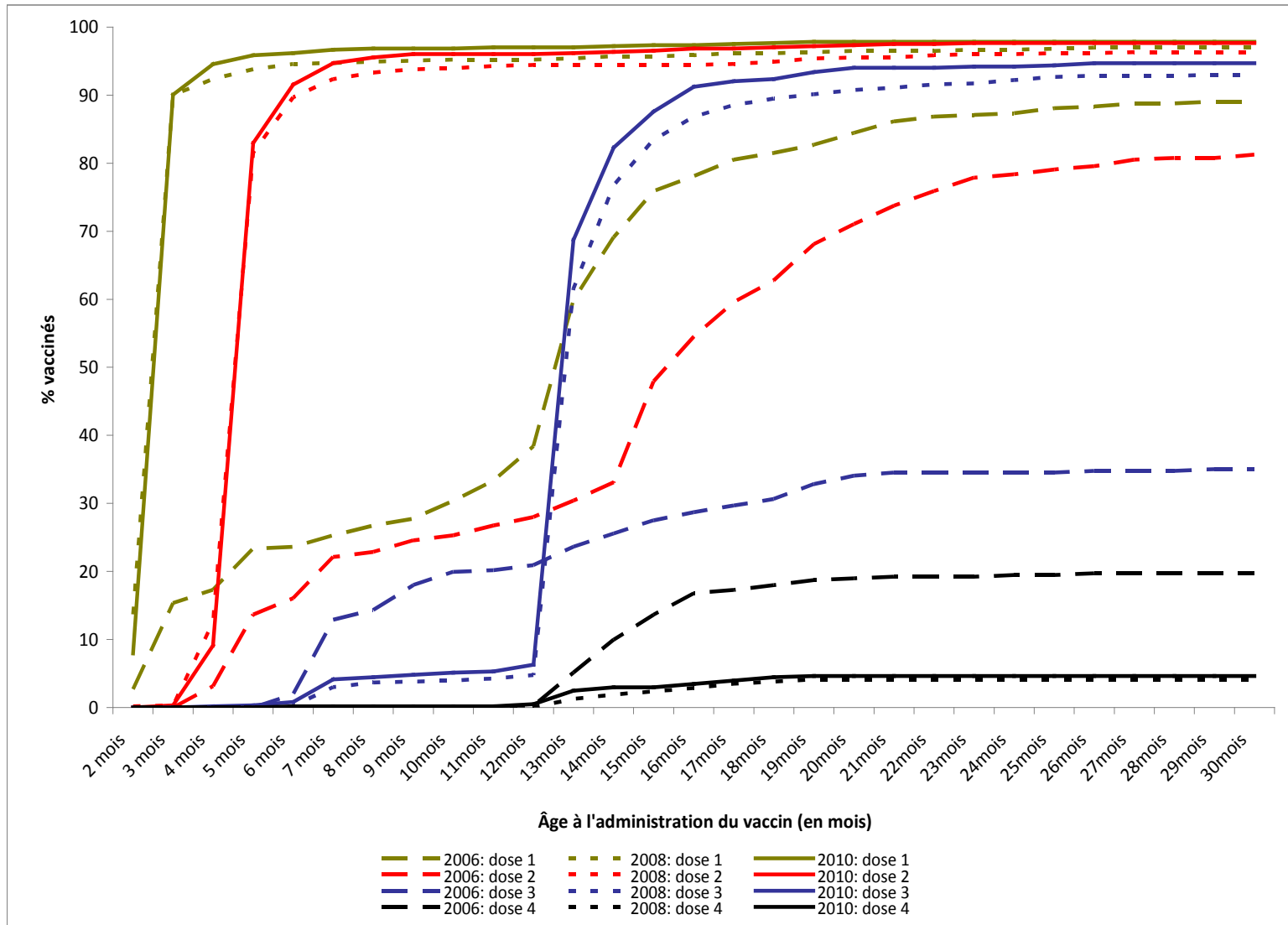


Figure 2 Couverture vaccinale cumulative VPC-7 (%) selon l'âge, la dose et l'année d'enquête chez les enfants de la cohorte deux ans

La couverture vaccinale 2 doses contre l'influenza à l'automne-hiver 2005-2006 est de 33 % dans les deux cohortes nés en 2003 et 2004 (tableau 5). Cette proportion a diminué à l'automne-hiver 2007-2008 chez les enfants nés en 2006. Une même diminution est observée pour une seule dose de vaccin. Il n'a pas été possible d'évaluer cette couverture vaccinale en 2010 car la campagne de vaccination influenza saisonnière a été reportée au début de l'hiver en raison de la vaccination pandémique et l'enquête était menée au même moment.

Tableau 5 Couverture vaccinale contre l'influenza en 2005 et 2007 selon la cohorte

	Cohorte de naissance			
	2003	2004	2006a	2006b
Nombre de doses du vaccin influenza	N = 411 n %	N = 433 n %	N = 629 n %	N = 652 n %
1 dose	155 37,7	181 41,8	177 28,1	252 38,7
2 doses (IC 95 %)	138 33,6 (29,0 – 39,4)	144 33,3 (28,8 – 37,9)	151 24,0 (20,7 – 27,3)	178 27,3 (23,9 – 30,7)

* Pour les enfants de la cohorte 2 ans, la première dose pouvait avoir été administrée à l'automne-hiver 2004-2005.

2.4 DISCUSSION

Le programme de vaccination contre le pneumocoque dès sa première année d'implantation a rejoint près de 90 % des enfants québécois avec 3 doses de vaccins du calendrier à 2, 4 et 12 mois. Cette proportion s'est accrue avec les années et les cohortes subséquentes nées depuis 2005 ont atteint entre 92 et 94 % de couverture vaccinale ce qui est remarquable pour un programme si jeune. Également, une proportion très élevée de 97 % a reçu au moins 2 doses du vaccin. Entre 2 et 3 % des enfants n'ont reçu aucune dose du vaccin contre le pneumocoque.

Également, on note une diminution des retards à l'administration des vaccins au fil des années. À 15 mois, c'était 80 % des enfants de la cohorte 2005 qui avaient reçu les 3 doses de vaccin. Parmi les enfants des cohortes nés en 2006 et 2008, cette proportion s'élève respectivement à 85 % et 90 %. Plusieurs mesures ont été prises par les CSSS depuis les 5 dernières années en vue d'améliorer la situation au regard des retards vaccinaux. Il semble que certaines de ces mesures aient porté fruits. À ces mesures, s'ajoute en 2008 la disponibilité d'un vaccin combiné contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle ce qui a permis de réduire de 4 à 3 les injections normalement administrés à l'âge de 12 mois. Cela a pu favoriser l'administration de tous les vaccins à la même visite et ainsi réduire les retards vaccinaux.

Le rattrapage auprès des enfants plus vieux, nés avant 2005, a été fait de manière passive, c'est-à-dire que l'enfant se voyait offrir un vaccin pneumococcique conjugué au moment d'une visite de routine pour un autre vaccin. Néanmoins, 73 % présentent un statut vaccinal

complet pour l'âge ce qui montre une bonne performance du rattrapage. Toutefois, les enfants nés entre janvier 2001 et juin 2003, qui étaient âgés entre 18 mois et 4 ans en décembre 2004 au moment de l'introduction du programme, sont vraisemblablement moins bien vaccinés que ceux nés en 2004 (cohorte deux ans) puisque les occasions d'offrir cette vaccination de rattrapage étaient moins nombreuses.

Il est possible qu'un biais lié à la non-réponse des parents soit présent. Le taux de réponse varie entre 73 % en 2006 et 61 % en 2010. Cette diminution du taux de réponse peut en partie s'expliquer par la difficulté à rejoindre les parents lors de la relance téléphonique puisque qu'une proportion de plus en plus grande de foyers n'ont pas de téléphone fixe ou ont un numéro non retrouvé au bottin téléphonique (numéro confidentiel). On ne peut exclure que les parents non répondants présentent des caractéristiques différentes des répondants. Des parents favorables à la vaccination pourraient être plus à l'aise pour répondre à un questionnaire portant sur ce sujet, contrairement à des parents opposés à la vaccination. Cela peut avoir eu pour effet de biaiser l'estimé de couverture vaccinale obtenu et de surestimer la couverture vaccinale VPC-7 dans nos enquêtes.

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

Le programme de vaccination contre l'influenza semble avoir perdu des points. Une proportion moins importante des enfants de un an et deux ans a reçu un vaccin contre l'influenza à l'automne 2007 comparativement à l'automne 2005 alors que le programme en était à sa quatrième année d'implantation auprès des enfants âgés entre 6 et 23 mois. Des efforts sont nécessaires pour augmenter significativement la couverture vaccinale dans ce groupe d'âge.

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

3 DÉCLARATION OBLIGATOIRE DES IIP

3.1 OBJECTIFS

Ce projet vise à étudier l'évolution de l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoque (IIP) dans la province du Québec. Nous nous intéresserons particulièrement aux enfants de moins de 5 ans. Pour ce faire, nous disposons des déclarations d'IIP provenant du fichier des maladies à déclaration obligatoire (fichier MADO) pour la période comprise entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2009 (10 ans).

3.2 MÉTHODOLOGIE

Au Québec, l'infection invasive à *S. pneumoniae* est une maladie à déclaration obligatoire (MADO) depuis 1996. Les médecins et les laboratoires doivent signaler à la direction régionale de santé publique (DRSP) tous les cas confirmés d'IIP et ce dans les 48 heures. Ensuite, la DRSP doit mener une enquête pour confirmer les cas par rapport à la définition nosologique et recueillir des informations sur le patient à partir d'un questionnaire commun. Une fois les cas validés, les informations nominatives sont saisies dans la banque de données électronique provinciale MADO.

Il a fallu quelques années pour que la procédure se mette en place et que systématiquement les cas d'IIP soient déclarés, c'est pourquoi les données concernant les premières années ne reflètent pas la réalité. Il a donc été décidé de commencer l'étude au 1^{er} janvier 2000, en supposant que la déclaration des IIP soit devenue routinière. La présente étude porte sur les données déclarées et enregistrées dans la banque MADO en date du 16 septembre 2010.

Définition nosologique

La définition en vigueur actuellement exige la présence d'une des deux conditions suivantes pour qu'un cas soit confirmé :

- Isolement ou détection d'acides nucléiques du pneumocoque (*S. pneumoniae*) par une technique appropriée d'un site normalement stérile;
- Manifestations cliniques compatibles et détection de l'antigène du pneumocoque dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).

Les informations concernant les méthodes utilisées pour la confirmation du diagnostic de l'IIP n'étaient pas toujours disponibles et certaines erreurs ont été observées dans l'interprétation des résultats. Nous avons donc créé une nouvelle variable pour classer les cas en fonction d'une hiérarchie dans la spécificité du diagnostic avec par ordre de priorité : culture, PCR, et inconnu. Les cas comportant une mention de diagnostic fait par sérologie (n = 62) ont été classés dans la catégorie inconnue car ce type de test ne fait pas partie des examens de routine au Québec et n'est pas inclus dans la définition nosologique. En ce qui concerne l'origine du prélèvement, nous avons classé les cas en quatre catégories suivant une hiérarchie : LCR, sang (ou sérum), autre et inconnu. Les cas ayant pour origine du prélèvement une mention de sécrétion (n = 19) ou d'expectoration (n = 6) ont été classés parmi ceux d'origine indéterminée car ils auraient normalement dû être exclus advenant

l'absence d'autres preuves. Nous avons donné au processus de validation le bénéfice du doute.

Analyses statistiques

Les données démographiques pour les calculs des taux d'incidence sont celles les plus récentes de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). Le calcul des taux d'incidence à travers le temps s'est fait sur la base de la variable date de prélèvement. Si elle est manquante, nous avons utilisé la date d'épisode. Cette dernière est par convention la date de réception de la déclaration du cas à la DRSP. Cette considération nous permet d'attribuer une date pour chaque événement, malgré une certaine d'incertitude. Afin de tenir compte de l'évolution démographique, les taux d'incidence ont été réajustés par année d'âge par une standardisation directe en prenant la population de 2006 en référence. Toutes les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute Inc. Cary; NC, USA, 2002-2003).

3.3 RÉSULTATS

3.3.1 La base de données

L'étude couvre la période du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2009. Durant ces 10 années, on a recensé 8 450 cas confirmés d'infection dans le fichier MADO extrait le 16 septembre 2010. Parmi ces 8 450 cas, quatre cas ont dû être retirés compte tenu de l'absence de la date de naissance. Au final, le fichier comporte 8 446 cas de tous âges.

3.3.2 Évolution de l'utilisation des méthodes de diagnostic

Le tableau 6 montre, par méthode de diagnostic, l'évolution du nombre de cas et des proportions par origine des prélèvements. En moyenne, 95,6 % des infections ont été diagnostiquées par culture bactérienne du LCR ou du sang. Très peu de cas ont été diagnostiqués par des techniques d'amplification des acides nucléiques (TAAN) puisque ces analyses ne sont pas disponibles dans les laboratoires diagnostiques. La proportion de cas pour laquelle la méthode de diagnostic n'est pas mentionnée a augmenté progressivement depuis 2004.

Tableau 6 Évolution des méthodes de diagnostic selon l'origine du prélèvement, 2000-2009

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
CULTURE										
LCR	37	32	22	24	30	22	23	27	28	25
SANG	696	822	752	806	899	758	582	672	783	857
AUTRE	12	17	13	15	28	12	16	22	30	37
INCONNU	17	7	8	6	4	12	9	30	17	22
Sous-total	762	878	795	851	961	804	630	751	858	941
Proportion	98,8 %	99,2 %	97,5 %	98,6 %	97,2 %	97,1 %	96,5 %	96,0 %	96,8 %	96,6 %
PCR										
LCR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
SANG	0	1	0	2	2	0	0	1	1	0
Sous-total	0	1	0	2	2	0	0	1	1	1
Proportion	0,0 %	0,1 %	0,0 %	0,2 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %
INCONNU										
LCR	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1
SANG	6	5	19	9	24	22	19	25	25	19
AUTRE	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
INCONNU	3	0	0	1	1	2	4	3	2	11
Sous-total	9	6	20	10	26	24	23	30	27	32
Proportion	1,2 %	0,7 %	2,5 %	1,2 %	2,6 %	2,9 %	3,5 %	3,8 %	3,0 %	3,3 %
Total	771	885	815	863	989	828	653	782	886	974
LCR	37	33	22	24	31	22	23	28	28	27
SANG	702	827	771	815	923	780	601	697	808	876
Proportion de SANG et LCR	95,8 %	97,2 %	97,3 %	97,2 %	96,5 %	96,9 %	95,6 %	92,7 %	94,4 %	92,7 %
AUTRE	12	17	14	15	28	12	16	23	30	38
INCONNU	20	7	8	7	5	14	13	33	19	33
Proportion Autre et Inconnu	4,2 %	2,7 %	2,7 %	2,5 %	3,3 %	3,1 %	4,4 %	7,2 %	5,5 %	7,3 %

3.3.3 Incidence des IIP dans la population générale

Les 8 446 cas sont survenus dans une population d'étude représentant 76 699 140 personnes-années, ce qui revient à une incidence moyenne de 11 pour 100 000.

La figure 3 montre le nombre de cas déclarés d'IIP pour chaque année et la figure 4 rapporte les taux d'incidence. Une augmentation d'amplitude inégale du nombre de cas déclarés d'infections de 2000 à 2004 est observée. De 771 cas en 2000 (incidence de 10,5 par 100 000 personnes-années), on dénombre jusqu'à 989 cas en 2004 (incidence de 13,1 pour 100 000 personnes-années), année où le plus grand nombre d'IIP a été enregistré. Par la suite, on a observé une baisse graduelle avec un minimum en 2006 où on compte 653 cas déclarés d'infections (incidence de 8,6 pour 100 000 personnes-années). Cela représente une baisse de 35 % entre 2004 et 2006. Cependant, le nombre de cas déclarés est ensuite

en hausse constante jusqu'à 2009, atteignant un nombre de 974 cas, proche de celui atteint en 2004 (incidence de 12,4 pour 100 000 personnes-années).

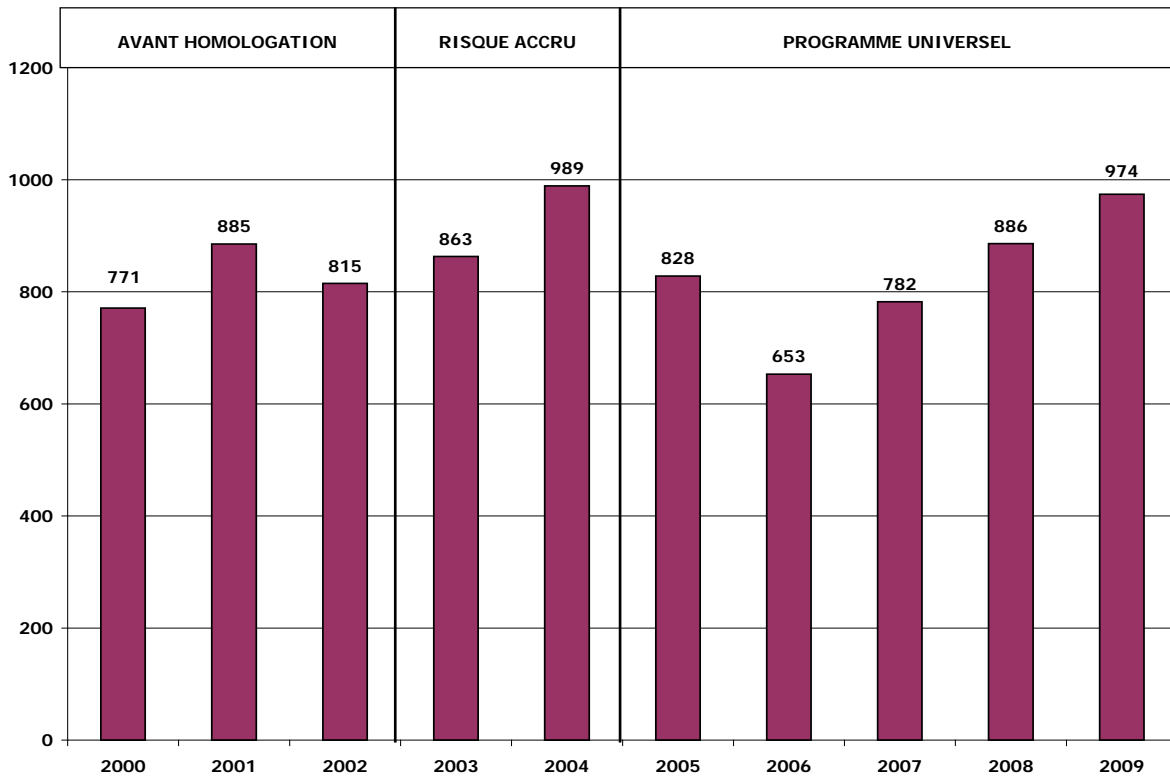


Figure 3 Nombre total de cas déclarés d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, tous âges – Québec, 2000 à 2009

Risque accru = Vaccination offerte gratuitement aux seuls enfants ayant un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque.

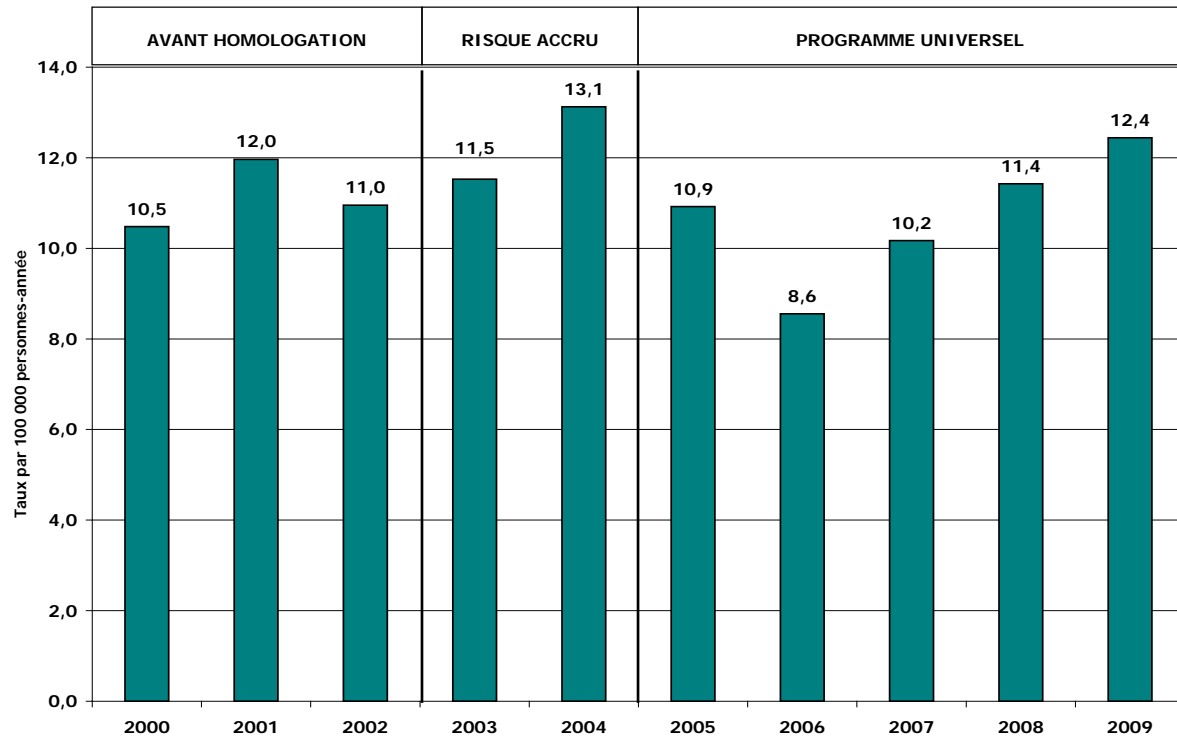


Figure 4 Évolution du taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, tous âges – Québec, 2000 à 2009

Risque accru = Vaccination offerte gratuitement aux seuls enfants ayant un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque.

3.3.4 Incidence en fonction de l'âge

L'incidence des IIP selon l'année d'âge, présente une courbe en « U » typique (figure 5). Il en ressort que la maladie touche tout particulièrement les jeunes (< 5 ans) et les personnes âgées (60 ans ou plus). Chez les jeunes, l'incidence est maximale autour du premier anniversaire. L'incidence est minimale chez les adolescents. Au delà de 20 ans, l'incidence augmente graduellement avec une première accélération vers l'âge de 50 ans et une deuxième vers 80 ans.

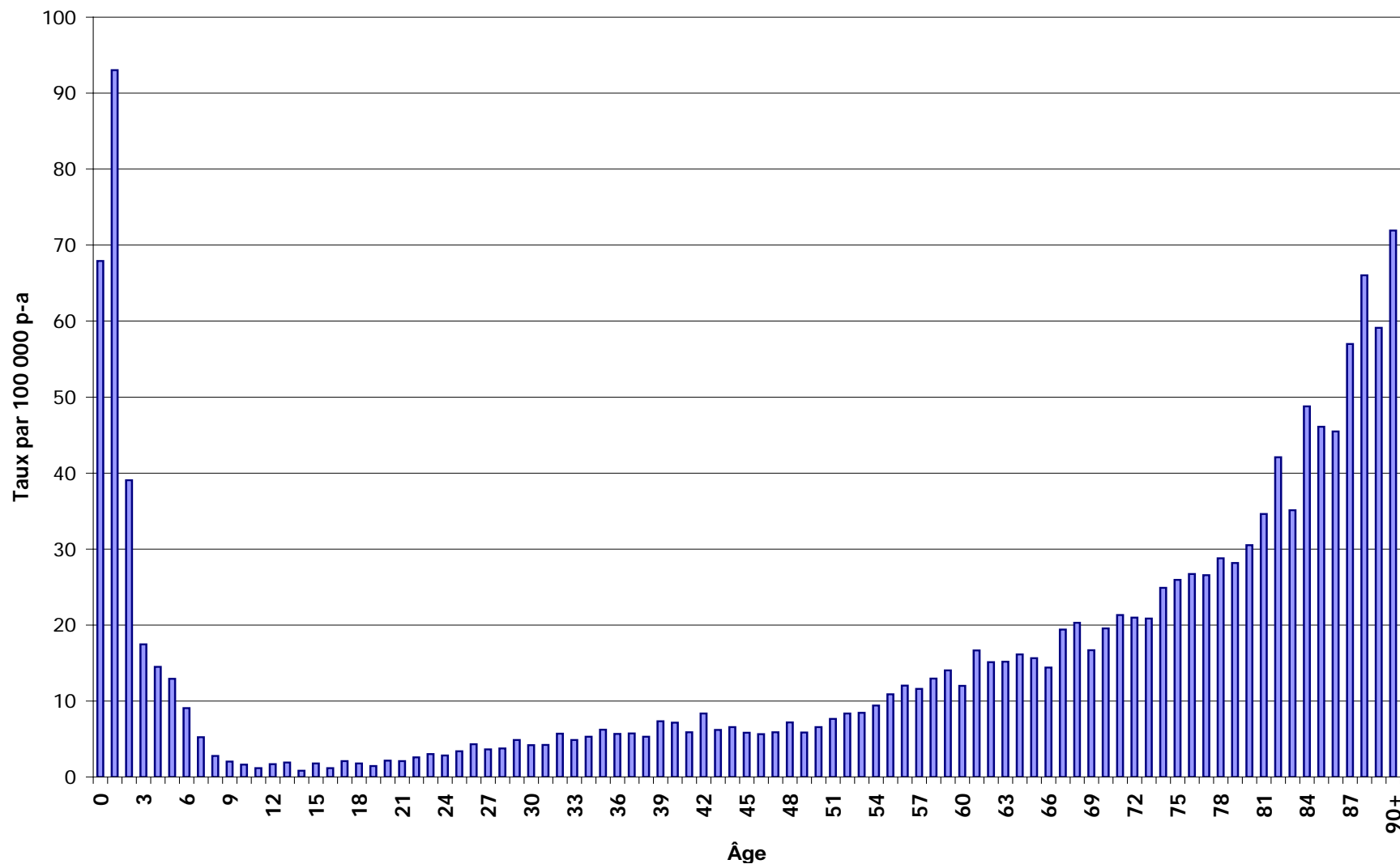


Figure 5 Taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par année d'âge – Québec, 2000 à 2009

3.3.5 Évolution de l'incidence des IIP en fonction de l'âge

La figure 6 représente l'évolution de l'incidence par groupe d'âge. Pour la période de l'étude, on relève un taux d'incidence brut de 46,3 pour 100 000 chez les moins de 5 ans, alors que le reste de la population a un taux d'incidence brut de 9,3 pour 100 000, soit une incidence cinq fois moins élevée. Chez les moins de 5 ans, l'incidence s'est brusquement accrue en 2001 et il pourrait s'agir d'un artéfact de surveillance lors de la mise en marché du premier vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (PCV-7). Une première diminution est survenue en 2004 alors que le vaccin était offert gratuitement aux enfants à haut risque d'infection invasive et que l'utilisation du vaccin sur le marché privé augmentait quelque peu. Suite à l'annonce du programme public de vaccination de tous les enfants âgés de moins de 5 ans et à l'augmentation marquée de l'utilisation du VPC-7 à partir de décembre 2004, l'incidence s'effondre jusqu'en 2006. Cette année là, le taux (21,0/100 000) a diminué de 70 % par rapport à celui observé durant les années 2001-2003 (70,0/100 000). Dans les autres groupes d'âge, on observe des variations à la baisse ou à la hausse durant les années 2000-2005. Un creux est atteint de manière synchrone en 2006, ce qui pourrait être associé à un effet d'immunité de groupe engendré par la vaccination des enfants. À partir de 2007, il existe une tendance à la hausse chez les adultes qui pourrait être mise en relation avec le phénomène de remplacement. De manière globale, les taux d'incidence mesurés en 2009 chez les adultes sont égaux ou même supérieurs à ceux observés avant l'introduction du PCV-7.

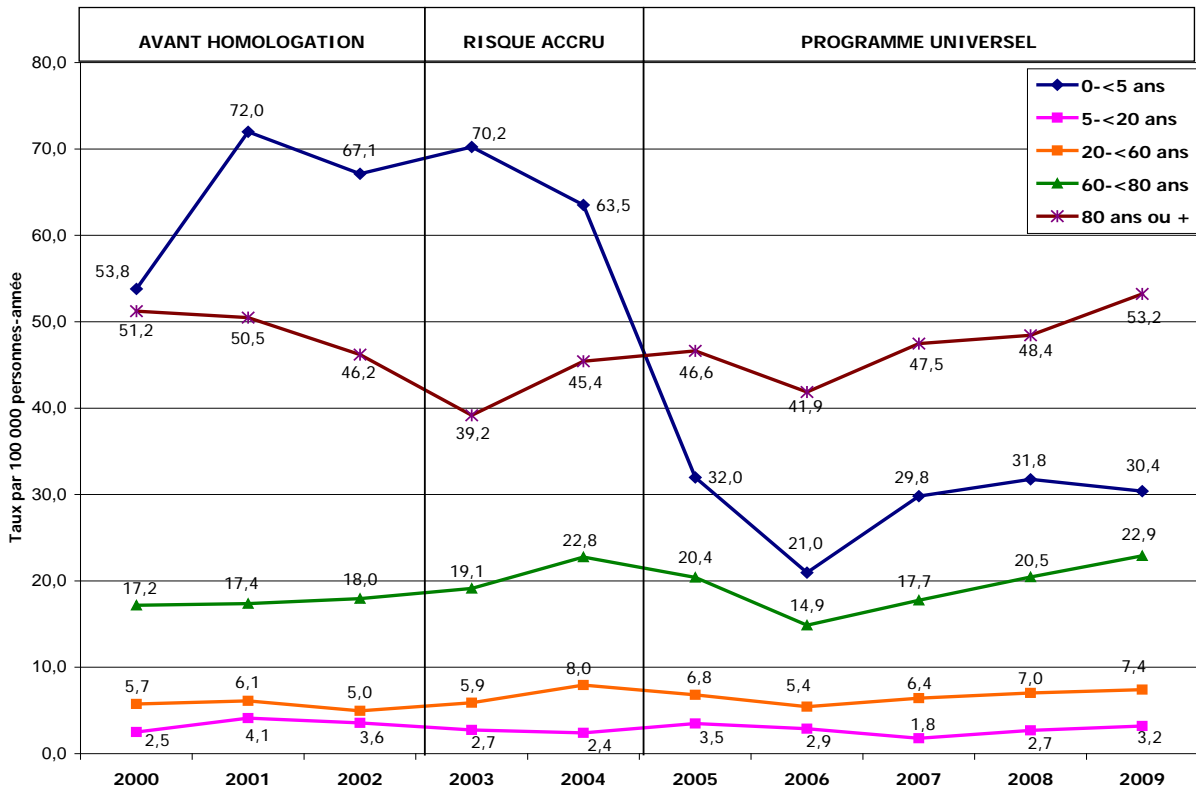


Figure 6 Évolution du taux d'incidence standardisé des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par groupe d'âge – Québec, 2000 à 2009

L'évolution des taux d'incidence chez les enfants âgés de moins de 5 ans est présentée à la figure 7. La baisse des cas déclarés d'IIP de 2003 à 2006 a atteint différemment les groupes d'âge.

- Chez les 0-< 1 an : baisse de 11 % entre 2003 et 2004, puis de 59 % l'année suivante et stabilisation entre 2005 et 2006. Au final, il y a eu une variation de 64 % en 3 ans.
- Chez les 1-< 3 ans : baisse de 13 %, puis 59 % et 51 %. Au total, une baisse de 76 % de 2003 à 2006.
- Chez les 3-< 5 ans : baisse de 13 %, puis 21 % et enfin 27 %. Cela revient à une variation moyenne de 42 % en trois ans.

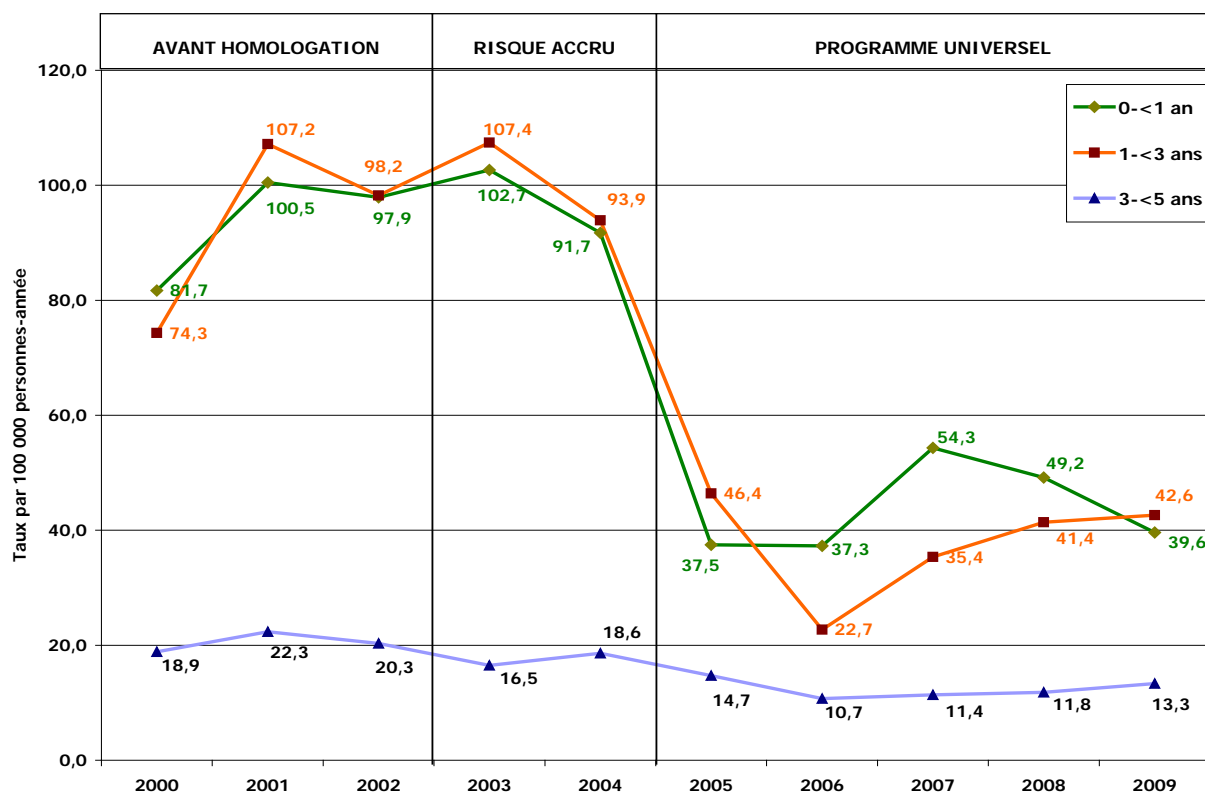


Figure 7 Évolution du taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* chez les 0-4 ans – Québec, 2000 à 2009

3.3.6 Étude de la saisonnalité

À partir du tracé de l'incidence par mois (figure 8), nous retrouvons la forme typique en lettre « U » dans tous les groupes d'âges avec un minimum au mois d'août. Chez les adultes, l'incidence est maximale en janvier alors que chez les enfants âgés de moins de 5 ans, on observe un premier pic en avril et un second en octobre.

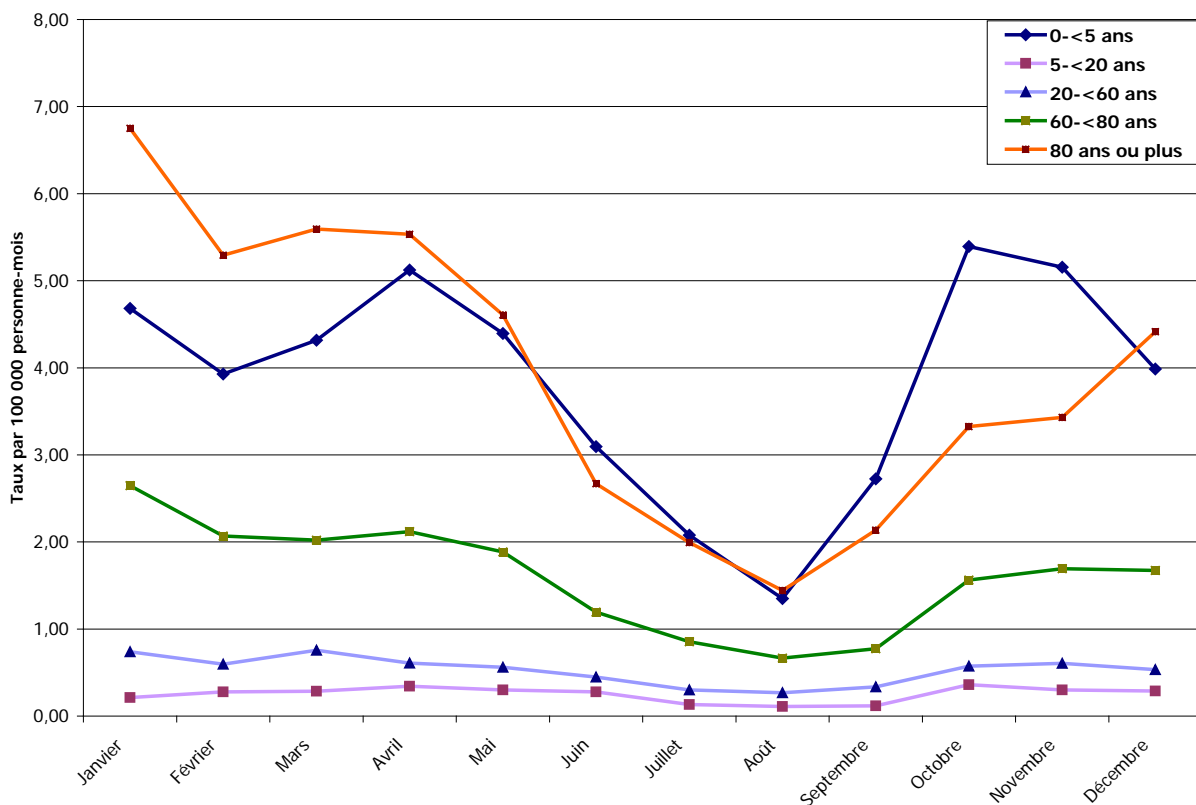


Figure 8 Taux d'incidence des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par mois et par groupe d'âge – Québec, 2000 à 2009

3.4 DISCUSSION

Le taux d'incidence des IIP dans la population générale du Québec a augmenté de 25 % entre 2000 et 2004, passant de 10,5/100 000 à 13,1/100 000. Il est possible que cette augmentation soit un artéfact lié à une amélioration du diagnostic et de la surveillance. Durant cette période, le VPC-7 a été homologué et offert gratuitement aux enfants à haut risque d'infections invasives puis à tous les enfants au Québec. Cette mise en marché a été accompagnée de campagnes d'information sur les IIP orchestrées tant par le producteur du vaccin que par les autorités de santé publique. Les cliniciens ont été sensibilisés à l'importance de ce diagnostic, des fonds ont été distribués pour réaliser des études cliniques et le système de surveillance épidémiologique des IIP par les laboratoires qui est organisé par le LSPQ a été renforcé. Par la suite, une baisse substantielle a été enregistrée entre 2004 et 2006 (diminution de 34 %) et pourrait être expliquée par la combinaison d'un effet direct et indirect du VPC-7 sur l'incidence des infections causées par les sérotypes vaccinaux comme le démontrent les données générées par le réseau des laboratoires sentinelles du LSPQ (Lefebvre, B. et collab., 2011). Finalement, une remontée continue du taux d'incidence de 8,6/100 000 en 2006 à 12,4/100 000 en 2009, soit une augmentation de 44 % est observée. Cela est expliqué par une forte augmentation de la fréquence des infections causées par des sérotypes qui ne figurent pas dans le VPC-7 (Lefebvre, B. et collab., 2011). Au total, l'incidence pour la population générale observée en 2008 (11,4/100 000) est égale à celle observée durant la période 2000-2004 qui a précédé

l'implantation du programme de vaccination universelle des enfants. Aux États-Unis, le phénomène de remplacement a été bien étudié et une théorie a été élaborée selon laquelle le remplacement est maintenant complet et terminé six ans après le début du programme (Hanage, W. P. et collab., 2010). Si cette théorie est valide, cela voudrait dire que l'incidence des IPP dans la population générale devrait se stabiliser à partir de l'année 2010 au Québec.

Lorsqu'on s'intéresse à la tendance dans différents groupes d'âge, il y a une certaine hétérogénéité dans l'évolution des IIP. Chez les enfants de moins de 5 ans, les données mettent en évidence une baisse de l'incidence qui s'est amorcée dès 2004 (surtout chez les moins de 3 ans) et a atteint un minimum en 2006. La valeur enregistrée cette année-là (21,0/100 000) est de 70 % inférieure à la valeur moyenne enregistrée durant la période 2001-2004 qui a précédé l'implantation du programme de vaccination universelle des enfants (70,0/100 000). Par la suite l'incidence a quelque peu remonté pour se stabiliser à partir de 2007. L'incidence moyenne durant la période 2007-2009 (30,5/100 000) est de 56 % inférieure à l'incidence moyenne avant la mise en œuvre du programme, un gain considérable. Aux États-Unis, la diminution d'incidence suite à l'implantation du programme a été de 75 % chez les moins de 5 ans mais le phénomène de remplacement a été moins intense qu'au Québec (Pilishvili, T. et collab., 2010). La même constatation est faite en Alberta, avec une diminution de 49 % chez les moins de 5 ans entre 1998-2001 et 2003-2007, dans le contexte d'un programme comportant 3 + 1 doses de VPC-7 pour la vaccination de routine des enfants et d'un rattrapage limité lors de l'implantation du programme public en 2002 (Kellner, J. D. et collab., 2009).

Dans les autres groupes d'âge, l'incidence a peu évolué durant les dix dernières années. Durant la période 2000-2005, les tendances n'ont pas été uniformes. En 2006, on remarque une diminution synchrone des taux d'incidence dans toutes les catégories d'âge adulte, suivie d'une augmentation progressive que l'on pourrait mettre en rapport avec la diminution des infections causées par les sérotypes vaccinaux et le remplacement par d'autres sérotypes comme constaté dans le système de surveillance par les laboratoires sentinelles (Lefebvre, B. et collab., 2011). Contrairement à ce qui a été observé en Alberta et aux États-Unis, l'implantation du programme de vaccination des enfants avec le VPC-7 ne s'est pas traduite au Québec par un bénéfice pour les adultes âgés de 65 ans ou plus (Kellner, J. D. et collab., 2009; Pilishvili, T. et collab., 2010). L'absence d'un effet indirect chez l'adulte a des conséquences sur les indices coût-efficacité du programme. Une analyse du coût-efficacité du programme de vaccination avec le VPC-7 a été réalisée au Québec (Poirier, B. et collab., 2009). Dans le scénario ne comportant pas de protection indirecte des adultes, le ratio coût-efficacité du programme était respectivement de 45 000 \$ et 29 000 \$ par année de vie gagnée ajustée pour la qualité dans la perspective du système de santé ou sociétale. Ces indices sont acceptables mais ne se comparent pas favorablement à ceux d'autres programmes d'immunisation au Québec.

La surveillance des IIP par le registre des MADO a l'avantage de couvrir une population bien définie et dont on connaît les caractéristiques sociodémographiques grâce aux recensements. Par contre, les données doivent être interprétées avec beaucoup de prudence et certaines faiblesses limitent l'utilisation de ce fichier. Tous les laboratoires de microbiologie des hôpitaux du Québec ont des procédures établies pour signaler aux directions régionales de santé publique les diagnostics qui figurent sur la liste des MADO. De

plus, lorsque des souches de *S. pneumoniae* en provenance d'infections invasives sont transmises au LSPQ pour confirmation et caractérisation, ce dernier transmet les résultats à la direction de santé publique compétente. On peut donc s'attendre à un enregistrement relativement complet des cas. Par contre, les pratiques médicales en termes d'investigation des cas potentiels d'IIP, particulièrement quant aux prélèvements peuvent différer surtout au niveau des hémocultures. Cela peut affecter la sensibilité du système de surveillance et induire des variations spatiotemporelles. Un autre problème est lié à la vérification des diagnostics par les directions régionales de santé publique, à la collecte des données complémentaires concernant la forme clinique, le statut vaccinal et l'évolution du cas, ainsi qu'à l'enregistrement de ces données dans le fichier électronique provincial. Comme mentionné dans la méthode, un petit nombre de cas ayant pour origine du prélèvement une sécrétion ou une expectoration ont été recensés. Normalement, de tels cas ne répondent pas à la définition nosologique et devraient être exclus mais il n'est pas certain qu'une mauvaise interprétation d'un résultat communiqué par un laboratoire ne soit pas à l'origine du problème. Une autre difficulté est liée au fait que l'information sur le sérotype est communiquée tardivement à la direction de santé publique et que le fichier n'est pas toujours ouvert pour inscrire cette information. Ainsi, 337 cas d'IIP ont été recensés avec un sérotype connu dans le fichier MADDO en 2009 alors que le LSPQ a caractérisé 586 souches cette même année, une différence considérable. L'année 2009 a été caractérisée par un surcroît de travail pour les directions de santé publique en raison des interventions causées par la pandémie d'influenza. La déclaration d'une IIP n'entraîne pas une intervention prophylactique par la direction de santé publique comme c'est le cas avec les infections invasives à méningocoque. L'intérêt d'une enquête détaillée est donc limité. Une conséquence est la faible qualité des données concernant le statut vaccinal, ce qui a fait l'objet d'une discussion dans une étude publiée (Deceuninck, G. et collab., 2010). La variable d'intérêt ici est le nombre de doses de VPC reçues lors de la survenue de la maladie. Savoir que le malade a un carnet de vaccination complet pour l'âge est peu informatif car cela varie en fonction du temps et des caractéristiques de l'enfant. Par ailleurs, il est apparu que la mémoire des parents était faillible en ce qui concerne les vaccins effectivement reçus et que parfois le carnet n'était pas complet. Le taux de létalité des IIP mesuré dans le fichier MADDO 2000-2009 était de 0,7 % chez les moins de 5 ans et de 1,5 % chez les personnes âgées de 60 ans et plus, alors que les valeurs étaient respectivement de 1,0 % et de 18,5 % dans le système de surveillance actif aux États-Unis (Pilishvili, T. et collab., 2010). En ce qui concerne la forme clinique de l'infection, qui n'est rapportée que pour les cas âgés de moins de 5 ans à partir de 2005, on note que l'information est inconnue pour 16 % des cas en moyenne avec une variation comprise entre 5 % et 36 %. Le dernier problème est lié à la structure du fichier MADDO, aux codes et abréviations utilisées et à l'absence de directives pour les utilisateurs. La mobilité du personnel responsable des enquêtes dans les directions de santé publique est un autre élément perturbateur. Ainsi, identifier la méthode la plus spécifique qui a conduit au diagnostic requiert une analyse détaillée de nombreux enregistrements par un expert. Face à ce constat, deux stratégies sont possibles : prendre les mesures nécessaires pour améliorer la qualité du fichier MADDO ou le simplifier et développer des systèmes de surveillance alternatifs ou des projets de recherche spécifiques pour récolter des données fiables sur des variables d'intérêt.

3.5 CONCLUSION

En conclusion, ces analyses permettent de confirmer que l'implantation d'un programme d'immunisation des enfants avec un vaccin pneumococcique conjugué au Québec a entraîné une diminution importante des infections invasives à pneumocoque dans le groupe visé. Par contre, il ne semble pas y avoir eu de bénéfice pour les adultes. Le contrôle du remplacement constitue la priorité d'action et l'effet de nouveaux vaccins ayant une couverture plus large au niveau des sérotypes devra être évalué.

4 SURVEILLANCE DES INFECTIONS INVASIVES PNEUMOCOCCIQUES (IIP) EN LABORATOIRE

4.1 OBJECTIFS

La surveillance des souches de *S. pneumoniae* isolées d'IIP permet d'évaluer l'incidence globale des infections documentées, d'étudier l'évolution temporelle des sérotypes, d'analyser les profils de résistance aux antibiotiques et d'en suivre l'évolution. Le programme de surveillance permet de mesurer l'impact du programme québécois de vaccination chez les enfants de moins de cinq ans ainsi que l'évolution des sérotypes en fonction de la mise en marché de nouveaux vaccins 10-valent et 13-valent.

4.2 MÉTHODOLOGIE

Souches cliniques

En 1996, un programme québécois de surveillance en laboratoire des infections invasives à pneumocoque a été mis sur pied par Laboratoire de santé publique du Québec (Jetté, L., 2007; Jetté, L. et collab., 2007; Jetté, L. et collab., 2001). Dans le cadre du programme de surveillance global des IIP dans la population, un réseau de laboratoires hospitaliers sentinelles achemine au LSPQ toutes les souches isolées de sites normalement stériles. Pour leur part, les centres hospitaliers non sentinelles acheminent au LSPQ les souches invasives isolées chez les enfants de moins de 5 ans ainsi que les souches invasives non sensibles à la pénicilline G (concentration minimale inhibitrice $\geq 0,12$ mg/L).

Depuis janvier 2005, suite à l'introduction du programme d'immunisation universel chez les enfants de moins de 5 ans, le programme de surveillance des souches a été renforcé afin d'en évaluer l'impact. Ainsi, tous les laboratoires hospitaliers du Québec acheminent au LSPQ un relevé mensuel du nombre de cas d'infections invasives détectées chez ces enfants ainsi que les souches impliquées pour sérotypage et détermination de la sensibilité aux antibiotiques. Un épisode d'infection invasive se définit comme l'isolement d'une souche de *S. pneumoniae* d'un site normalement stérile (une souche par patient par 14 jours).

Sérotypage

Le sérotypage capsulaire de *S. pneumoniae*, fondé sur la nomenclature danoise, a été effectué par la réaction de Quellung à l'aide de sérums polyvalents et de sérums de groupe, de type et de facteur obtenus auprès du Statens Serum Institut de Copenhague, au Danemark (Austrian, R., 1976; Facklam, RR WJ, 1991). Pour les souches où l'antisérum de type n'était pas disponible au LSPQ, le sérotypage a été effectué au Laboratoire national de référence pour les streptocoques (Edmonton, Alberta) ou au Laboratoire national de microbiologie (Winnipeg, Manitoba).

Sensibilité aux antibiotiques

La sensibilité aux antibiotiques a été déterminée par la méthode de microdilution en bouillon Mueller-Hinton additionné de cations et de sang de cheval lysé tel que recommandé par le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007). Les antibiotiques suivants ont été

testés : ceftriaxone, chloramphénicol, clindamycine, érythromycine, lévofloxacine, pénicilline G, triméthoprime-sulfaméthoxazole et vancomycine.

La résistance à l'érythromycine chez le pneumocoque fait appel à deux mécanismes : l'« efflux » encodé par le gène *mef(A)* qui confère une résistance aux macrolides seulement (ex. : érythromycine, azithromycine) (phénotype M) et la modification de la structure ribosomale encodée par le gène *erm(B)* qui confère une résistance aux macrolides et aux lincosamides (ex. : clindamycine) (phénotype MLS) (Facklam, RR WJ, 1991; Hoban, D. J. et collab., 2001). Afin de mieux caractériser les profils de résistance à l'érythromycine et à la clindamycine, la recherche des gènes *mef(A)* et *erm(B)* a été effectuée par un test d'amplification d'acides nucléiques (CDC, 2005) chez les souches trouvées résistantes à l'érythromycine.

4.3 RÉSULTATS

Répartition des souches dont le sérotype est inclus dans le VPC-7

Le tableau 7 présente l'évolution des souches appartenant à un des sérotypes vaccinaux en fonction de trois tranches d'âge chez les enfants de moins de 5 ans depuis 2005. Le nombre d'infections invasives confirmées en laboratoire a diminué de 2005 à 2006, passant de 114 à 76 cas. Le nombre total des IIP augmente depuis 2007 et elles sont presque toutes causées par des souches dont le sérotype n'est pas inclus dans le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7). En effet, la proportion des infections causée par des sérotypes vaccinaux a diminué de 58,8 % en 2005 à 3,6% en 2009. Dans l'ensemble, le nombre de cas se distribue à peu près également entre les trois catégories d'âge.

Tableau 7 Évolution des souches appartenant à un des sérotypes inclus dans le VPC-7 en fonction du groupe d'âge chez les enfants < 5 ans – Tous les hôpitaux du Québec

Groupe d'âge (ans)	Proportion des souches dont le sérotype est inclus dans le VPC-7				
	2005 (n = 114)	2006 (n = 76)	2007 (n = 109)	2008 (n = 121)	2009 (n = 137)
0-< 1	17/29 (58,9 %)	8/29 (27,6 %)	6/42 (14,3 %)	3/41 (7,3 %)	2/37 (5,4 %)
1-< 2	25/43 (58,1 %)	6/25 (24 %)	1/36 (2,8 %)	0/41 (0 %)	0/55 (0 %)
2-< 5	25/42 (59,5 %)	6/22 (27,3 %)	5/31 (16,1 %)	1/39 (2,6 %)	3/45 (6,7 %)
TOTAL	67/114 (58,8 %)	20/76 (26,3 %)	12/109 (11 %)	4/121 (3,3 %)	5/137 (3,6 %)

Répartition des sérotypes

Le détail de la répartition des sérotypes en fonction de leur fréquence et de leur inclusion dans le VPC-7 est présenté au tableau 8. Le nombre de souches de sérotype 19A a augmenté de façon importante depuis 2005 passant de 12 à 61 souches en 2009. Ce sérotype est responsable de 45 % des infections invasives chez les jeunes enfants

Tableau 8 Répartition des sérotypes chez les enfants < 5 ans – 2005 à 2009 – Tous les hôpitaux du Québec

Sérotypes	2005 (n = 114)	2006 (n = 76)	2007 (n = 109)	2008 (n = 121)	2009 (n = 137)
Sérotypes inclus dans le VPC-7					
4	4	2	3	0	0
6B	17	6	1	0	0
9V	5	0	1	0	0
14	15	3	2	0	1
18C	10	1	2	1	0
19F	7	7	2	3	4
23F	9	1	1	0	0
Sous-total	67	20	12	4	5
Sérotypes non inclus dans le VPC-7					
3	5	4	5	6	8
6A	0	0	6	0	1
7F	3	9	10	7	20
15B	1	2	8	0	2
19A	12	19	28	58	61
22F	7	5	8	5	6
33A	3	5	5	0	0
38	5	3	5	3	1
Autres	11	9	22	38	33
Sous-total	47	56	97	117	132
Total	114	76	109	121	137

Profil de sensibilité aux antibiotiques

Le tableau 9 présente les résultats des sensibilités aux antibiotiques des 258 souches testées en 2008 et 2009.

Tableau 9 Sensibilité aux antibiotiques - Enfants < 5 ans – 2008 (n = 121) et 2009 (n = 137) – Tous les hôpitaux du Québec

Antibiotiques	Nombre de souches (%)					
	2008			2009		
	S*	I*	R*	S*	I*	R*
Pénicilline G – critère méningé**	94 (77,7)	0	27 (22,3)	95 (69,3)	0	42 (30,7)
Pénicilline G – critère non méningé	118 (97,5)	3 (2,5)	0	126 (92,0)	10 (7,3)	1 (0,7)
Ceftriaxone – critère méningé**	108 (89,3)	9 (7,4)	4 (3,3)	121 (88,3)	5 (3,7)	11 (8,0)
Ceftriaxone – critère non méningé	117 (96,7)	4 (3,3)	0	126 (92,0)	10 (7,3)	1 (0,7)
Chloramphénicol	112 (92,6)	0	9 (7,4)	135 (98,5)	0	2 (1,5)
Érythromycine	82 (67,8)	0	39 (32,2)	91 (66,4)	0	46 (33,6)
Clindamycine	84 (69,4)	2 (1,7)	35 (28,9)	99 (72,3)	1 (0,7)	37 (27,0)
TMP-SMX***	95 (78,5)	22 (18,2)	4 (3,3)	106 (77,4)	13 (9,5)	18 (13,1)
Vancomycine	121 (100)	0	0	137 (100,0)	0	0
Lévofloxacine	121 (100)	0	0	137 (100,0)	0	0

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

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

*** TMP-SMX : triméthoprim-sulfaméthoxazole.

Toutes les souches étaient sensibles à la lévofloxacine et à la vancomycine. La majorité des souches (244/258; 94,6 %) étaient sensibles à la pénicilline G (2 mg/L, critère de sensibilité pour les souches non méningées), mais 26,7 % étaient résistantes (0,06 mg/L, critère du CLSI pour les méningites). Les pourcentages de souches trouvées non sensibles à la pénicilline G demeurent stables depuis quelques années : 21 % (24/114 souches) en 2005, 20 % (15/76 souches) en 2006 et 21 % (23/109) pour 2007. Les critères méningés et non méningés ayant été adoptés en 2008 : la hausse du pourcentage de résistance à la pénicilline G (critère méningé) depuis 2008 (22,3 %) et 2009 (30,7 %) comparativement aux années précédentes s'explique par cette modification aux critères d'interprétation du CLSI. Dans l'ensemble, les profils de sensibilité aux antibiotiques ont peu varié au cours des deux dernières années.

Durant les cinq dernières années, le pourcentage de souches résistantes à l'érythromycine s'est établi aux environs de 33 %. Parmi les 85 souches résistantes à l'érythromycine isolées en 2008 et 2009, 10 souches (11,8 %) possédaient le gène *mef(A)* et étaient sensibles à la

clindamycine, 75 souches (88,2 %) possédaient le gène *erm(B)* qui confère aussi une résistance à la clindamycine, de ces 75 souches, 13 possédaient les deux gènes (15,3 %).

Les figures 9 et 10 illustrent la répartition des sérotypes en fonction de la sensibilité à la pénicilline G et à l'érythromycine. On a observé que 2/69 (2,9 %) des souches non sensibles à la pénicilline G et 5/85 (5,9 %) de celles résistantes à l'érythromycine appartenaient aux sérotypes vaccinaux. Parmi les sérotypes non inclus dans le VCP-7, le sérotype 19A était le plus fréquent avec 119 souches dont 54 résistantes à la pénicilline G (critère méningé) et 56 résistantes à l'érythromycine. Trente-neuf des 54 souches résistantes à la pénicilline G étaient également résistantes à l'érythromycine (72 %); 15 souches (28 %) étaient donc résistantes à la pénicilline G et sensibles à l'érythromycine.

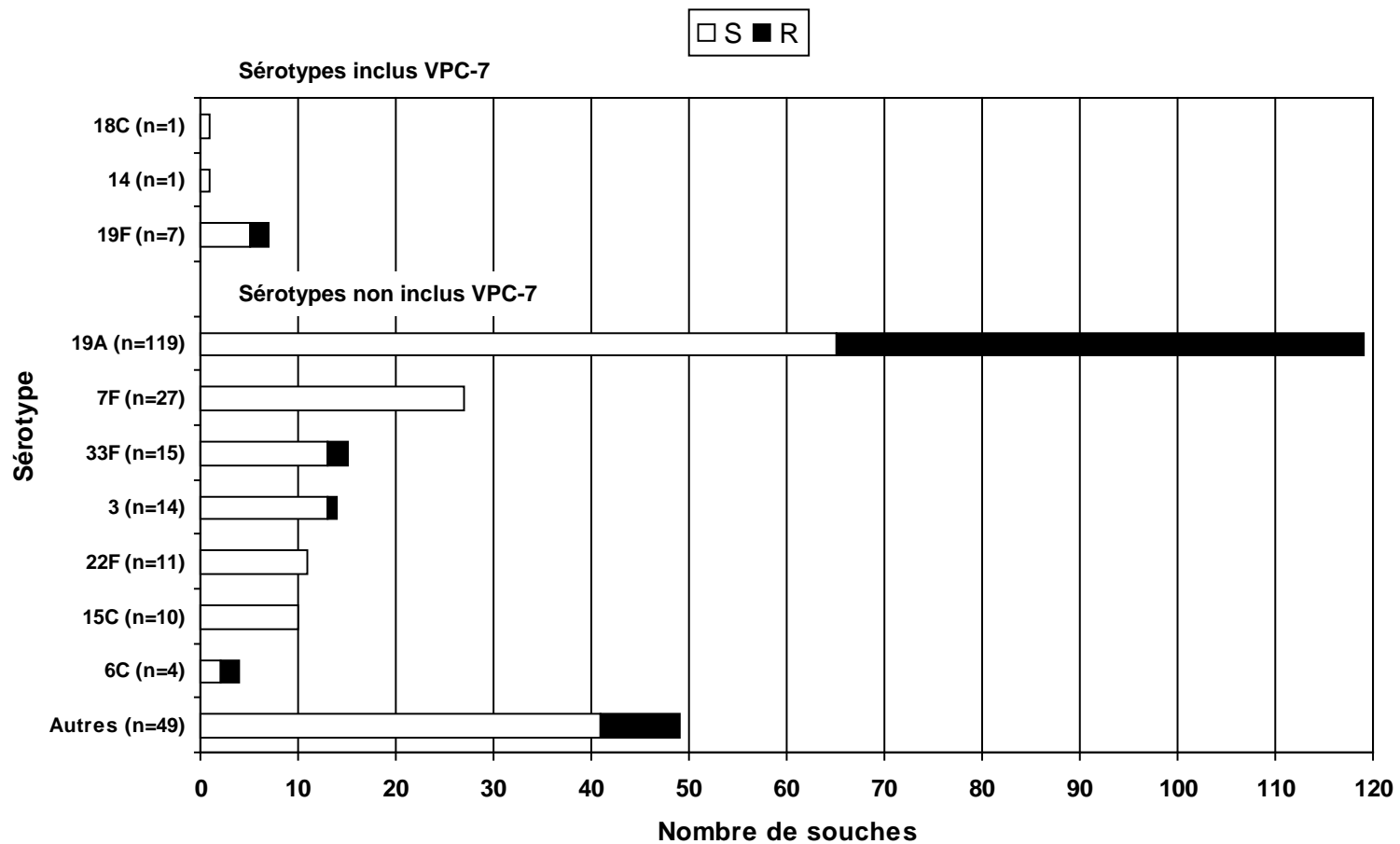


Figure 9 Distribution des souches (n = 258) selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline G – Enfants < 5 ans – 2008 et 2009

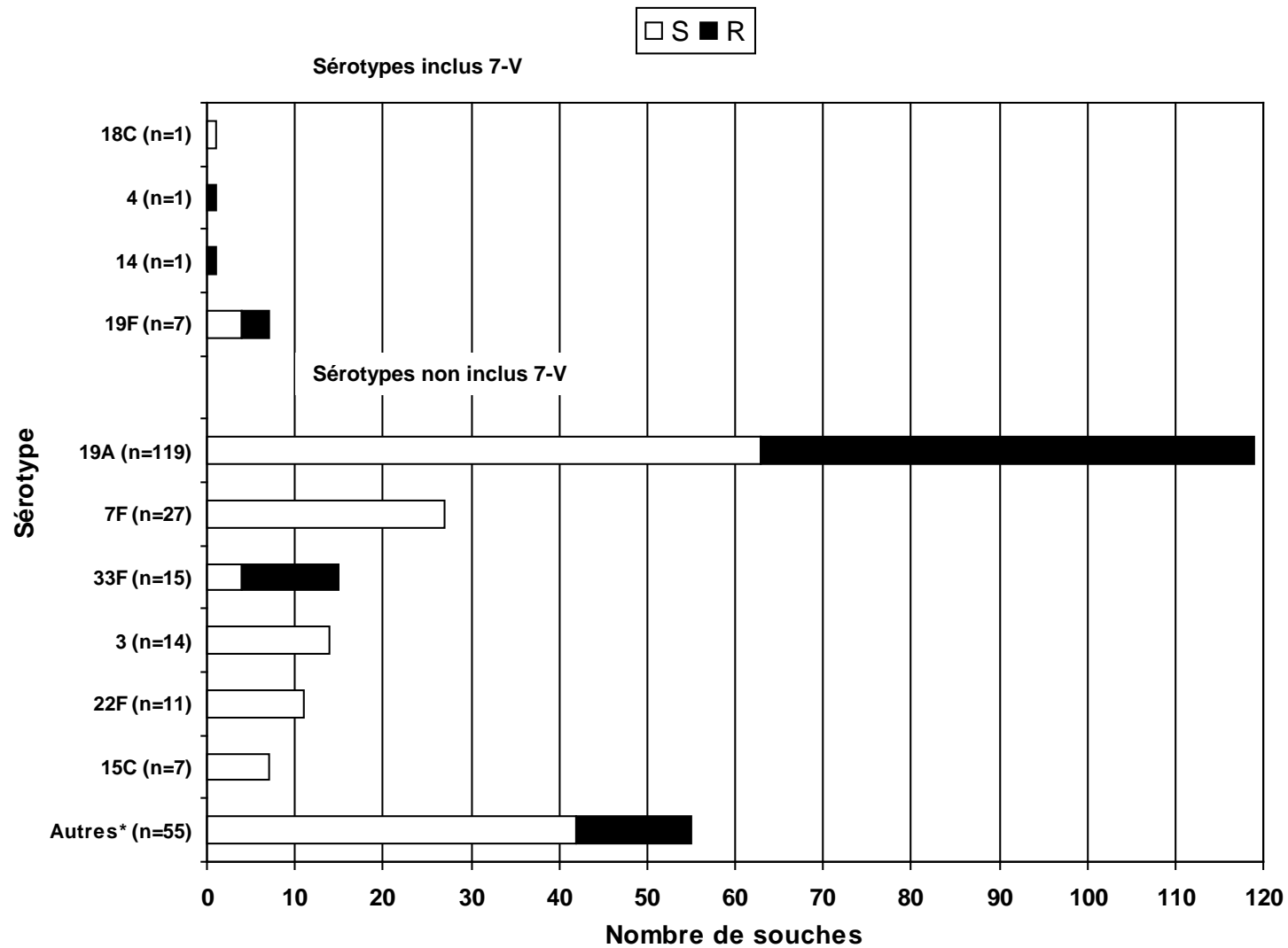


Figure 10 Distribution des souches (n = 258) selon le sérotype et la sensibilité à l'érythromycine – Enfants < 5 ans – 2008 et 2009

Les données historiques obtenues à partir des souches reçues des hôpitaux sentinelles ont permis de suivre l'évolution temporelle des profils de résistance pour les souches isolées chez les enfants de moins de cinq ans dans ces centres (figure 11).

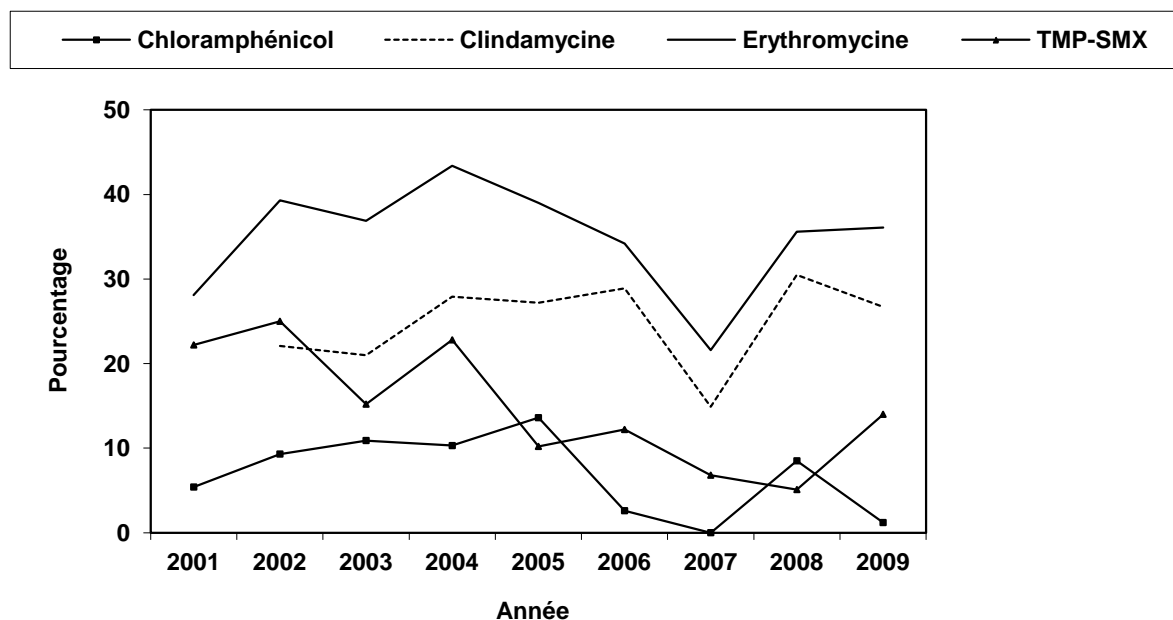


Figure 11 Taux de résistance aux antibiotiques – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles – 2001 à 2009

L'évolution des profils observée au cours des 9 dernières années suggère que, dans l'ensemble, les tendances à la hausse dans les taux de résistance ont atteint un plateau en 2005-2006. Cependant, la modification importante dans la répartition de certains sérotypes fortement associés à la résistance aux antibiotiques rend difficiles les comparaisons globales pour le total des souches. Pour obvier à cette lacune, les résultats de la sensibilité à la pénicilline G en fonction de divers sérotypes obtenus en période pré- et post-vaccinale sont présentés au tableau 10. Entre la période pré-vaccinale (2003-2004) et la période post-vaccinale (2005-2009), on remarque que la proportion de souches non sensibles à la pénicilline G parmi les sérotypes vaccinaux a diminué de 89,2 % (66/74) à 16,1 % (13/81), en raison notamment de la diminution des sérotypes 6B, 14, 19F et 23F, sérotypes généralement plus résistants. Toutefois, on observe depuis 2005 l'apparition de souches résistantes à la pénicilline G non incluses dans le vaccin heptavalent, particulièrement le sérotype 19A. Dans les dernières années, l'apparition du sérotype 7F est également préoccupante puisqu'il n'est pas inclus dans le vaccin heptavalent, mais contrairement au sérotype 19A, il est sensible à la pénicilline G.

Tableau 10 Répartition des sérotypes en fonction de la sensibilité à la pénicilline G – 2005 à 2009 – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles

	2003-2004				2005-2009		
	Nombre de souches				Nombre de souches		
	S	I	R		S	I	R
Sérotypes inclus dans le vaccin							
4	11	0	0		2	0	0
6B	36	11	2		12	1	1
9V	5	1	1		2	0	2
14	41	5	25		7	1	1
18C	23	0	0		5	0	0
19F	24	6	1		2	1	3
23F	10	5	9		1	0	3
Sous-total	150	28	38		31	3	10
Sérotypes non inclus dans le vaccin							
3	4	0	0		18	0	0
6A	9	3	0		3	3	0
7F	6	0	0		29	0	0
19A	8	5	0		45	11	43
22F	3	0	0		19	0	0
38	3	0	0		11	0	0
Autres	17	0	0		78	1	10
Sous-total	50	8	0		203	15	53
Total	200	36	38		234	18	63

S : sensible à la pénicilline G.

I : intermédiaire à la pénicilline G.

R : résistant à la pénicilline G.

* Critère méningé utilisé depuis 2008.

Le tableau 11 présente les données historiques des infections invasives diagnostiquées chez les enfants de moins de cinq ans rapportées par le réseau des laboratoires hospitaliers sentinelles (Jetté, L., 2007; Jetté, L. et collab., 2007). Ces données de surveillance indiquent que le nombre de cas a diminué de 72,5 % entre 2003 (138 cas) et 2006 (38 cas). Toutefois, une recrudescence des cas est apparue dans les dernières années particulièrement due à l'émergence du sérotype 19A. De plus, le pourcentage des souches de sérotypes inclus dans le vaccin heptavalent a diminué au cours des dernières années passant de 78,3 % en 2003, à 3,5 % en 2009.

Près de 70 % des sérotypes actuellement retrouvés chez les jeunes enfants au Québec sont inclus dans le vaccin 13-valent, en particulier le sérotype 19A qui représente 42 % des souches isolées d'IIP dans cette catégorie d'âge.

Tableau 11 Répartition des sérotypes – Enfants < 5 ans – Données historiques du réseau des laboratoires sentinelles

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Sérotypes du VPC-7										
4	10	8	5	8	3	1	0	1	0	0
6B	27	28	34	22	27	11	2	1	0	0
9V	4	5	9	5	2	3	0	1	0	0
14	42	51	36	33	38	8	1	0	0	0
18C	12	11	11	14	9	4	0	1	0	0
19F	10	23	16	15	16	1	1	1	0	3
23F	7	11	10	11	13	3	1	0	0	0
TOTAL	112	137	121	108	108	31	5	5	0	3
Sérotypes du VPC-10*										
1	1	0	2	0	0	0	1	3	1	1
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7F	0	4	0	4	2	2	5	8	4	11
TOTAL	1	4	2	4	2	2	6	11	5	12
Sérotypes du VPC-13**										
3	1	3	0	2	2	4	1	4	3	6
6A	5	6	4	7	5	0	0	5	0	1
19A	6	6	4	5	8	4	13	18	28	36
TOTAL	12	15	8	14	15	8	14	27	31	43
Sérotypes non inclus dans les VPC-7, 10, 13										
Tous les autres sérotypes	9	10	9	12	11	18	13	31	23	28
TOTAL	134	166	140	138	136	59	38	74	59	86

* En plus des sérotypes inclus dans le VPC-7.

** En plus des sérotypes inclus dans le VPC-7 et le VPC-10.

4.4 DISCUSSION

Avant l'introduction du VPC-7 au calendrier d'immunisation de routine des enfants de moins de cinq ans, en décembre 2004, les données de surveillance en laboratoire obtenues à partir des laboratoires sentinelles du programme de surveillance provincial indiquaient que jusqu'à 28 % des infections invasives à pneumocoques survenaient chez les enfants de ce groupe d'âge (Jetté, L., 2007; Jetté, L. et collab., 2001). Cette proportion a diminué de moitié en 2006 (13,5 %), pour ensuite s'accroître en 2007 (21,4 %) et se stabiliser en 2008 (16,0 %) et en 2009 (19,1 %).

Depuis l'introduction du VPC-7, plusieurs études ont rapporté une diminution significative du nombre d'infections invasives chez les jeunes enfants et une modification importante dans la distribution des sérotypes impliqués (Beall, B. et collab., 2006; CDC, 2005; Clarke, S. C. et collab., 2006; Singleton, R. J. et collab., 2007; Whitney, C. G. et collab., 2003). Les données québécoises de surveillance renforcée en laboratoire démontrent que de 2005 à 2006 le

nombre d'infections invasives a diminué de 33,4 % dans ce groupe d'âge et la proportion causée par les souches de sérotypes vaccinaux a diminué de 32,5 %. Toutefois, depuis 2007, le nombre de cas est en augmentation tant chez la population générale que chez les enfants de moins de 5 ans. En contrepartie, la proportion de souches incluses dans le VPC-7 chez les moins de 5 ans a diminué de 58,8 % en 2005 à 3,6 % en 2009.

Au Québec, depuis le début de la surveillance en 1996 et jusqu'à l'introduction du programme d'immunisation chez les enfants, le sérotype 14 était le plus commun (Jetté, L., 2007; Jetté, L. et collab., 2007; Jetté, L. et collab., 2001), une observation aussi notée dans d'autres régions (Clarke, S. C. et collab., 2006; Garcia, S. et collab., 2006). Depuis l'introduction du VPC-7, la répartition des sérotypes s'est considérablement modifiée et la fréquence de ce sérotype chez les enfants de moins de 5 ans a presque disparu.

Depuis l'introduction du programme de vaccination avec le VPC-7 chez les enfants, la majorité des pneumococcies sont causées par des sérotypes non inclus dans ce vaccin dans cette population. L'utilisation des nouveaux vaccins 10-valent et 13-valent permettrait d'élargir la protection contre les sérotypes actuellement en circulation particulièrement le 7F et 19A.

L'émergence d'infections invasives causées par des souches non vaccinales (VPC-7) telles que le 19A et le 7F pourrait diminuer les gains de prévention associés à l'utilisation du VPC-7. En 2009, l'émergence du sérotype 7F chez les enfants et les adultes a été mise en évidence au Québec. Ce sérotype occupe maintenant le deuxième rang après le sérotype 19A. Une situation analogue a également été observée dans d'autres pays dont les États-Unis, la France et le Portugal (Aguilar, S. I. et collab., 2008; Dortet, L. et collab., 2009; Zahner, D. et collab., 2010).

La tendance à la baisse des taux de résistance aux antibiotiques observée en 2005-2007 s'explique en grande partie par les changements notés dans la répartition des sérotypes. Des observations similaires ont été rapportées par d'autres auteurs suite à l'introduction d'un programme de vaccination. Toutefois, les taux de résistance semblent être en augmentation depuis 2008 principalement dû à l'émergence du sérotype 19A, non inclus dans le VPC-7, moins sensible aux bêta-lactamines. Certains auteurs ont déjà rapporté une augmentation de la non sensibilité à la pénicilline G parmi les sérotypes non inclus dans le vaccin.

Le programme de surveillance en laboratoire a confirmé que l'introduction du VPC-7 au calendrier d'immunisation des jeunes enfants a eu un impact majeur sur l'incidence des pneumococcies invasives dans ce groupe d'âge. En effet, les résultats de la surveillance renforcée prospective chez les enfants de moins de 5 ans en cours depuis 2005 démontrent une importante diminution du nombre de cas d'infections invasives et, parmi celles-ci, une quasi disparition des sérotypes vaccinaux et leur remplacement par des sérotypes non vaccinaux.

En conclusion, la surveillance en laboratoire est essentielle puisqu'elle permet l'étude des sérotypes et des profils de résistance aux antibiotiques, deux paramètres importants pour la planification des programmes d'immunisation, le choix des vaccins et l'élaboration de guides thérapeutiques. La poursuite du programme de surveillance permettra de suivre l'évolution des différents sérotypes et des résistances suite à l'introduction de nouveaux vaccins.

5 VALIDITÉ DES SYSTÈMES DE SURVEILLANCE DE BASE DES IIP

5.1 INTRODUCTION

La connaissance de l'exhaustivité d'un système de surveillance et de son évolution est nécessaire à l'interprétation des données recueillies.

Cette section permettra d'apprécier l'exhaustivité du fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO) et de celui issu de la surveillance de laboratoire pour assurer la surveillance des IIP tant chez les enfants que dans le reste de la population. Ces deux systèmes ont été choisis car ils constituent les fichiers de base sur lesquels repose la surveillance des infections invasives à pneumocoque au Québec. Compte tenu de l'impact possible du programme dans d'autres groupes d'âge que les moins de 5 ans, les fichiers ont été analysés en tenant compte de l'ensemble des données.

L'analyse vise donc les objectifs spécifiques suivants pour les années 2004, 2005 et 2006 :

- Estimer l'incidence des infections invasives à pneumocoque avant l'implantation du programme pneumocoque en décembre 2004 chez les enfants, et au cours des première et deuxième années de mise en œuvre (2005 et 2006);
- Évaluer l'exhaustivité et la représentativité du fichier MADO quant aux déclarations d'infections invasives à pneumocoque concernant l'ensemble de la population;
- Évaluer l'exhaustivité et la représentativité du système de surveillance laboratoire (pour les infections invasives à pneumocoque) avec ses 3 composantes soit :
 - le recensement mensuel des infections invasives auprès de l'ensemble des laboratoires,
 - toutes les souches invasives isolées et acheminées au LSPQ dans les laboratoires sentinelles et les autres souches requises par le programme (non sensibles à la pénicilline G),
 - depuis 2005, les souches isolées chez les moins de 5 ans, incluant celles des labos autres que les labos sentinelles.

L'analyse combine trois sources d'information, soit les données du système MADO, celles du système de surveillance du LSPQ et celles d'une enquête effectuée auprès des laboratoires non sentinelles. Des variables communes aux bases de données (principalement le sexe, la date de naissance, la RSS et la municipalité) ont permis le croisement des trois sources d'information pour les années 2004, 2005 et 2006.

5.2 LA MÉTHODE CAPTURE-RECAPTURE

La méthode capture-recapture permet, en croisant plusieurs sources d'information issues d'une même population, de retracer les cas communs entre ces sources et d'estimer le nombre de cas qui ne sont identifiés par aucune des sources, le nombre total de cas (N) de d'une condition médicale comme les IIP (et par le fait même l'incidence) ainsi que l'exhaustivité de chacune des sources utilisées (Gallay, A. et collab., 2002).

De fait, la méthode de capture-recapture consiste à effectuer un premier échantillonnage avec remise (première base de données), puis à recommencer une ou deux fois. La facilité avec laquelle un individu sera retrouvé dans les deuxième et troisième bases de données ainsi constituées dépendra du nombre total d'individus dans la population, qu'on pourra ainsi déterminer. Pour que cela fonctionne, il faut cependant respecter un certain nombre de conditions (Cyril, G. et collab., 2005) :

- Les cas identifiés doivent être de vrais cas (sinon, surestimation du N);
- Les cas doivent provenir d'une même entité géographique et pour une même période d'observation (sinon, surestimation du N);
- Les données ne doivent s'apparier que lorsqu'elles appartiennent vraiment au même cas (sinon, sous-estimation du N);
- Les sources de données sont indépendantes (sinon, surestimation ou sous-estimation du N);
- La probabilité d'être capturé dans une base de données est la même pour tous (sinon, surestimation ou sous-estimation du N pour les groupes dont la probabilité est différente);
- La population est fermée pour la période à l'étude (sinon, surestimation du N).

Lorsqu'un biais crée plus d'appariements qu'il ne devrait, cela sous-estime le N. Au contraire, si de vrais appariements sont empêchés, cela surestime le N. La dépendance des sources est particulièrement importante. Il y a dépendance positive entre deux sources lorsque l'identification des cas par un système augmente la probabilité pour ces cas d'être identifié par l'autre système. La dépendance positive induit une sous-estimation du N. Inversement, il y a dépendance négative lorsque le fait d'être identifié dans un système diminue la probabilité d'être identifié dans l'autre système. Dans ce cas, on observera une surestimation du N (Cyril, G. et collab., 2005).

La méthode classique (Spaccaferri, G. et collab., 2010) consiste à utiliser deux sources de données. Une fois le croisement fait, en respectant toutes les conditions susmentionnées, on calcule le N total de la façon suivante :

$$n_{00} = (n_{01} \cdot n_{10}) / n_{11}$$

$$\text{donc } N = (n_{11} + n_{01} + n_{10} + n_{00})$$

$$\text{et } \text{Var}(N) = (N_1 \cdot N_2 \cdot n_{01} \cdot n_{10}) / (n_{11})^3$$

où

		Première source		
		oui	non	
Deuxième source	oui	n_{11}	n_{01}	N_2
	non	n_{10}	n_{00}	
		N_1		N

L'exhaustivité de chaque source se calcule ainsi :

L'exhaustivité de la première source = $(N_1 / N) \cdot 100 \%$

L'exhaustivité de la deuxième source = $(N_2 / N) \cdot 100 \%$

L'exhaustivité des sources combinées = $((N_1 + N_2 - n_{11}) / N) \cdot 100 \%$

La méthode à deux sources ne permet pas vraiment de quantifier la dépendance entre les bases. Cela peut se faire en ajoutant une troisième source de données. On peut d'abord faire les analyses sur 2 sources à la fois et voir si les N obtenus sont similaires peu importe les 2 sources choisies. S'ils ne le sont pas, on peut soupçonner une dépendance entre les sources donnant un résultat différent. On peut alors rechercher une relation entre la présence d'un cas dans une source et sa présence dans une autre source, parmi les cas se retrouvant dans la troisième source (ce qui permet d'avoir une valeur pour n_{00}). Un rapport de cotes (RC) significatif suggère une dépendance entre les deux premières sources. Avec plus de deux sources, la dépendance entre les sources peut être évaluée et prise en compte dans l'estimation du N grâce à l'application des modèles log-linéaires à la méthode capture-recapture. Enfin, on peut en analyser les données par régression log-linéaire (Cyril, G. et collab., 2005). Dans le cas où plus d'un lien de dépendance est présent, les modèles log-linéaires sont la meilleure méthode pour effectuer les calculs. En effet, on peut alors corriger les nombres estimés en insérant des termes d'interaction entre les bases dépendantes. Cette méthode permet de plus un ajustement en fonction de certaines variables faisant varier la probabilité de certains groupes de faire partie d'une des sources. La déviance ou le G2 (qui s'interprète comme un χ^2) servent à déterminer le meilleur modèle, qui comprend le moins de variables possible sans diminuer significativement l'explication des données. L'exhaustivité se calcule de la même façon que dans une analyse capture-recapture à deux sources de données.

5.3 MÉTHODOLOGIE

5.3.1 Population à l'étude

La population ciblée est celle qui résidait au Québec (tous les groupes d'âge) entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2006, souffrant d'une infection invasive à pneumocoque et répertoriée dans 3 sources d'information :

- Le fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO);
- Le fichier laboratoire et ses trois composantes;
- Une enquête auprès des laboratoires non sentinelles de la province.

5.3.2 Définition de cas

Les analyses de capture-recapture nécessitent une définition de cas assez spécifique pour que seuls les vrais cas fassent partie de l'analyse; la définition doit, de plus, être la même d'une source de données à l'autre. Ainsi ne seront retenus comme cas d'infection invasive à pneumocoque que les cas comportant une analyse positive de laboratoire à partir d'un prélèvement de sang ou d'un autre site normalement stérile, y compris les tests antigéniques faits à partir du liquide céphalo-rachidien (LCR) mis en évidence par les laboratoires.

5.3.3 Données à l'étude

Fichier des maladies à déclaration obligatoire (MADO)

Il s'agit du fichier des maladies à déclaration obligatoire au Québec mis en place par le ministère de la Santé et des Services sociaux et les directions régionales de santé publique de la province et géré par le LSPQ de l'INSPQ. Les directions de santé publique colligent les déclarations dans ce fichier de même que certaines caractéristiques des cas répertoriés. Comme il s'agit d'un système passif de surveillance, il peut y avoir sous-déclaration, les médecins ou responsables de laboratoires pouvant oublier ou négliger de déclarer une MADO au directeur de santé publique. La surveillance renforcée des IIP, par l'envoi de toutes les souches isolées chez les enfants de moins de 5 ans au LSPQ, veut pallier à ce problème de sous-déclaration dans le but d'obtenir une surveillance optimale pour ce groupe d'âge. Pour les autres groupes d'âge, il peut subsister une plus grande sous-déclaration. La méthodologie proposée par l'étude doit permettre d'estimer cette sous-déclaration liée au groupe d'âge pour les IIP.

Les variables qui ont servi à l'appariement dans cette source de données sont la date de naissance (DDN) ou l'âge, le sexe, la municipalité de résidence et la région sociosanitaire (RSS) de résidence. Des variables supplémentaires telles la date de prélèvement (DDP), d'épisode ou de début de la maladie, le sérotype, ainsi que le profil de sensibilité de la souche (ex. : résistance à la pénicilline G) ont aidé à confirmer certains appariements, lorsque disponibles.

Fichier de surveillance laboratoire

Depuis plus de 10 ans (1996), un système sentinelle de surveillance des maladies invasives à pneumocoque a été mis sur pied auprès des laboratoires hospitaliers de la province par le LSPQ. Ce système inclut 3 composantes : un réseau sentinelle de plus de 20 laboratoires à travers la province (24 en 2004 et 2005, et 23 en 2006), un recensement mensuel de l'ensemble des infections invasives dans tous les hôpitaux de la province et une banque de souches acheminées au laboratoire pour le sérotypage et les épreuves de sensibilité. Le système de surveillance active des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* (IIP) diagnostiquées dans les laboratoires sentinelles représenterait environ 35 % de l'ensemble des cas déclarés par les laboratoires participants au décompte mensuel de tous les cas (Jetté, L., 2007). Le fichier comporte les souches isolées de sites normalement stériles (hémocultures, LCR et autres sites stériles); les résultats des tests antigéniques faits sur le LCR sont exclus du système, l'objectif poursuivi étant avant tout la surveillance et la caractérisation des souches invasives de *S. pneumoniae*. Depuis janvier 2005, le LSPQ reçoit toutes les souches isolées d'infections invasives à pneumocoque chez les enfants de 0 à 4 ans.

Les variables qui ont servi à l'appariement dans ce fichier sont la date de naissance (DDN) ou l'âge, le sexe, la municipalité de résidence et la région sociosanitaire (RSS). Des variables supplémentaires telles que la date de prélèvement, le sérotype, ainsi que le profil de sensibilité de la souche (ex. : résistance à la pénicilline G) ont aidé à confirmer certains appariements, lorsque disponibles. Il peut y avoir certaines disparités pour ces dernières

données entre les différentes sources, selon les méthodes d'analyses employées (ex. : antibiogramme versus méthode de référence pour la sensibilité).

Données complémentaires collectées : enquête auprès de laboratoires

Une enquête a été effectuée auprès des laboratoires ne faisant pas partie du réseau de laboratoires sentinelles. Le questionnaire d'enquête incluait des précisions sur la date de prélèvement et d'isolement des souches d'IIP ou du test antigénique positif, le type et le site de prélèvement, les analyses complémentaires effectuées avec les résultats (incluant les analyses permettant de caractériser la souche), l'âge ou la date de naissance du patient, le sexe, la municipalité de résidence du patient, et finalement le sérotype et la sensibilité de la souche lorsque disponibles. Ces variables ont servi à l'appariement des bases de données ou à la vérification de certains appariements.

5.3.4 Méthodes d'analyses

Devis capture-recapture : schéma de la fusion des sources de données

La figure 12 présente les différentes étapes de fusion de façon synthétique. Le texte insiste davantage sur les vérifications qui ont été faites tout au long du processus de fusion. Pour que la fusion soit complète et bien faite, il faut nettoyer très minutieusement les trois sources de données.

D'abord, la liste de toutes les municipalités mentionnées dans les trois sources a été dressée pour détecter les cas où les noms des municipalités n'étaient pas orthographiés de la même façon (traits d'union, abréviations, etc.). Puis, dans chacune des sources, les cas qui présentaient des combinaisons de variables servant à la fusion (date de naissance, sexe, municipalité et RSS) revenant plus d'une fois ont été mis de côté. Plusieurs de ces cas étaient des doublons saisis par erreur plus d'une fois et ils ont été rejetés. Pour éviter un appariement aléatoire des cas n'étant pas de véritables doublons, lors de la fusion, les données étaient révisées au cas par cas dans les deux autres sources de données et le nom de la municipalité était alors légèrement modifié pour forcer le bon appariement.

Une première fusion a eu lieu, excluant les doublons et les dossiers où manquait de l'information sur une des variables d'appariement. De ce nouveau fichier fusionné ont été extraits les cas ayant des dates de naissance revenant plus d'une fois et n'ayant pas fusionné complètement. L'inspection au cas par cas de ces données, en se basant aussi sur les dates de prélèvement, a permis de repérer plusieurs erreurs de saisie dans les trois autres variables d'appariement (sexe, municipalité et RSS). Par exemple, les fusions municipales ont fait en sorte qu'un même cas ne recevait pas toujours le même nom de municipalité d'une base de données à l'autre. L'identification de la municipalité à partir du code postal de résidence a aussi créé une certaine confusion puisque la municipalité automatiquement indiquée est celle couvrant la plus grande partie de la zone du code postal; il suffit que le patient habite ailleurs dans la zone pour qu'une erreur d'attribution de municipalité (et parfois même de RSS) soit commise.

Toutes ces étapes de nettoyage ont été répétées jusqu'à ce que plus aucun doublon ou erreur possible ne soit détectable. Puis, les dossiers dans lesquels certaines variables d'appariement manquaient ont été complétés et appariés en tenant compte de la date de prélèvement et au cas par cas pour les sexes, municipalités et RSS manquants. Toutefois, pour les 257 dossiers de l'enquête fournissant l'âge plutôt que la date de naissance, la fusion a été faite par ordinateur en se servant du sexe, de la municipalité, de la RSS, de l'âge ainsi que du mois et de l'année du prélèvement. Les dossiers qui avaient déjà été appariés à un dossier d'enquête ont été exclus de cette dernière fusion, ce qui a possiblement empêché la détection de quelques doublons qui n'étaient pas là avant l'ajout des dossiers sans date de naissance. On a aussi recherché si, parmi les cas n'ayant pas d'information provenant du LSPQ, il s'en trouvait qui étaient presque identiques aux cas LSPQ non appariés ou appariés à des données d'enquête seulement. Cette étape a permis d'identifier quelques erreurs dans les dates de naissance (fautes de frappes, inversion du mois et du jour), erreurs qui avaient empêché l'appariement de ces quelques cas. Ces cas du LSPQ ont fait l'objet de cette vérification particulière parce qu'ils étaient très peu nombreux et pouvaient ainsi influencer le choix de la méthode de calcul du N total.

Un individu pouvait être dans une source de données pour un premier épisode et dans une autre source pour un deuxième épisode. Cette possibilité a été évaluée en recherchant les dossiers appariés mais ayant des dates de prélèvement très différentes (plus de 7 jours d'écart). Les profils de résistance et sites de prélèvement discordants n'ont pas été pris en compte.

Finalement, les cas qui ne semblaient pas invasifs en raison du site de prélèvement ou qui n'étaient pas du Québec ont été rejetés.

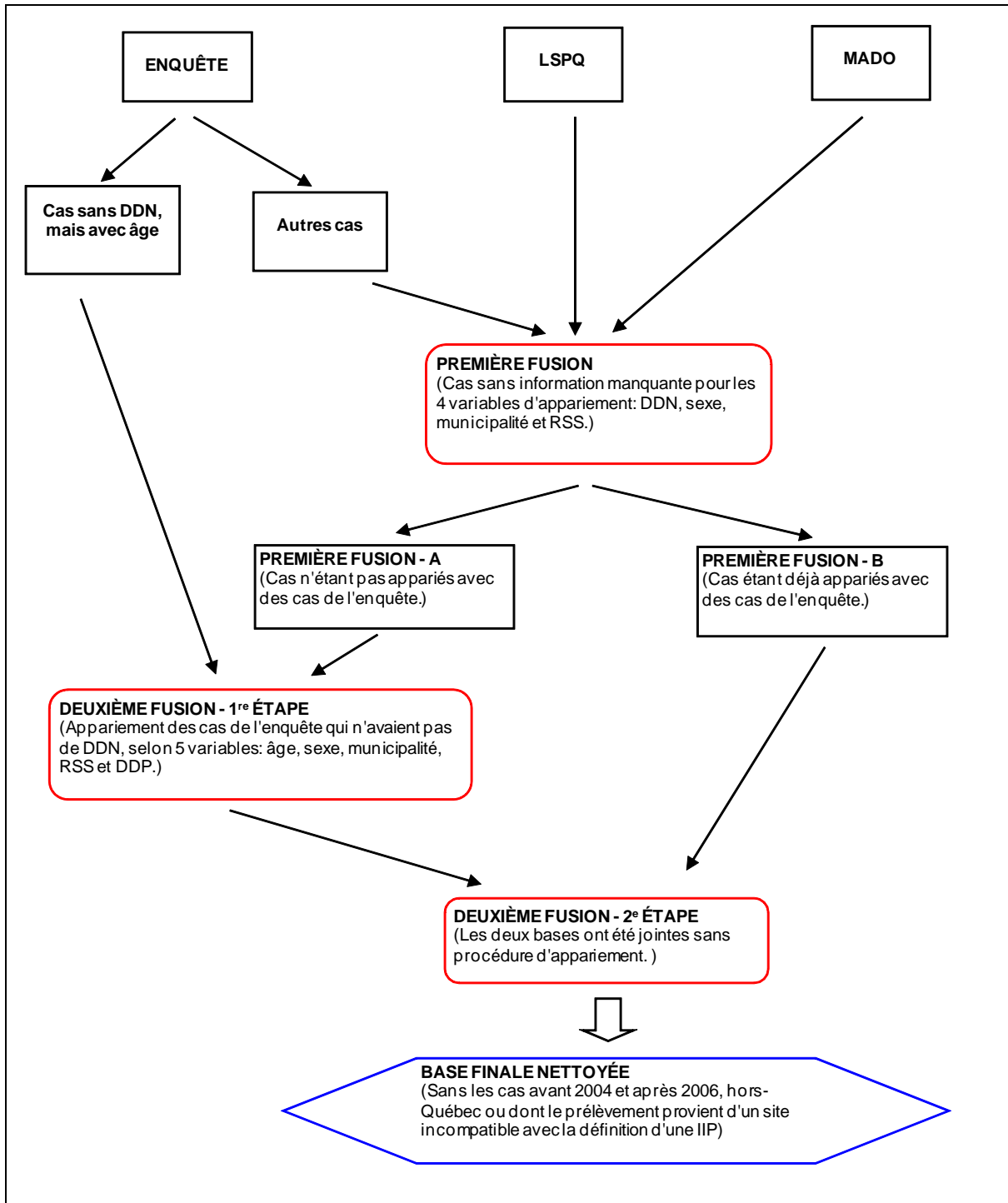


Figure 12 Schéma du processus de fusion des trois sources de données

Analyses d'exhaustivité des systèmes MADO et du LSPQ par région sociosanitaire (RSS)

L'exhaustivité des sources de données a été calculée selon la méthode présentée à la section 5.2. Les cas connus ont été présentés par RSS afin d'estimer si certaines RSS sont plus ou moins représentées que ce à quoi on pourrait s'attendre. La distribution régionale pourrait en effet varier entre les sources de données

Estimation du taux d'incidence des IIP selon le modèle retenu et par groupe d'âge

Les taux d'incidence des IIP ont été calculés à partir des nombres produits par l'analyse de capture-recapture, en utilisant les données démographiques produites par l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) pour les dénominateurs. Ils ont été calculés par année (2004, 2005 et 2006) et par groupe d'âge (moins de 5 ans et 5 ans et plus), pour 100 000 personnes-années.

5.4 RÉSULTATS

5.4.1 Enquête auprès des laboratoires

L'enquête a eu lieu auprès de 92 laboratoires dont les coordonnées nous ont été fournies par le LSPQ. Soixante-dix (70) laboratoires ont complété le questionnaire et retourné les résultats pour un taux de réponse de 76,08 %. Quinze (15) laboratoires n'ont pas répondu et sept (7) ont refusé de participer.

5.4.2 Capture-recapture

Fusion des bases de données

Après avoir vérifié plusieurs informations auprès des directions régionales de santé publique et corrigé un certain nombre de ces informations, la fusion des trois bases de données a permis de dénombrer 3 045 cas (figure 13). Le nombre de cas qui ont échappé aux trois bases de données n'est toutefois pas encore inclus dans ce compte. La répartition des cas selon l'année, l'âge et selon les bases de données dans lesquelles ils se trouvent est présentée à la figure 14.

Une fois la fusion terminée, les dates de prélèvement déclarées par chaque base pour un même individu ont été comparées (tableau 12). La plupart du temps, la date était la même. Lorsque les dates différaient, cela s'expliquait le plus souvent par l'absence d'une date de prélèvement dans le fichier MADO.

Tableau 12 Dates de prélèvement (DDP) déclarées par chaque base pour un même individu

	Enquête vs LSPQ (N = 187)	Enquête vs MADO (N = 877)	MADO vs LSPQ (N = 1 377)
Plus de 7 jours d'écart	2	23	133
Sans DDP MADO	---	17	125
La même date	163 (87 %)	649 (74 %)	1 058 (77 %)
Parmi les DDP différentes			
Sans DDP MADO	---	184 (21 %)	226 (16 %)
Reste à expliquer	24 (13 %)	44 (5 %)	93 (7 %)

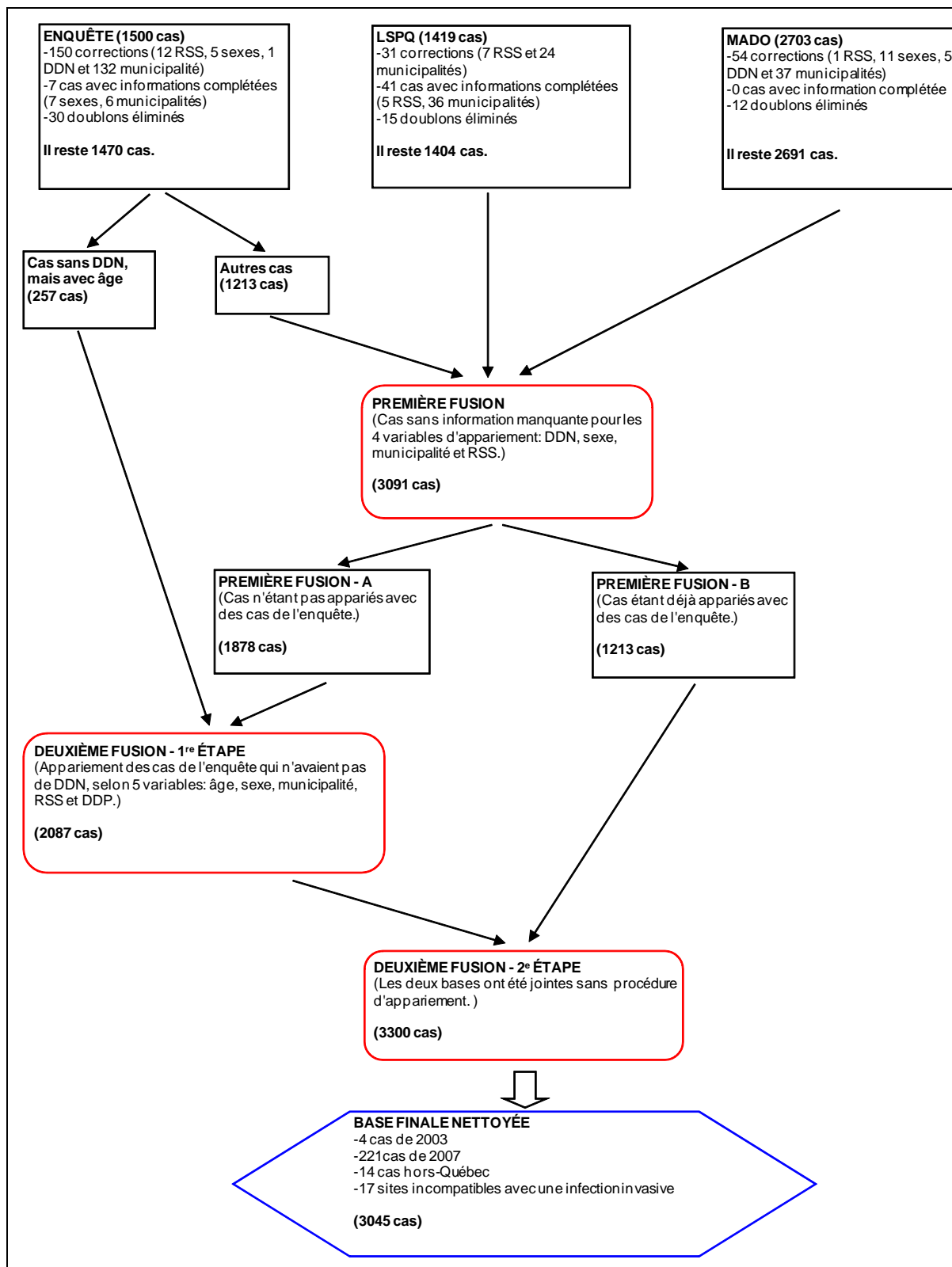
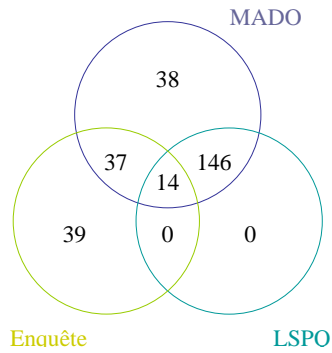
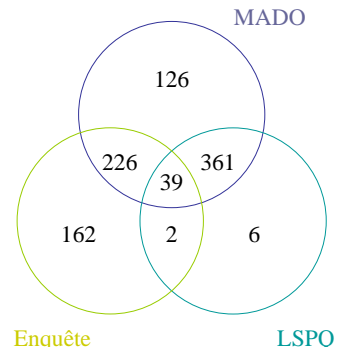


Figure 13 Résultats de la fusion des trois bases de données

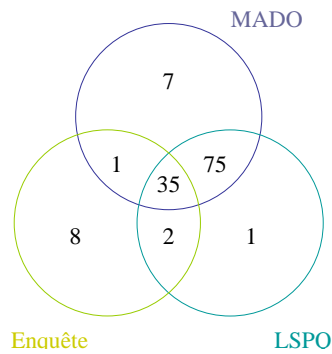
2004, moins de 5 ans



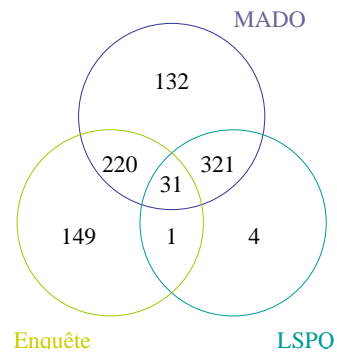
2004, 5 ans et plus



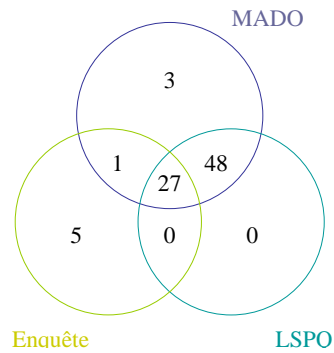
2005, moins de 5 ans



2005, 5 ans et plus



2006, moins de 5 ans



2006, 5 ans et plus

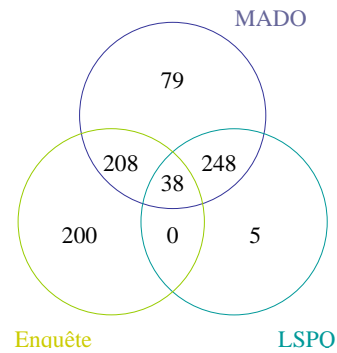


Figure 14 Répartition des cas trouvés selon l'année, l'âge et les bases de données dans lesquelles ils se trouvent

Recherche de dépendance entre les bases

L'estimation du N en n'utilisant que deux bases à la fois donne des résultats différents selon les bases utilisées (tableau 13). Si on ne tient compte que des données présentes dans les bases du LSPQ et de l'enquête, les nombres sont souvent beaucoup plus élevés que dans les deux autres combinaisons possibles de deux bases. Cela suggère soit une dépendance négative entre les bases du LSPQ et de l'enquête, soit une dépendance positive entre MADO et la base du LSPQ ainsi que entre MADO et l'enquête. En 2005 et 2006, la surveillance du LSPQ a été renforcée chez les moins de 5 ans, ce qui a diminué la dépendance négative entre la base du LSPQ et celle de l'enquête. Les résultats du tableau 13 correspondent à cette réalité.

Tableau 13 Résultats des captures-recaptures dans deux bases à la fois, par année et par groupe d'âge

	MADO-LSPQ		MADO-Enquête		LSPQ-Enquête	
	N	IC 95 %	N	IC 95 %	N	IC 95 %
2004						
< 5 ans	412	[347 ; 479]	413	[347 ; 478]	977	[530 ; 1 423]
≥ 5 ans	1 220	[1 149 ; 1 293]	1 217	[1 144 ; 1 290]	4 187	[3 303 ; 5 341]
2005						
< 5 ans	146	[131 ; 163]	151	[132 ; 170]	141	[125 ; 157]
≥ 5 ans	1 127	[1 060 ; 1 196]	1 124	[1 056 ; 1 193]	4 361	[2 981 ; 5 741]
2006						
< 5 ans	93	[83 ; 104]	94	[83 ; 104]	92	[81 ; 104]
≥ 5 ans	1 047	[982 ; 1 114]	1 039	[973 ; 1 104]	3 347	[2 400 ; 4 293]

En gras : différence avec les autres estimés.

Hormis pour les moins de 5 ans en 2005 et 2006, il y a effectivement une dépendance négative entre la base du LSPQ et celle de l'enquête, signalant que les bases tendent à être mutuellement exclusives (tableau 14). Les rapports de cotes (RC) ne suggèrent aucune association entre MADO et la base de l'enquête. Toutefois, tous les RC étudiant l'association entre MADO et la base du LSPQ sont significatifs (même si les intervalles sont plus près de 1) et montrent une dépendance positive entre les deux bases. Puisqu'il y a deux liens de dépendance, l'analyse par modélisation log-linéaire est incontournable.

Tableau 14 Liens de dépendance entre deux bases, en ne tenant compte que des cas retrouvés dans la troisième base

	Dans MADO (LSPQ vs Enquête)		Dans LSPQ (MADO vs Enquête)		Dans Enquête (MADO vs LSPQ)	
	RC	IC 95 %	RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
2004						
< 5 ans	0,10	[0,05 ; 0,20]	0,10	[0,002 ; 5,02]	29,51	[1,70 ; 513,27]
≥ 5 ans	0,06	[0,04 ; 0,09]	0,32	[0,06 ; 1,66]	13,98	[3,30 ; 58,70]
2005						
< 5 ans	3,27	[0,39 ; 27,57]	0,23	[0,02 ; 2,66]	140,00	[11,30 ; ∞]
≥ 5 ans	0,06	[0,04 ; 0,09]	0,39	[0,04 ; 3,56]	20,99	[2,84 ; 155,40]
2006						
< 5 ans	1,69	[0,17 ; 17,02]	0,56	[0,01 ; 29,16]	269,97	[7,94 ; > 999,9]
≥ 5 ans	0,06	[0,04 ; 0,09]	1,53	[0,08 ; 28,52]	73,05	[4,46 ; > 999,9]

En gras : significativement différent de 1.

En gris : des cellules de valeur égale à zéro ont été remplacées par des cellules de valeur égale à 0,5.

5.4.3 Estimation du nombre total de cas d'IIP

Le modèle saturé, mais sans interaction entre MADO et l'enquête, ressort toujours comme un très bon modèle (tableau 15). Il arrive toutefois dans deux strates que ce modèle ne soit pas le seul intéressant (moins de 5 ans, 2005 et 2006) et les N estimés par chacun de ces modèles varient beaucoup. De plus étant donné les changements dans le système de surveillance, il est important de tenir compte de l'âge et de l'année des cas. Pour la construction d'un modèle non stratifié, il est donc préférable de construire un modèle qui ajuste ses estimations à l'âge et à l'année. Le modèle complètement ajusté pour ces variables est le suivant :

$$N = M + L + E + M*L + L*E + an + \hat{a}ge + an*M + an*L + an*E + \hat{a}ge*M + \hat{a}ge*L + \hat{a}ge*E + \hat{a}ge*an$$

On peut enlever l'interaction entre l'âge et la base MADO, ce qui laisse le modèle suivant :

$$N = M + L + E + M*L + L*E + an + \hat{a}ge + an*M + an*L + an*E + \hat{a}ge*L + \hat{a}ge*E + \hat{a}ge*an = 3351.$$

Les N estimés par ce dernier modèle (tableau 16) sont assez semblables à ceux obtenus en stratifiant les analyses (tableau 15) (3351 vs 3411).

Tableau 15 Différents N estimés par la méthode des log-linéaires et leur G2, par année et par groupe d'âge

	Modèle (ddl)	2004	2004	2005	2005	2006	2006
		< 5ans	≥ 5 ans	< 5ans	≥ 5 ans	< 5ans	≥ 5 ans
N	M L E M*L M*E L*E	278	951	142	893	92	<i>infini</i>
	M L E M*L L*E	314	1 012	185	947	99	854
	M L E M*E L*E	274	924	129	860	84	780
	M L E M*L M*E	313	1 408	133	1 454	89	infini
	M L E M*E	274	929	129	864	84	787
	M L E L*E	282	956	130	894	84	811
	M L E M*L	415	1 221	147	1 128	93	1 048
	M L E	292	1 010	130	944	84	879
G2*	M L E M*L M*E L*E	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
	M L E M*L L*E (1)	0	-0,75	-0,74	-0,29	0	-0,71
	M L E M*E L*E (1)	-8,93	-13,73	-13,17	-11,75	-11,33	-24,04
	M L E M*L M*E (1)	-23,48	-130,58	-0,76	-120,80	-0,11	-110,50
	M L E M*E (2)	-62,36	-228,12	-14,74	-205,88	-12,88	-222,69
	M L E L*E (2)	-53,14	-110,58	-20,71	-100,25	-16,06	-115,64
	M L E M*L (2)	-23,48	-130,77	-1,57	-121,09	-0,11	-113,29
	M L E (3)	-99,25	-290,47	-22,03	-262,73	-17,45	-271,60

M : MADO.

L : LSPQ.

E : Enquête.

* Les G2 s'interprètent comme un χ^2 et comparent un modèle au modèle saturé.

Gras italique : modèle saturé.

Gras : modèle qui se rapproche beaucoup du modèle saturé dans l'explication de la déviance.

Gris : modèle qui explique moins, mais quand même bien.

Tableau 16 Synthèse des N observés et N totaux estimés par le modèle ajusté pour l'année et le groupe d'âge ainsi que pour la dépendance entre les bases de données

	n observés					N totaux
	MADO	LSPQ	Enquête	3 bases	MADO et LSPQ	IC 95 %
2004						
< 5 ans	235	160	90	274	235	287 [238 ; 348]
≥ 5 ans	752	408	429	922	760	1 046 [912 ; 1 201]
2005						
< 5 ans	118	113	46	129	121	133 [106 ; 169]
≥ 5 ans	704	357	401	858	709	944 [820 ; 1 090]
2006						
< 5 ans	79	75	33	84	79	87 [66 ; 115]
≥ 5 ans	573	291	446	778	578	854 [736 ; 993]

On remarque que les cas ont diminué dans les deux groupes d'âge de 70 % chez les moins de 5 ans et de 18 % chez les 5 ans et plus.

Tableau 17 Exhaustivité de chaque base ou de chaque combinaison de bases de données, par année et par groupe d'âge

	MADO	LSPQ	Enquête	3 bases	MADO et LSPQ
2004					
< 5 ans	81,9 [67,5 ; 98,7]	55,7 [46,0 ; 67,2]	31,4 [25,9 ; 37,8]	95,5 [78,7 ; 115,1]	81,9 [67,5 ; 98,7]
≥ 5 ans	71,9 [62,6 ; 82,5]	39,0 [34,0 ; 44,7]	41,0 [35,7 ; 47,0]	88,1 [76,8 ; 101,1]	72,7 [63,3 ; 83,3]
2005					
< 5 ans	88,7 [69,8 ; 111,3]	85,0 [66,9 ; 106,6]	34,6 [27,2 ; 43,4]	97,0 [76,3 ; 121,7]	91,0 [71,6 ; 114,2]
≥ 5 ans	74,6 [64,6 ; 85,9]	37,8 [32,8 ; 43,5]	42,5 [36,8 ; 48,9]	90,9 [78,7 ; 104,6]	75,1 [65,0 ; 86,5]
2006					
< 5 ans	90,8 [68,7 ; 119,7]	86,2 [65,2 ; 113,6]	37,9 [28,7 ; 50,0]	96,6 [73,0 ; 127,3]	90,8 [68,7 ; 119,7]
≥ 5 ans	67,1 [57,7 ; 77,9]	34,1 [29,3 ; 39,5]	52,2 [44,9 ; 60,9]	91,1 [78,3 ; 105,7]	67,7 [58,2 ; 78,5]

Chez les moins de 5 ans, l'exhaustivité de chaque base s'est améliorée avec le temps, mais davantage dans la base du LSPQ. Chez les 5 ans et plus, l'exhaustivité du fichier du LSPQ a légèrement diminué alors que l'enquête devenait plus exhaustive. Dans toutes les strates, la base la plus exhaustive est la base MADO. En combinant les 3 bases, on parvient à retrouver entre 88 et 97 % des cas. Les différences avec les systèmes de base sont beaucoup plus importantes chez les plus de 5 ans car chez les plus jeunes, on ne semble sous-estimer l'incidence que d'environ 6 % depuis l'instauration de la surveillance renforcée.

5.4.4 Taux d'incidence des IIP, global et par groupe d'âge

De 2004 à 2006, les taux d'incidence ont diminué dans les deux groupes d'âge ($p < 0,0001$) mais de façon particulièrement importante chez les moins de 5 ans (tableau 18). Dans ce groupe, la baisse a principalement eu lieu entre 2004 et 2005. Les incidences calculées à partir des bases de données MADO ou MADO et LSPQ chez les enfants sont assez semblables à celles estimées par la méthode capture-recapture bien qu'une légère sous-estimation existe. La sous-estimation est plus importante chez les adultes. Par contre, si on compare pour la province les estimés d'incidences à partir des nombres recueillis à chaque mois par le LSPQ, les différences calculées pour chaque année entre 2004 et 2006, ne sont pas significatives bien que les données par région puissent parfois l'être (annexe 1).

Tableau 18 Taux d'incidence des IIP pour 100 000 personnes-années, par année et par groupe d'âge, calculés à partir des N estimés par le capture-recapture

	N	Population totale	Incidence
2004			
< 5 ans	287	369 003	77,8 [69,0 ; 87,0]
≥ 5 ans	1 046	7 158 451	14,6 [13,7 ; 15,5]
total	1 333	7 527 454	17,7 [16,8 ; 18,7]
2005			
< 5 ans	133	369 779	36,0 [30,1 ; 42,3]
≥ 5 ans	944	7 196 630	13,1 [12,3 ; 14,0]
total	1 077	7 566 409	14,2 [13,4 ; 15,1]
2006			
< 5 ans	87	371 969	23,4 [18,7 ; 28,6]
≥ 5 ans	854	7 231 114	11,8 [11,0 ; 12,6]
total	941	7 603 083	12,4 [11,6 ; 13,2]

5.4.5 Représentativité du système MADO par RSS

Le tableau 19 présente les cas dénombrés selon la source entre 2004 et 2006. Le poids relatif de ces cas par rapport à ceux de la province et la proportion des cas de chaque RSS retrouvée dans l'une ou l'autre base sont aussi présentés. La déclaration des cas au fichier MADO varie d'une RSS à l'autre et dans certaines régions, les cas LSPQ ne représentent qu'une partie de l'ensemble des cas. Les taux d'incidence estimés à partir des cas contenus

dans les trois bases sont souvent différents de ceux estimés à partir des données du LSPQ (annexe 1). Cependant, les taux estimés à partir des données recueillies par surveillance sentinelle et auprès des hôpitaux non sentinelles (voir le questionnaire LSPQ dans l'annexe 1) constituent habituellement une bonne appréciation des taux calculés à partir des trois bases. Néanmoins ces derniers taux restent légèrement sous-estimés par rapport à ceux calculés par la méthode capture-recapture.

Tableau 19 Cas dénombrés selon la source entre 2004 et 2006, poids relatif de ces cas par rapport à ceux de la province et proportion des cas de chaque RSS selon l'une ou l'autre base

RSS	Cas dans MADO			Cas dans LSPQ			Cas dans l'enquête		
	n	% province	% RSS	n	% province	% RSS	n	% province	% RSS
01	60	2,4	100,0	50	3,6	83,3	0	0,0	0,0
02	138	5,6	92,6	91	6,5	61,1	31	2,1	20,8
03	205	8,3	79,5	170	12,1	65,9	94	6,5	36,4
04	203	8,2	79,3	42	3,0	16,4	224	15,5	87,5
05	178	7,2	99,4	173	12,3	96,6	4	0,3	2,2
06	656	26,7	87,7	489	34,8	65,4	187	12,9	25,0
07	55	2,2	60,4	13	0,9	14,3	44	3,0	48,4
08	28	1,1	77,8	17	1,2	47,2	21	1,5	58,3
09	48	2,0	62,3	10	0,7	13,0	56	3,9	72,7
10	2	0,1	100,0	2	0,1	100,0	0	0,0	0,0
11	28	1,1	56,0	17	1,2	34,0	27	1,9	54,0
12	144	5,9	80,9	49	3,5	27,5	126	8,7	70,8
13	96	3,9	78,7	57	4,1	46,7	75	5,2	61,5
14	108	4,4	72,5	35	2,5	23,5	83	5,7	55,7
15	153	6,2	76,9	44	3,1	22,1	166	11,5	83,4
16	345	14,0	72,8	133	9,5	28,1	304	21,0	64,1
17	10	0,4	100,0	10	0,7	100,0	0	0,0	0,0
18	4	0,2	57,1	2	0,1	28,6	3	0,2	42,9

5.5 DISCUSSION

L'application de la méthode capture-recapture à trois bases a permis de calculer l'exhaustivité des bases MADO et LSPQ pour le suivi des taux d'incidence des IIP chez les moins de 5 ans et pour l'ensemble de la population. Une telle analyse est intéressante afin de quantifier la sous-estimation inhérente au calcul des taux à partir de l'une ou l'autre base. Cette estimation peut permettre de suivre l'évolution des taux d'incidence dans le temps en corrigeant les valeurs obtenues si nécessaire afin de bien mesurer l'impact du programme. Au total, la base MADO est celle qui, prise isolément, fournit le meilleur estimé du nombre de cas par rapport à celui estimé par la méthode capture-recapture. L'exhaustivité calculée varie entre 82 et 91 % selon l'année chez les moins de 5 ans et entre 67 et 89 % chez les plus de 5 ans. Lorsque l'on combine les données recueillies par le LSPQ et celles de MADO, les estimés d'exhaustivité sont plus élevés surtout chez les moins de 5 ans. La surveillance rehaussée des souches depuis 2005 chez les plus jeunes donnent des estimés satisfaisants

en plus de permettre le suivi des caractéristiques des souches, ce qui constitue un atout majeur. Chez les plus de 5 ans, l'exhaustivité est plus basse, soit entre 68 et 75 % des valeurs estimées par la méthode de capture-recapture. Pour l'incidence globale, les meilleurs estimés sont ceux issus des données recueillies en combinant le programme sentinelle du laboratoire avec les données recueillies auprès des laboratoires non sentinelles. Cependant ces données ne permettent pas de suivre les souches avec autant de précision chez les plus de cinq ans. Le programme de surveillance du LSPQ auprès des laboratoires sentinelles permet en effet de suivre plus de 85 % des souches chez les moins de cinq ans mais seulement 35-40 % de celles isolées à partir des cas de plus de cinq ans. Néanmoins, les souches résistantes à la pénicilline G sont analysées.

La validité et la précision de ces données dépendent du respect de plusieurs conditions d'application de la méthode capture-recapture. La définition de cas unique, la même période à l'étude et une zone géographique identique sont trois conditions qui ont été respectées. À la toute fin de la fusion des sources de données, les cas qui indiquaient des informations non conformes avec la définition d'IIP ont été éliminés. Quelques cas provenant de l'extérieur de la province ou ayant eu lieu en 2003 ou 2007 ont aussi été exclus. La probabilité d'être capturé dans une base varie selon l'année et le groupe d'âge mais ces variables ont servi à ajuster les estimations du N.

Une dépendance positive a été mise en évidence entre la base MADO et celle du LSPQ; cette dépendance était attendue compte tenu de la déclaration obligatoire aux autorités de santé publique des cas mis en évidence au LSPQ. Une dépendance positive entre la base MADO et celle de l'enquête n'a cependant pas été mise en évidence bien que l'on ait pu en soupçonner l'existence. On a aussi mis en évidence une dépendance négative entre la base du système de surveillance sentinelle du LSPQ et celle de l'enquête. L'enquête visait en effet à identifier les cas manqués par le système sentinelle du LSPQ. La méthode des modèles log-linéaires a permis cependant de tenir compte de ces dépendances. Le choix du modèle qui a été fait repose sur les estimés qui se rapprochaient le plus du modèle saturé dans l'explication de la déviance en tenant compte du maximum d'interactions. Il reste une part d'aléatoire dans ces calculs.

Cette analyse a permis de confirmer qu'une surveillance basée sur les données des bases MADO et LSPQ (système sentinelle) combinées permet pour les moins de 5 ans une estimation assez juste de l'incidence compte tenu des données d'exhaustivités calculées. La combinaison des données permet de plus d'assurer la surveillance des caractéristiques des souches isolées chez les moins de 5 ans, un atout majeur compte tenu de l'émergence de nouvelles souches dans le temps. L'estimé global d'incidence calculé à chaque année par le LSPQ à partir de la combinaison des données recueillies par le système sentinelle et celles recueillies auprès des hôpitaux non sentinelles est également intéressant puisqu'il se situe dans l'IC de celui calculé par la méthode capture-recapture au cours des 2 premières années du programme de surveillance renforcé.

6 HOSPITALISATIONS POUR INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUES, PÉRIODE 1999-2008 (BASE DE DONNÉES MED-ÉCHO)

6.1 OBJECTIFS

La surveillance dans le temps des cas hospitalisés d'infections invasives à pneumocoque (IIP) vient appuyer la surveillance de base en confirmant les tendances observées. Elle aide à quantifier l'impact de l'introduction de la vaccination sur l'hospitalisation en mesurant l'écart des valeurs observées entre les périodes pré et post-implantation du programme. Une première évaluation de l'impact du programme universel par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent (VPC-7) sur les hospitalisations pour infections invasives à pneumocoques (IIP) a été effectuée en 2007 avec seulement deux années de recul. L'analyse des données portera cette fois-ci sur les 4 années après implantation du programme universel aussi bien chez les enfants que chez les adultes, et à l'instar de la première étude, elle permettra :

- d'observer les tendances dans le temps des taux d'hospitalisations pour IIP après introduction du VPC-7 en décembre 2004, en tenant compte du passage de la codification CIM-9 à CIM-10 opéré en 2006;
- de quantifier les variations des taux d'hospitalisations pour IIP entre les périodes pré et post-implantation du programme universel;
- de jeter un regard critique sur ces résultats.

6.2 MÉTHODOLOGIE

6.2.1 Sources des données

Les informations sur les hospitalisations pour IIP proviennent de la banque de données MED-ÉCHO. Ce fichier contient les données médico-administratives relatives à chaque hospitalisation survenue dans les hôpitaux de soins de courte durée au Québec. Les hospitalisations y sont répertoriées au cours d'une même année financière (1^{er} avril au 31 mars). Dans le registre MED-ÉCHO, les diagnostics sont codifiés selon la 9^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM-9) jusqu'au 31 mars 2006, puis selon la 10^e révision (CIM-10) à partir du 1^{er} avril 2006. Pour chaque hospitalisation, le diagnostic principal et les diagnostics secondaires (jusqu'à 15 pour la CIM-9 et 25 pour la CIM-10) sont extraits à partir des dossiers médicaux par les archivistes de chaque hôpital et consignés dans le fichier.

6.2.2 Population et période de l'étude

La population à l'étude est constituée des patients hospitalisés pour IIP entre le 1^{er} juillet 1999 et le 30 juin 2008. Les hospitalisations pour les quatre groupes d'infections suivants (correspondants aux IIP) ont été recherchées : pneumonies à pneumocoques, septicémies à pneumocoques, méningites à pneumocoques et autres infections à pneumocoques. La sélection des hospitalisations retenues pour l'étude a été effectuée à

l'aide du diagnostic principal, étant donné qu'il correspond à l'affection la plus importante présentée par le malade durant son hospitalisation (celle ayant nécessité la plupart des ressources médicales durant le séjour). De plus, les tendances étaient similaires pour chacune des quatre catégories d'infection identifiées que ce soit en diagnostic principal ou tous diagnostics (diagnostic principal et/ou secondaire). Seules les autres infections à pneumocoques présentaient des différences. Cette dernière catégorie était constituée de trois conditions médicales : « arthrites infectieuses (CIM-9) ou à pneumocoques (CIM-10) », « péritonites à pneumocoques » et « infections à pneumocoques; maladies classées ailleurs sans précision ». La divergence dans la tendance temporelle pour les autres infections à pneumocoques était liée à la condition médicale « infections à pneumocoques; maladies classées ailleurs » non spécifique d'une infection à pneumocoques et qui était disproportionnée en tous diagnostics par rapport au diagnostic principal. C'est la raison pour laquelle nous avons retenu seulement les conditions médicales arthrites et péritonites pour la catégorie « autres infections pneumocoques ». Les tendances dans le temps ont aussi été examinées pour les diagnostics d'intérêt afin de vérifier que le passage de la CIM 9 à la CIM 10 n'avait pas eu d'effet marqué. Pour chacun des regroupements diagnostics, le tableau 20 décrit les codes CIM utilisés et les libellés diagnostics.

Tableau 20 Codes CIM-9 et CIM-10 des regroupements diagnostics utilisés

Regroupement diagnostic	Codes CIM-9 (libellé)	Codes CIM-10 (libellé)
pneumonies	481.9 (pneumonies à pneumocoques, incluant les pneumonies lobaires de cause indéterminée)	J13 (pneumonies à pneumocoques) J18.1 (pneumonies lobaires de cause indéterminée)
septicémies	038.2 (septicémies à pneumocoques)	A40.3 (septicémies à pneumocoques)
méningites	320.1 (méningites à pneumocoques)	G00.1 (méningites à pneumocoques)
arthrites et péritonites	711.9 (arthrites infectieuses, sans précision) 567.1 (péritonites à pneumocoques)	M00.10--M00.19 (arthrites et polyarthrites à pneumocoques)

6.2.3 Analyse des données

Étant donné la tendance saisonnière hivernale des infections à pneumocoques, les données d'hospitalisation pour IIP ont été analysées du 1^{er} juillet au 30 juin de chaque année. Une analyse de la tendance temporelle des taux d'hospitalisation pour IIP par 100 000 personnes-années et par groupes d'âge a été réalisée. Pour calculer ces taux d'hospitalisation, nous avons utilisé au dénominateur les données de population diffusées par le service du développement de l'information du MSSS. Ces données s'appuient sur des estimations de population pour les années 1999 à 2005, et sur des projections de population produites par l'ISQ pour les années 2006 à 2008.

Pour chaque regroupement diagnostic, les données d'hospitalisation ont été agrégées par mois d'admission, ensuite ramenées en taux puis en séries chronologiques représentant les taux d'hospitalisation selon le groupe d'âge, le mois et l'année d'admission.

Les variations des taux annuels d'hospitalisation pour IIP suite à l'introduction du vaccin VPC-7 ont aussi été étudiées. Quatre périodes (2002-2003; 2003-2004; 2004-2006 et 2006-2008) ont ainsi été comparées à la période pré-implantation du vaccin 1999-2002. Étant donné les comparaisons multiples effectuées, le seuil de signification a été fixé à 0,0025 (le seuil de 0.05 a été divisé par le nombre de comparaisons accomplies). Le traitement des données a été fait à l'aide de SAS.

La durée de séjour, le pourcentage d'admissions aux soins intensifs, et la létalité ont aussi été regardés en fonction de l'âge et comparés selon deux périodes, soit de 1999 à 2004 et de 2005 à 2008.

6.3 RÉSULTATS

Les tendances des taux mensuels d'hospitalisation au cours de la période 1999-2008 pour chacune des quatre catégories d'IIP selon les différents groupes d'âge ont été analysées.

Globalement, on note une baisse de l'ensemble des IIP chez les moins de 5 ans lorsqu'on compare les données 1999-2004 et 2005-2008. Plus spécifiquement, on observe en effet une baisse manifeste des taux de pneumonies à pneumocoques pour tous les groupes d'âge à partir de la saison 2004-2005 (visible dès l'été 2004) (figure 15). Néanmoins, chez les 12-23 mois, si on y regarde de plus près, on constate une légère tendance à la hausse à nouveau à partir de 2006. On constate aussi une baisse à partir de la saison 2005-2006, des taux d'hospitalisation pour septicémies qui continue pour l'ensemble de la période à l'étude (figure 16). Cette baisse est plus marquée chez les 12-23 mois. Quant au nombre de cas de méningites et des autres infections à pneumocoques, aucune tendance temporelle n'est observée pour les taux d'hospitalisation de ces deux catégories d'IIP (résultats non présentés). Par ailleurs, les hospitalisations pour otites ont été examinées à part puisqu'il ne s'agit pas d'infections invasives comme telles. Néanmoins, plusieurs auteurs ont publiés sur l'effet des vaccins anti-pneumococciques sur cette entité. Il ne semble pas y avoir d'effet sur les hospitalisations pour otites dans chez les moins de 5 ans si ce n'est chez les 2 à 11 mois pour l'ensemble de la période d'observation. On constate cependant des taux légèrement à la hausse chez les 12-23 mois dans les dernières années.

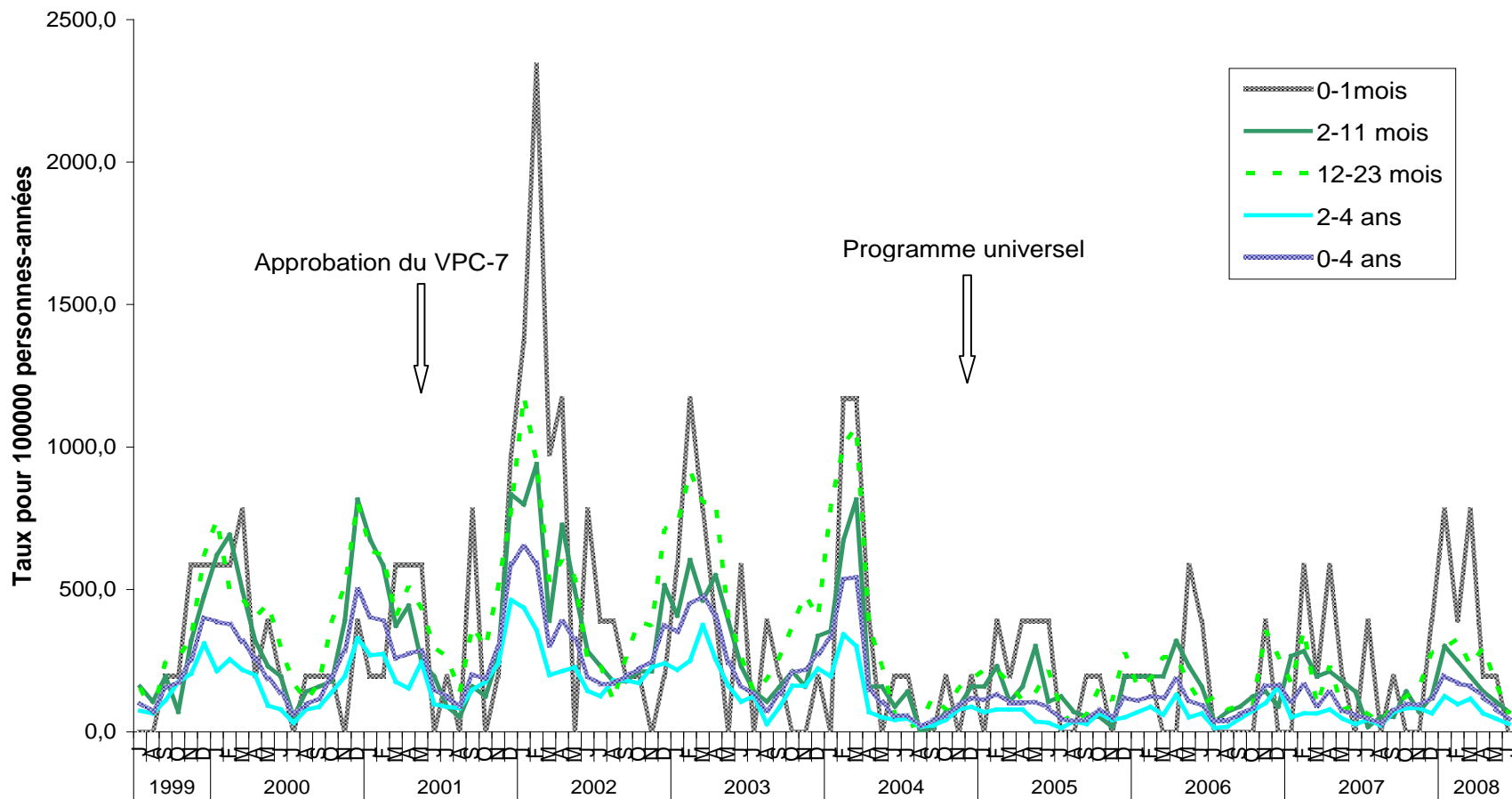


Figure 15 Taux d'hospitalisation pour pneumonies à pneumocoques (diagnostic principal) chez les moins de 5 ans, selon les catégories d'âge, le mois et l'année d'admission

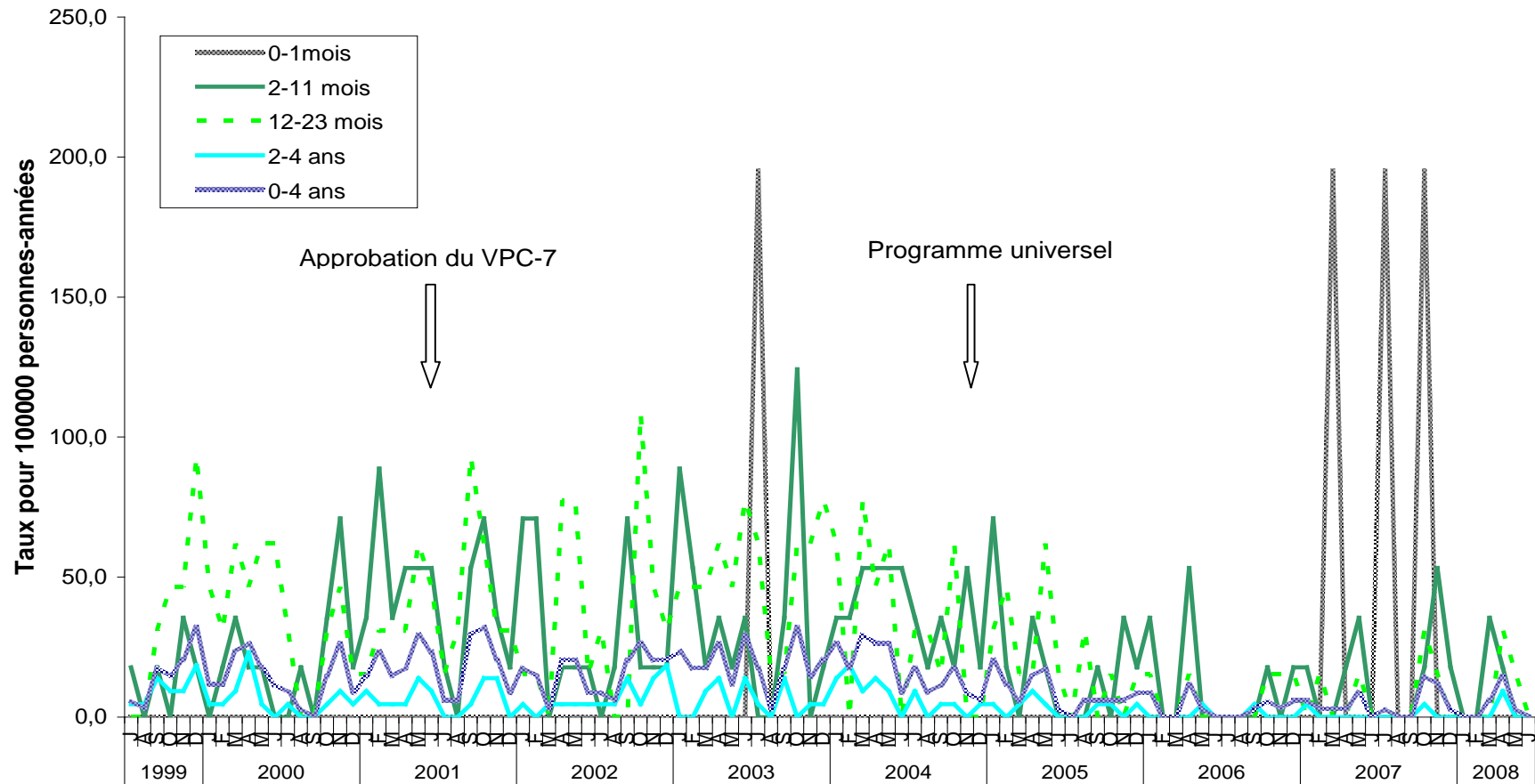


Figure 16 Taux d'hospitalisations pour septicémies à pneumocoque (diagnostic principal) chez les moins de 5 ans, selon les catégories d'âge, le mois et l'année d'admission

Chez les personnes âgées de 5 ans et plus, les taux d'hospitalisation pour l'ensemble des IIP sont assez stables dans le temps. Une baisse des taux de pneumonies à pneumocoques est également constatée dès 2004-2005 chez les 60-79 ans et une légère tendance à la hausse au cours des dernières années chez les 80 ans et plus (figure 17). Alors qu'aucune tendance temporelle n'est notée pour les taux de méningites, une tendance à la hausse est observée à partir de 2004-2005 pour les taux de septicémies chez les groupes d'âge 40-59 ans, 60-79 ans et 80 ans et plus (résultats non présentés). Pour les arthrites et péritonites à pneumocoques, ce n'est qu'en 2006-2007 (coïncidant avec le changement de la codification CIM) qu'on observe une diminution de leur taux (résultats non présentés). Quant aux hospitalisations pour otites, il n'y a que chez les 5 à 9 ans qu'une légère baisse a été enregistrée.

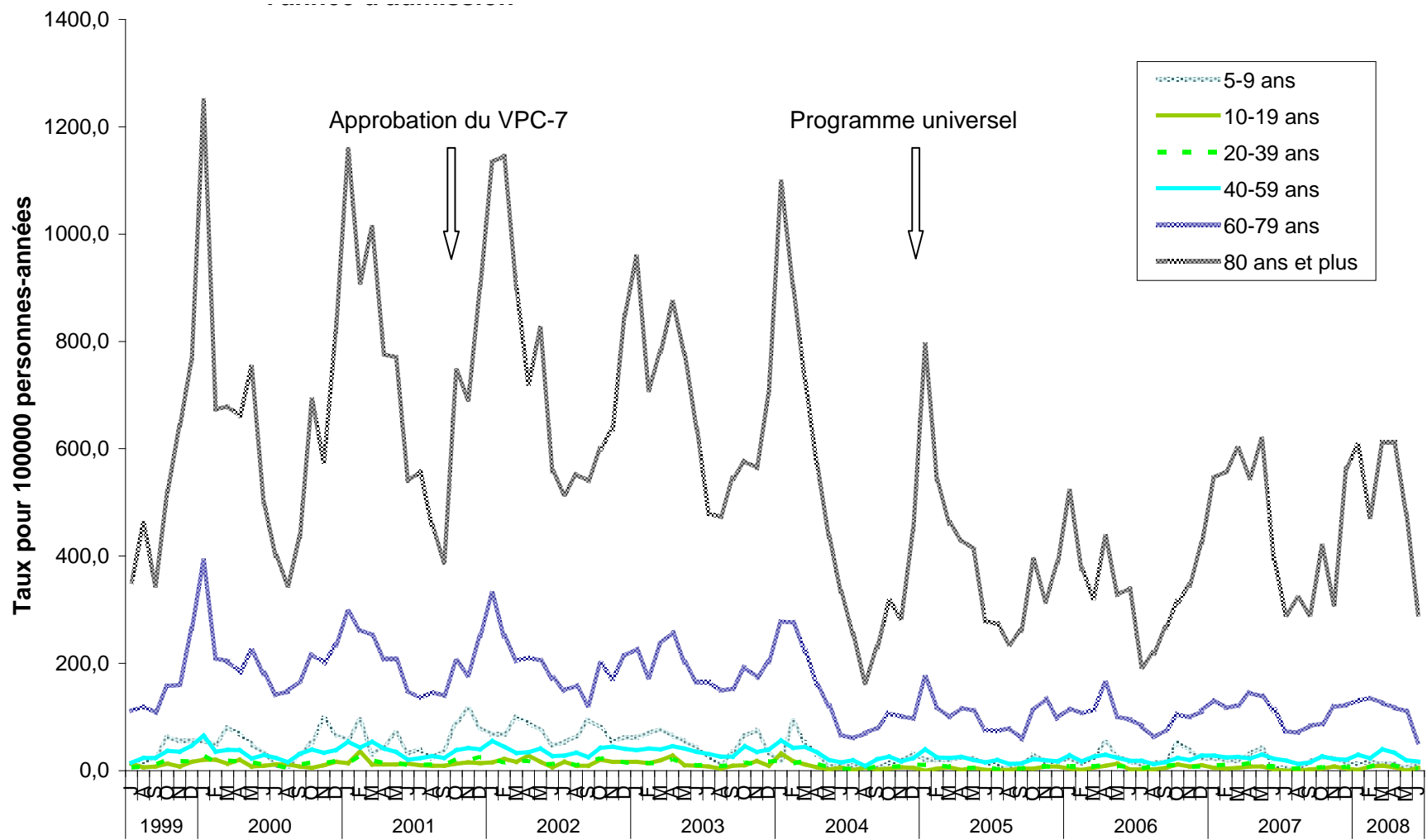


Figure 17 Taux d'hospitalisation pour pneumonies à pneumocoques (en diagnostic principal) chez les personnes âgées de 5 ans et plus, selon le groupe d'âge, l'année et le mois d'admission

Afin de mieux comprendre les tendances, une analyse quantitative des variations des taux d'hospitalisation entre la période 1999-2002 et les périodes pré et post-implantation du programme universel en décembre 2004 a été réalisée. Chez les enfants de moins de 5 ans (tableaux 21 à 23), une baisse considérable de toutes les IIP, des pneumonies et des septicémies est notée après introduction du VPC-7 pour tous les groupes d'âge (exception faite pour les septicémies qui sont très rares pour les moins de 2 mois dont les résultats ne sont pas présentés). Cette baisse significative observée en 2004-2006, est confirmée en 2006-2008. Pour certains groupes d'âge la diminution des pneumonies est constatée dès la saison 2003-2004. Par contre, les méningites et les autres infections invasives (arthrites et péritonites) n'ont pas diminué de manière significative à cause du faible nombre de ces infections. D'autre part, en comparant les périodes pré-introduction (1999-2004) et post-introduction du VPC-7 (2005-2008) chez les moins de 5 ans selon les groupes d'âge, aucune variation significative de l'admission aux soins intensifs, ou de la mortalité intra-hospitalière n'a été enregistrée pour chacune des quatre catégories d'IPP (résultats non présentés). On a cependant remarqué une légère baisse des durées de séjours.

Tableau 21 Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les moins de 5 ans

	1999-2002	2002-2003		2003-2004		2004-2006		2006-2008	
	Taux	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)
Quatre diagnostics	307,9	346,1	12,4	280,4	-8,9	110,8	-64,0	113,4	-63,1
Pneumonies	285,8	318,4	11,4	253,7	-11,2	97,9	-65,7	106,7	-62,7
Septicémies	16,6	21,0	26,3	22,1	33,1	9,1	-45,2	4,3	-74,3
Méningites	5,1	6,7	33,1	4,3	-14,6	3,5	-31,0	2,5	-51,4
Arthrites et péritonites	0,4	0,0	-100	0,3	-37,0	0,3	-37,4	0,0	-100

Variation (%) = ((Taux de l'année étudiée - Taux de 1999-2002) / Taux de 1999-2002)*100.

En gras : variation significative (en tenant compte des comparaisons multiples, $p < 0,0025$).

Tableau 22 Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les enfants de 12-23 mois

	1999-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2006		2006-2008	
	Taux		Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)
Quatre diagnostics	568,3		644,3	13,4	573,0	0,8	191,2	-66,4	187,2	-67,1
Pneumonies	514,8		583,9	13,4	517,8	0,6	162,9	-68,4	177,9	-65,4
Septicémies	42,9		52,8	23,0	52,2	21,6	19,6	-54,5	7,3	-83,0
Méningites	9,5		7,5	-20,5	3,0	-68,5	8,7	-8,4	2,0	-79,0
Arthrites et péritonites	1,0		0,0	-100	1,0	0,0	-100	1,0	0,0	-100

Variation (%) = ((Taux de l'année étudiée - Taux de 1999-2002) / Taux de 1999-2002)*100.

En gras : variation significative (en tenant compte des comparaisons multiples, $p < 0,0025$).

Tableau 23 Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les enfants âgés de 2-4 ans

	1999-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2006		2006-2008	
	Taux		Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)
Quatre diagnostics	769,5		846,5	10,0	613,3	-20,3	226,6	-70,5	234,4	-69,5
Pneumonies	738,0		811,7	10,0	576,0	-22,0	214,3	-71,0	227,7	-69,1
Septicémies	25,0		31,7	26,9	29,8	19,5	10,1	-59,4	3,3	-86,7
Méningites	5,0		3,0	-39,6	7,5	49,4	0,7	-85,5	3,3	-33,5
Arthrites et péritonites	1,5		0	-100	0	-100	1,5	-3,3	0	-100

Variation (%) = ((Taux de l'année étudiée - Taux de 1999-2002) / Taux de 1999-2002)*100.

En gras : variation significative (en tenant compte des comparaisons multiples, $p < 0,0025$).

Chez les personnes âgées de 5 ans et plus (tableaux 24 à 26), on remarque pour tous les groupes d'âge une réduction significative de toutes les IIP après implantation du programme universel, principalement à cause de la diminution des pneumonies. Pour certaines catégories d'âge, cette baisse des pneumonies survient dès 2003-2004. À l'inverse, les septicémies ont augmenté significativement après introduction du VPC-7 pour l'ensemble de la population (toutes catégories d'âge confondues) essentiellement à cause des groupes d'âge de 40-59 ans et 60-79 ans. Il est à noter que le diagnostic de pneumonie à pneumocoque ou pneumonie de cause indéterminée n'est mentionné en diagnostic secondaire que dans 46 à 57 % des cas de septicémies répertoriés, alors que le diagnostic de septicémie n'est pour sa part mentionné en diagnostic secondaire de pneumonie à pneumocoque que dans 4 % des cas. Les méningites, les arthrites et les péritonites n'ont pas varié de façon significative quelque soit le groupe d'âge (exception faite d'une diminution des arthrites et des péritonites en 2006-2008 pour l'ensemble de la population des personnes âgées de 5 ans et plus). Il faut cependant interpréter ces chiffres avec prudence compte tenu des variations aléatoires liées aux petits effectifs.

Tableau 24 Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les personnes âgées de 5 ans et plus

	1999-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2006		2006-2008	
	Taux		Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)
Quatre diagnostics	71,94		71,01	-1,29	62,44	-13,21	36,71	-48,97	39,26	-45,43
Pneumonies	70,69		69,85	-1,19	61,26	-13,33	35,14	-50,29	37,45	-47,02
Septicémies	0,50		0,62	23,90	0,63	25,86	0,89	78,65	1,08	116,05
Méningites	0,57		0,48	-15,53	0,52	-8,69	0,61	7,53	0,71	24,27
Arthrites et péritonites	0,20		0,14	-27,89	0,13	-35,54	0,15	-25,52	0,04	-78,99

Variation (%) = ((Taux de l'année étudiée - Taux de 1999-2002) / Taux de 1999-2002)*100.

En gras : variation significative (en tenant compte des comparaisons multiples, p< 0,0025).

Tableau 25 Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les personnes âgées de 40-59 ans

	1999-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2006		2006-2008	
	Taux		Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)
Quatre diagnostics	35,29		36,11	2,33	32,65	-7,50	20,58	-41,69	22,21	-37,06
Pneumonies	34,04		35,06	2,99	31,48	-7,52	19,10	-43,90	20,24	-40,54
Septicémies	0,26		0,40	52,37	0,43	66,41	0,72	177,38	0,99	279,91
Méningites	0,79		0,53	-33,58	0,60	-23,84	0,61	-22,65	0,92	16,28
Arthrites et péritonites	0,20		0,13	-33,58	0,13	-34,72	0,15	-25,32	0,06	-68,29

Variation (%) = ((Taux de l'année étudiée - Taux de 1999-2002) / Taux de 1999-2002)*100.

En gras : variation significative (en tenant compte des comparaisons multiples, p< 0,0025).

Tableau 26 Taux d'hospitalisation (/100 000 p-a) pour IIP (diagnostic principal) selon les périodes pré et post-implantation du VPC-7 et leur variation par rapport à 1999-2002, chez les personnes âgées de 60-79 ans

	1999-2002	2002-2003		2003-2004		2004-2006		2006-2008	
	Taux	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)	Taux	Variation (%)
Quatre diagnostics	197,76	179,93	-9,02	167,76	-15,17	93,68	-52,63	90,64	-54,17
Pneumonies	195,30	177,59	-9,07	164,69	-15,68	90,21	-53,81	87,34	-55,28
Septicémies	1,12	1,26	12,22	1,84	64,51	2,07	84,67	2,39	112,85
Méningites	1,03	0,81	-21,30	0,97	-6,00	1,31	27,45	0,87	-14,86
Arthrites et péritonites	0,31	0,27	-13,43	0,26	-15,4	0,08	-72,87	0,04	-87,23

Variation (%) = ((Taux de l'année étudiée - Taux de 1999-2002) / Taux de 1999-2002)*100.

En gras : variation significative (en tenant compte des comparaisons multiples, $p < 0,0025$).

Comparativement à la période 1999-2004, pour la période 2005-2008 on note un pourcentage plus important d'admissions aux soins intensifs pour tout type de pneumonies dans l'ensemble des groupes d'âge (résultats non présentés).

6.4 DISCUSSION

Le principal intérêt de cette analyse est de pouvoir observer la situation quelques années avant l'arrivée du programme universel de vaccination VPC-7 et de pouvoir ainsi comparer les tendances dans le temps. Les données utilisées sont celles correspondant aux hospitalisations survenues entre avril 1999 et mars 2009.

Le passage de la CIM9 à la CIM10 en 2006-2007 ne constitue pas véritablement un obstacle dans l'interprétation des données car les codes employés correspondent assez bien d'une classification à l'autre.

Un problème plus important peut survenir si les méthodes de codages diffèrent dans le temps. C'est effectivement ce qui est arrivé en avril 2004. Le CCAMQ (Conseil de codification des archivistes médicaux du Québec) a émis une directive à l'effet que dorénavant, pour les pneumonies, les archivistes ne devaient tenir compte que de ce que le médecin écrivait sur la feuille sommaire, alors qu'auparavant elles faisaient une recherche active dans le dossier. Cette recherche leur permettait, dans certains cas, d'ajouter des précisions quant au genre de pneumonie. La baisse constatée des hospitalisations pour pneumonies à pneumocoque s'explique donc, en partie tout au moins par ce changement dans la manière de coder compte tenu de l'arrêt de la recherche de causes plus spécifiques. En effet une analyse des tendances des pneumonies classées sans précision oblige à constater que la tendance depuis 2004 est à la hausse tant chez les moins de 5 ans que dans le reste de la population. Une analyse des ratios de différences entre la baisse des pneumonies à pneumocoques et la hausse des pneumonies sans précision permet d'apprécier ces différences. De fait les ratios de baisse dans le temps sont de l'ordre de 3 chez les moins de 5 ans et de 2 pour le reste de la population alors que les différences de hausse pour les pneumonies sans précision sont de l'ordre d'un peu plus de 1 (1,07 à 1,44) dans les 2 groupes d'âge. Ainsi, les changements dans la manière de coder n'expliquent pas toute l'ampleur de la baisse constatée et il est probable qu'une portion de ce qui est observé soit réelle. La légère hausse des pneumonies constatée chez les 12-23 mois, surtout depuis 2006, est attendue compte tenu du phénomène de remplacement des sérotypes observé.

Une autre limite de ces données est l'absence de validation des diagnostics codifiés. En effet, aucune revue de dossiers n'a été réalisée et il est certain que les hospitalisations comptabilisées n'ont pas toutes fait l'objet de tests confirmés d'identification du pneumocoque dans un liquide normalement stérile; cette absence de validation peut mener à la sur ou la sous évaluation des résultats présentés.

Les analyses présentées ne tiennent pas compte de l'évolution démographique des populations à l'étude qui, en soit, peut influencer la survenue des maladies. Ainsi, il est certain qu'au cours des 10 années analysées, la population a vieilli et il est possible que la présence de co-morbidités soit plus importante au cours des dernières années. Des

changements ont pu également survenir dans l'organisation et l'utilisation des services hospitaliers.

Par ailleurs, les pics saisonniers de pneumonies sont fortement influencés par la circulation concomitante des virus respiratoires, notamment l'influenza. Christenson et collab. (2008) (Christenson, B. et collab., 2008) ont confirmé, dans une analyse prospective de personnes de 65 ans et plus, l'effet additif sur le risque et la durée d'hospitalisation, de l'administration des vaccins contre le pneumocoque et l'influenza, même lorsque la circulation du virus influenza était peu importante. En 2004, au moment de l'introduction du VPC7 dans le calendrier de vaccination, on a aussi inclut le vaccin contre l'influenza chez les enfants âgés entre 6 mois et 23 mois et leurs contacts familiaux (ministère de la Santé et des Services sociaux, 2010), potentialisant ainsi peut-être l'effet sur la survenue de certaines pneumonies.

Que ce soit par l'observation de séries chronologiques ou par des comparaisons de taux saisonniers, une diminution des hospitalisations pour IIP a été observée. Ce phénomène, prévu (McClure, C. et collab., 2006; McIntosh, E. D., 2003), a déjà été observé aux États-Unis (Grijalva, C. G. et collab., 2007; Kaplan, S. L. et collab., 2004) et même au Québec (De Wals, P. et collab., 2008). L'introduction des vaccins conjugués y est sûrement pour quelque chose. Tout en gardant en tête les limites liées à la validité des données et aux méthodologies de codification, depuis l'introduction du VPC7, une baisse importante (environ 60 % en comparant 2006-2008 à 2003-2004) du taux d'hospitalisation pour pneumonies et septicémies a été enregistrée chez les moins de 5 ans. Une baisse beaucoup plus modeste des pneumonies a aussi été constatée chez les adultes, essentiellement après 40 ans. Chez les adultes de 80 ans et plus cependant, on note dans les deux dernières années une nouvelle augmentation des cas. L'augmentation des septicémies chez l'adulte pourrait peut-être s'expliquer en partie par une certaine augmentation des détections mais il est également possible qu'elle soit le témoin de l'augmentation des sérotypes non contenus dans les vaccins. Des études de validation sont nécessaires afin d'interpréter avec plus de justesse ces observations. La partie n'est pas gagnée pour autant et le phénomène de remplacement que plusieurs pays ont observé, oblige à la prudence dans l'interprétation de ces données de surveillance.

7 HOSPITALISATIONS PÉDIATRIQUES POUR EMPYÈMES PLEURAUX

7.1 INTRODUCTION

Une augmentation de la fréquence des hospitalisations pédiatriques pour empyèmes compliquant les pneumonies acquises dans la communauté a été rapportée aux États-Unis durant les deux dernières décennies (Byington, C. L. et collab., 2010; Grijalva, C. G. et collab., 2010; Hendrickson, D. J. et collab., 2008; Li, S. T. et collab., 2010). Au Canada, l'analyse de la base des données sur les congés des patients hospitalisés de l'Institut canadien d'information sur la santé se rapportant à huit provinces et territoires a montré une augmentation des admissions pour empyèmes de cause médicale dans le groupe d'âge de 1 à 14 ans de 1995 à 2003 (Finley, C. et collab., 2008). La présente étude a pour objectif d'examiner les tendances selon l'âge des taux d'hospitalisation associés au code diagnostique d'empyème pleural dans la province du Québec au cours de la période 1990 à 2007.

7.2 MÉTHODES

La banque de données MED-ÉCHO contient les données médico-administratives relatives à chaque hospitalisation survenue dans les hôpitaux de soins de courte durée au Québec. Le diagnostic principal (la condition médicale ayant requis la plus grande partie des ressources médicales utilisées) et jusqu'à 15 diagnostics secondaires sont extraits des dossiers médicaux et codifiés selon la classification internationale des maladies (la 9^e révision jusqu'au 31 mars 2006, puis la 10^e révision par la suite). Les enfants âgés entre 6 mois et 14 ans, admis avec un code d'empyème (CIM-9 : 510 ou CIM-10 : J86) entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2007 ont été inclus dans l'étude. Les transferts et les admissions multiples dans un délai inférieur à sept jours ont été considérés comme une seule hospitalisation. Les données de population utilisées au dénominateur des taux proviennent de l'Institut de la statistique du Québec.

Deux analyses statistiques ont été effectuées afin d'étudier les tendances temporelles de l'incidence de l'empyème. En premier lieu, le test non paramétrique sur le rang des coefficients de corrélation de Spearman a été utilisé afin de détecter une tendance générale monotone de l'incidence avec le temps. En second lieu, les tendances temporelles des taux d'hospitalisations ont été analysées avec un modèle de régression de Poisson incluant comme prédicteurs l'année civile, le groupe d'âge et les termes d'interaction.

7.3 RÉSULTATS

Un nombre total de 304 épisodes d'empyèmes pleuraux a été identifié chez 302 patients. Pour les deux patients ayant deux épisodes distincts d'empyème, seul le premier épisode a été considéré dans les analyses. Le code d'empyème a été retrouvé comme diagnostic principal chez 121 patients (40 %) et comme diagnostic secondaire chez 181 cas (60 %). Les patients de sexe masculin représentaient 55 % des cas. La distribution de fréquence selon les groupes d'âge était de 101 cas (33 %) chez les moins de 3 ans, 146 cas (48 %) chez les enfants âgés de 3 à 9 ans et 55 cas (18 %) chez enfants âgés de 10 à 14 ans.

L'association d'un code diagnostic de pneumonie avec l'empyème a été observée chez 231 patients (77 %). La durée moyenne de séjour à l'hôpital était de 20,6 jours (médiane de 15 jours), avec 23 % des cas ($n = 37$) ayant un séjour de plus de 28 jours. L'admission aux soins intensifs a été requise pour une proportion importante de patients (42 % ou 126 cas), avec un séjour moyen de 5,0 jours. Les décès enregistrés étaient au nombre de huit (proportion de létalité de 2,6 %), dont trois patients avec un diagnostic principal de pneumonie, deux cas avec un diagnostic de leucémie et un cas pour chacun des diagnostics suivants : néoplasie, anomalie congénitale du foie et déficit immunitaire congénital.

Les résultats du test de corrélation de Spearman indiquent une forte corrélation monotone croissante entre le classement des éléments de la variable *taux d'incidence* et le classement des éléments selon la variable *année*, tant pour le taux d'incidence global ($p < 0,000,1$) que pour les taux d'incidence spécifiques par groupe d'âge ($p < 0,02$).

Dans l'analyse de régression, l'interaction entre l'année et le groupe d'âge était non significative ($p = 0,12$). Nous avons donc retenu un modèle dans lequel le niveau initial du taux variait d'un groupe d'âge à l'autre, un effet multiplicatif constant de l'année, le taux d'incidence augmentant en moyenne de 13,6 % par année. La figure 18 présente les taux d'hospitalisation observés et prédits selon l'âge.

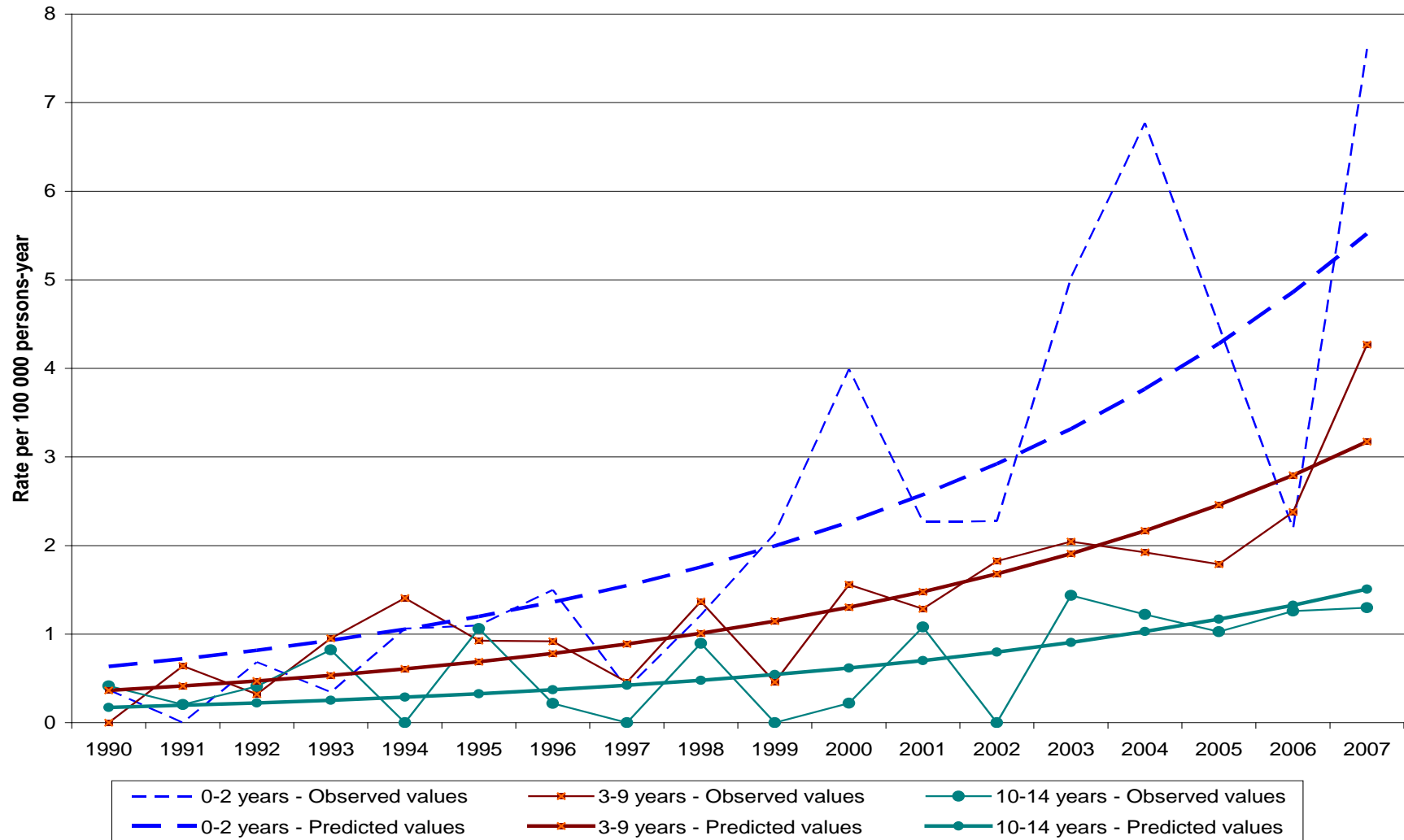


Figure 18 Taux des hospitalisations associées au code diagnostic d'empyème pleural selon l'âge au Québec, 1990-2007

7.4 DISCUSSION

La tendance à la hausse des hospitalisations pédiatriques pour empyème au Québec est conforme à d'autres études réalisées aux États-Unis et au Canada utilisant des bases de données administratives (Grijalva, C. G. et collab., 2010; Hendrickson, D. J. et collab., 2008; Li, S. T. et collab., 2010). L'augmentation n'a pas touché uniquement le groupe d'âge ciblé par le programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué (âge < 5 ans). Cet accroissement a commencé avant l'introduction du programme universel de vaccination au Québec en décembre 2004, et n'a pas été négativement influencé par celui-ci (De Wals, P. et collab., 2009). Étant donné qu'il s'agit d'analyses préliminaires, la validation des codes diagnostics et la catégorisation des empyèmes selon leur étiologie n'ont pas été effectuées. Il existe, en effet, des cas d'épanchement pleural d'origine chirurgicale, traumatique ou néoplasique qui peuvent être codés comme empyème. Nous procédons actuellement à une révision de tous les dossiers médicaux, en incluant les codes diagnostic les moins spécifiques. Une étude prospective avec utilisation de tests bactériologiques sensibles (*i.e.* PCR) est également envisagée. Les facteurs qui pourraient expliquer l'augmentation de l'incidence des empyèmes acquis dans la communauté sont l'évolution clonale du *Streptococcus pneumoniae* (*i.e.* sérotypes 1 et 19A), le traitement ambulatoire par certains antibiotiques (*i.e.* les macrolides de nouvelles générations) ou l'usage d'antipyrétiques (*i.e.* ibuprofène) (Byington, C. L. et collab., 2002).

CONCLUSION

Dès sa première année d'implantation, le programme de vaccination contre le pneumocoque conjugué a rejoint une proportion très élevée de la population des jeunes enfants au Québec. Un rattrapage a également permis de vacciner des enfants plus âgés. Les hauts niveaux de couverture vaccinale mesurés rassurent quant à l'acceptabilité par les parents de ce programme de vaccination et quant à la réduction attendue des infections pneumococciques chez le jeune enfant. Au cours des dernières années, les taux d'incidence de cas déclarés dans MADO ont diminué pour atteindre un creux historique en 2006. Depuis, néanmoins, les taux ont remonté, essentiellement compte tenu du remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non contenus dans le vaccin VPC-7. La surveillance de laboratoire a en effet mis en évidence une augmentation significative des IIP causées notamment par le sérotype 19A et plus récemment, le sérotype 7F chez les moins de 5 ans. Une analyse de la validité des fichiers MADO et de celui constitué pour la surveillance de laboratoire démontre que l'exhaustivité du fichier MADO se situe entre 82 et 91 % selon l'année chez les moins de 5 ans. Les chiffres sont plus bas (entre 67 et 89 %) chez les plus de 5 ans. Pour l'incidence globale, les meilleurs estimés sont ceux issus des données recueillies en combinant le programme sentinelle du laboratoire avec les données recueillies auprès des laboratoires non sentinelles. Malgré les limites d'exploitation des données d'hospitalisations, la tendance à la hausse a été freinée vers la fin de 2003, puis renversée pour permettre une baisse de près de 60 % des hospitalisations chez les moins de 5 ans lorsque l'on compare les données de 2006-2008 à celles de 2003-2004. Les effets sont plus discrets pour la population de plus de 5 ans. Enfin, les données d'hospitalisation pour empyème montrent une certaine augmentation mais qui ne semble pas à priori dépendante de l'introduction du VPC-7.

Dans le rapport du Comité d'immunisation du Québec de 2005 (De Wals P et collab., 2005), on estimait qu'un programme de vaccination à trois doses aurait le même impact qu'un programme à 4 doses et les simulations montraient que 4 doses réduiraient de 78,1 % le nombre de tous les cas d'infections invasives à pneumocoques alors que 3 doses en préviendraient 77,8 %. Les résultats actuels confirment l'exactitude de ces prévisions. L'objectif du Programme national de santé publique au Québec est de réduire, d'ici 2012, de 60 % l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans. On peut affirmer que cet objectif a été atteint à la suite de la mise en place du programme de vaccination gratuite de routine des jeunes enfants comportant 2 + 1 doses de VPC-7 en 2004 et le rattrapage qui a accompagné cette mesure.

Toutefois, le phénomène du remplacement des souches contenues dans le VPC-7 par d'autres souches de sérotypes différents comme 19A et le 7F ont forcé les autorités de santé publique à revoir leur stratégie de vaccination. L'introduction du VPC-10 dans le programme régulier de vaccination en 2009 a été faite pour bonifier l'effet de ce programme en élargissant la protection contre 3 nouveaux sérotypes et en offrant une certaine protection contre les otites causées par des souches non typables de *Hi*. L'introduction en 2011 du VPC-13 vise toujours la bonification du programme contre les IIP avec cette fois une protection potentielle plus importante compte tenu notamment du nombre plus important de sérotypes inclus dans le vaccin y compris les sérotypes 19A et 7F.

Il sera important de poursuivre et même d'améliorer la surveillance afin de bien quantifier l'impact du programme sur les IIP. La surveillance des souches circulantes, notamment celles causant des IIP revêt une importance majeure pour la précision des sérotypes prédominants et émergents en plus des profils de résistance nécessaires à l'élaboration de guides thérapeutiques. Il pourrait être souhaitable de mieux documenter les caractéristiques des souches dans la population de plus de 5 ans. L'impact du programme sur les IIP devra continuer à être mesuré non seulement chez les moins de cinq ans mais aussi dans les autres segments de la population et sur les otites qui restent un problème important entraînant de plus une consommation élevée de services de première ligne et d'antibiotiques. L'efficacité clinique des nouveaux vaccins devra être aussi mesurée afin de pouvoir toujours adapter le programme de vaccination à l'épidémiologie des IIP dans la population.

RÉFÉRENCES

Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M. Changes in Streptococcus pneumoniae serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect.* 2008 Sep;14(9):835-43.

Aristegui J, Bernaola E, Pocheville I, Garcia C, Arranz L, Duran G, et collab. Reduction in pediatric invasive pneumococcal disease in the Basque Country and Navarre, Spain, after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007 May;26(5):303-10.

Austrian R. The quellung reaction, a neglected microbiologic technique. *The Mount Sinai journal of medicine, New York.* 1976 Nov-Dec;43(6):699-709.

Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, Torroba L, Navarro-Alonso JA, Irisarri F, et collab. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis.* 2007 Jun 1;44(11):1436-41.

Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Jr., Wedel S, Boxrud DJ, Gonzalez AL, et collab. Pre- and postvaccination clonal compositions of invasive pneumococcal serotypes for isolates collected in the United States in 1999, 2001, and 2002. *Journal of clinical microbiology.* 2006 Mar;44(3):999-1017.

Bettinger JA, Scheifele DW, Kellner JD, Halperin SA, Vaudry W, Law B, et collab. The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, Active 2000-2007. *Vaccine.* 2010 Feb 25;28(9):2130-6.

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et collab. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *The Pediatric infectious disease journal.* 2000;19(3):187-95.

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

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

Boulianne N, Bradet R, Audet D, Ouakki M. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au Québec en 2010. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2011, (à paraître).

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

Byington CL, Hulten KG, Ampofo K, Sheng X, Pavia AT, Blaschke AJ, et collab. Molecular epidemiology of pediatric pneumococcal empyema from 2001 to 2007 in Utah. *Journal of clinical microbiology.* 2010 Feb;48(2):520-5.

Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et collab. An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: risk factors and microbiological associations. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 15;34(4):434-40.

CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States 1998-2003. *Mmwr*. 2005 Sept. 6;54(36):893-7.

Christenson B, Pauksen K, Sylvan SP. Effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons in years of low influenza activity. *Virology journal*. 2008;5:52.

Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenemy J, Mitchell TJ, Edwards GF. Pneumococci causing invasive disease in children prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Scotland. *Journal of medical microbiology*. 2006 Aug;55(Pt 8):1079-84.

Clarke SC, Jefferies JM, Smith AJ, McMenemy J, Mitchell TJ, Edwards GF. Potential impact of conjugate vaccine on the incidence of invasive pneumococcal disease among children in Scotland. *Journal of clinical microbiology*. 2006 Apr;44(4):1224-8.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, Seventh Edition* 2006.

Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Seventeenth Informational Supplement* 2007.

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

Cyril G, Servas V, Decludt B, Che D, Roche-Bigras B, Burbaud F. Évaluation de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire de la tuberculose en Limousin: Cellule interrégionale d'épidémiologie Centre-Ouest (Drass du Centre), Institut de veille sanitaire et Observatoire régional de la santé du Limousin, 2005, 29 p.

De Wals P, Boulianne N, Sevin E, Ouakki M, Deceuninck G, Guay M. Uptake of pneumococcal conjugate vaccine: methodological issues in measurement and impact of publicly funded programs. *Canadian journal of public health*. 2009 Nov-Dec;100(6):413-6.

De Wals P, Carbon M, Sévin É, Deceuninck G, Ouakki M. Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Ped Inf Dis J*. 2009 September 2009;28(9):e271-e5.

De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008 Nov;27(11):963-8.

Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine Using a 2+1 Infant Schedule in Quebec, Canada. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010 Feb 1;29(6):546-9.

Dortet L, Ploy MC, Poyart C, Raymond J. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2009 Sep;65(1):49-57.

Facklam RW. *Streptococcus* related catalase-negative gram-positive cocci. In: Murray PR, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington DC: ASM; 1991. p. 238-57.

Finley C, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. *Can Respir J*. 2008 Mar;15(2):85-9.

Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *The Pediatric infectious disease journal*. 2003 Jan;22(1):10-6.

Gallay A, Nardone A, Vaillant V, Desenclos J-C. La méthode capture-recapture appliquée à l'épidémiologie : principes, limites et applications. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2002;50:219-32.

Garcia S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2006 May;19(5):340-8.

Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1179-86.

Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010 Mar 15;50(6):805-13.

Guay M, De Wals P, Jetté L, Lemire Y, Proulx JF, Tapiero B. Utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué au Québec. Québec: Institut national de santé publique du Québec, 2003, 67 p.

Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, Garcia-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et collab. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov;15(11):1013-9.

Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman K, et collab. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. *Epidemics*. 2010 Jun 1;2(2):80-4.

Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, Godoy D, Pelton SI, et collab. Diversity and antibiotic resistance among nonvaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* carriage isolates in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *The Journal of infectious diseases*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2007 Feb 1;195(3):347-52.

Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et collab. Pneumococcal serotypes in children in 4 European countries. *Emerging infectious diseases*. 2010 Sep;16(9):1428-39.

Hendrickson DJ, Blumberg DA, Joad JP, Jhavar S, McDonald RJ. Five-fold increase in pediatric parapneumonic empyema since introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008 Nov;27(11):1030-2.

Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et collab. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *The Journal of infectious diseases*. 2007 Nov 1;196(9):1346-54.

Hoban DJ, Wierzbowski AK, Nichol K, Zhanel GG. Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 1998-1999: prevalence of *mef(A)* and *erm(B)* and susceptibilities to ketolides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001 Jul;45(7):2147-50.

Jansen AG, Hak E, Veenhoven RH, Damoiseaux RA, Schilder AG, Sanders EA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane database of systematic reviews*. [Review]. 2010(2):CD001480.

Jetté L. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2004. Montréal: Laboratoire de santé publique du Québec, 2004, 26 p.

Jetté L. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2005. Sainte-Anne-de-Bellevue: Laboratoire de santé publique du Québec, 2007, 60 p.

Jetté L, Bourgault AM. Programme de surveillance du pneumocoque, rapport 2006. Sainte-Anne-de-Bellevue: Laboratoire de santé publique du Québec, 2007, 60 p.

Jetté L, Delage G, Ringuette L, Allard R, De Wals P, Lamothe F, et collab. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotype distribution, Antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics. *Journal of clinical microbiology*. 2001 Feb;39(2):733-7.

Kaplan SL, Mason EO, Jr., Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et collab. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):443-9.

Kellner JD, Church DL, MacDonald J, Tyrrell GJ, Scheifele D. Progress in the prevention of pneumococcal infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2005 Nov 8;173(10):1149-51.

Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area *Streptococcus pneumoniae* research (CASPER) study. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 15;49(2):205-12.

Lefebvre B, Bourgault AM. Programme de surveillance du pneumocoque : Rapport 2009. Sainte-Anne-de-Bellevue: Laboratoire de santé publique du Québec, 2011, 49 p.

Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Levy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill.* 2008 Aug 28;13(35).

Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics.* 2010 Jan;125(1):26-33.

Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreno RA, Nohynek H, et collab. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2009(4):CD004977.

Lynch JP, 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2010 May;16(3):217-25.

Mahon BE, Hsu K, Karumuri S, Kaplan SL, Mason EO, Jr., Pelton SI. Effectiveness of abbreviated and delayed 7-valent pneumococcal conjugate vaccine dosing regimens. *Vaccine.* 2006 Mar 24;24(14):2514-20.

McClure C, Ford M, Wilson J, Aramini J. Pneumococcal conjugate vaccination in Canadian infant and children younger than five years of age: Recommendations and expected benefits. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006 Janvier-février;17(1):19-26.

McIntosh ED. How many episodes of hospital care might be prevented by widespread uptake of pneumococcal conjugate vaccine? *Archives of disease in childhood.* 2003 Oct;88(10):859-61.

Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2010 [updated décembre 2010]; Available from : http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/vaccination/index.php?documentation_pro.

Morrow A, De Wals P, Petit G, Guay M, Erickson LJ. The burden of pneumococcal disease in the canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can J Infec Dis & Med Microb.* 2007 March/April;18(2):121-7.

O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et collab. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009 Sep 12;374(9693):893-902.

Paulus S, Tang W, Winters M, Buxton J, Henry B, Patrick D. Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the universal infant immunization program, British-Columbia. *Canada communicable disease report (CCDR).* 2006 15 JUILLET 2006;32(14):157-62.

Pelton SI, Huot H, Finkelstein JA, Bishop CJ, Hsu KK, Kellenberg J, et collab. Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant *Pneumococcus* in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal.* 2007 Jun;26(6):468-72.

Pelton SI, Weycker D, Klein JO, Strutton D, Ciuryla V, Oster G. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine*. 2010 Feb 10;28(6):1575-82.

Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et collab. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 2010 Jan 1;201(1):32-41.

Poehling KA, Lafleur BJ, Szilagyi PG, Edwards KM, Mitchel E, Barth R, et collab. Population-based impact of pneumococcal conjugate vaccine in young children. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):755-61.

Poirier B, De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Pepin J. Cost-effectiveness of a 3-dose pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Vaccine*. 2009 Nov 23;27(50):7105-9.

Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. *Vaccine*. 2010 Jun 11;28(26):4249-59.

Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009 Jun 24;27(31):4136-41.

Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, Hammitt LL, Zulz T, Hurlburt DA, et collab. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska Native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *Jama*. 2007 Apr 25;297(16):1784-92.

Spaccaferri G, Cazein F, Lièvre L, Bernillon P, Geffard S, Lot F, et collab. Estimation de l'exhaustivité de la surveillance des cas de sida par la méthode capture-recapture, France, 2004-2006, INVS, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, no 30, 20 juillet 2010, 2010, 313-6 p.

Tan TQ. Serious and invasive pediatric pneumococcal disease: epidemiology and vaccine impact in the USA. Expert review of anti-infective therapy. 2010 Feb;8(2):117-25.

van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, Rodenburg GD, Keijzers WC, Bogaert D, et collab. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA*. 2010 Sep 8;304(10):1099-106.

Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS, Caugant DA, Hoiby EA, Bakke H, et collab. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in Norway. *Vaccine*. 2008 Jun 19;26(26):3277-81.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et collab. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *The New England journal of medicine*. 2003 May 1;348(18):1737-46.

Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et collab. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet*. 2006 Oct 28;368(9546):1495-502.

Zahner D, Gudlavalleti A, Stephens DS. Increase in pilus islet 2-encoded pili among *Streptococcus pneumoniae* isolates, Atlanta, Georgia, USA. *Emerging infectious diseases*. 2010 Jun;16(6):955-62.

ANNEXE 1

**TAUX D'INCIDENCE SELON LA RÉGION SOCIO-SANITAIRE,
LA SOURCE DE DONNÉES ET L'ANNÉE**

Tableau 27 Taux d'incidence des IIP selon la région sociosanitaire, l'année et la source de données, Province de Québec, 2004

Région sociosanitaire	MADO	LSPQ	Enquête	3 bases	IC	M et L	IC	Questionnaire LSPQ	IC
01	14,9	11,4	0,0	14,9	10 - 20,6	14,9	10 - 20,6	25,3	18,8 - 32,7
02	19,9	14,8	2,5	22,0	16,8 - 27,9	19,9	15 - 25,4	24,2	18,7 - 30,3
03	12,2	10,7	6,5	16,9	13,9 - 20,1	12,2	9,7 - 15	20,3	17 - 23,9
04	17,8	1,0	16,7	19,8	16,1 - 24	17,8	14,2 - 21,7	17,4	13,8 - 21,3
05	21,8	21,4	0,0	21,8	16,8 - 27,4	21,8	16,8 - 27,4	23,8	18,6 - 29,6
06	14,9	11,7	3,3	16,6	14,8 - 18,5	15,2	13,5 - 17	18,6	16,7 - 20,6
07	3,5	0,9	0,6	4,1	2,3 - 6,6	3,5	1,8 - 5,8	9,5	6,5 - 13
08	8,3	6,2	5,5	11,0	6,3 - 17,1	8,3	4,3 - 13,6	12,4	7,3 - 18,8
09	17,6	4,1	21,8	29,0	19,3 - 40,8	18,7	11 - 28,3	20,7	12,6 - 30,8
10	6,4	6,4	0,0	6,4	0 - 25	6,4	0 - 25	6,4	0 - 25
11	9,3	5,2	9,3	17,7	10,3 - 27	10,4	4,9 - 17,8	16,6	9,5 - 25,8
12	13,7	3,8	13,7	18,0	14,1 - 22,5	14,0	10,5 - 17,9	16,5	12,7 - 20,8
13	12,1	7,2	8,8	15,2	11,4 - 19,5	12,1	8,8 - 16	13,0	9,5 - 16,9
14	9,2	2,9	8,5	13,8	10,5 - 17,7	9,2	6,5 - 12,4	10,4	7,6 - 13,8
15	13,8	3,6	12,2	16,3	12,9 - 20	13,8	10,8 - 17,3	14,5	11,3 - 18
16	9,6	3,5	7,6	12,9	11,1 - 14,9	9,6	8 - 11,3	12,0	10,2 - 13,9
17	39,0	39,0	0,0	39,0	10,2 - 86,7	39,0	10,2 - 86,7	19,5	1,8 - 55,9
18	14,6	0,0	7,3	21,8	4,1 - 53,5	14,6	1,4 - 41,7	14,6	1,4 - 41,7
total	13,1	7,5	6,9	15,9	15 - 16,8	13,2	12,4 - 14,1	16,4	15,5 - 17,3
Incidence estimée par capture-recapture								17,7	[16,8 ; 18,7]

En gras : taux différent du taux estimé par les 3 bases ensemble.

Tableau 28 Taux d'incidence des IIP selon la région sociosanitaire, l'année et la source de données, Province de Québec, 2005

Région sociosanitaire	MADO	LSPQ	Enquête	3 bases	IC	M et L	IC	Questionnaire LSPQ	IC
01	10,9	9,9	0,0	10,9	6,8 - 16	10,9	6,8 - 16	17,9	12,5 - 24,2
02	18,9	11,6	4,7	20,0	15 - 25,6	19,6	14,7 - 25,2	21,1	16 - 26,8
03	9,1	7,8	3,6	11,1	8,7 - 13,8	9,3	7,1 - 11,8	14,4	11,7 - 17,4
04	13,2	3,9	15,7	18,2	14,6 - 22,2	13,2	10,2 - 16,7	16,9	13,5 - 20,8
05	17,6	17,3	0,0	17,6	13,2 - 22,7	17,6	13,2 - 22,7	18,3	13,8 - 23,4
06	11,7	8,4	2,9	12,7	11,2 - 14,4	11,7	10,2 - 13,3	16,0	14,2 - 17,8
07	5,0	1,5	2,9	7,6	5 - 10,8	5,0	2,9 - 7,6	12,3	8,8 - 16,3
08	6,3	2,8	5,6	8,3	4,3 - 13,7	6,3	2,8 - 11	9,7	5,3 - 15,5
09	25,1	4,2	26,2	36,6	25,5 - 49,8	25,1	16,1 - 36,2	25,1	16,1 - 36,2
10	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3 - 6,3	0,0	6,3 - 6,3	0,0	6,3 - 6,3
11	9,4	5,2	9,4	17,8	10,3 - 27,3	11,5	5,7 - 19,3	15,7	8,8 - 24,7
12	13,4	4,6	10,4	16,5	12,7 - 20,7	13,7	10,3 - 17,6	14,7	11,2 - 18,7
13	8,2	4,6	6,8	10,4	7,4 - 14	8,2	5,5 - 11,4	9,6	6,7 - 13
14	10,3	3,4	5,1	12,5	9,3 - 16,1	10,3	7,5 - 13,7	9,1	6,5 - 12,3
15	9,3	3,0	10,1	11,9	9 - 15,1	9,3	6,8 - 12,1	11,1	8,4 - 14,2
16	8,5	3,8	6,6	10,8	9,2 - 12,7	8,6	7,1 - 10,2	9,0	7,5 - 10,7
17	28,9	28,9	0,0	28,9	5,5 - 70,9	28,9	5,5 - 70,9	48,2	15,2 - 99,7
18	0,0	0,0	0,0	0,0	6,9 - 6,9	0,0	6,9 - 6,9	0,0	6,9 - 6,9
total	10,9	6,2	5,9	13,0	12,2 - 13,9	11,0	10,2 - 11,7	13,7	12,9 - 14,6
Incidence estimée par capture-recapture								14,2	[13,4 ; 15,1]

En gras : taux différent du taux estimé par les 3 bases ensemble.

Tableau 29 Taux d'incidence des IIP selon la région sociosanitaire, l'année et la source de données, Province de Québec, 2006

Région sociosanitaire	MADO	LSPQ	Enquête	3 bases	IC	M et L	IC	Questionnaire LSPQ	IC
01	4,0	3,5	0,0	4,0	1,7 - 7,2	4,0	1,7 - 7,2	6,5	3,4 - 10,5
02	11,3	6,6	4,0	12,0	8,3 - 16,5	11,3	7,7 - 15,6	12,8	8,9 - 17,3
03	9,4	7,0	4,0	10,8	8,4 - 13,4	9,6	7,4 - 12	13,3	10,7 - 16,2
04	10,9	3,7	13,8	14,9	11,6 - 18,5	10,9	8,2 - 14,1	16,1	12,7 - 19,9
05	19,8	18,8	1,3	20,1	15,4 - 25,5	19,8	15,1 - 25,1	19,5	14,8 - 24,8
06	8,3	5,9	3,7	10,4	9 - 11,9	8,5	7,2 - 9,9	11,9	10,4 - 13,5
07	7,5	1,4	9,3	14,8	11 - 19,1	7,5	4,9 - 10,7	11,0	7,8 - 14,8
08	4,9	2,8	3,5	5,6	2,4 - 10,1	4,9	1,9 - 9,2	7,0	3,3 - 12
09	7,4	2,1	10,5	14,8	8 - 23,5	7,4	2,9 - 13,9	11,6	5,8 - 19,5
10	6,7	6,7	0,0	6,7	0 - 26,1	6,7	0 - 26,1	6,7	0 - 26,1
11	10,6	7,4	9,5	16,9	9,6 - 26,2	10,6	5 - 18,1	8,4	3,6 - 15,3
12	9,4	4,0	7,8	10,6	7,7 - 14,1	9,4	6,6 - 12,6	12,1	9 - 15,8
13	6,0	3,8	4,9	7,9	5,3 - 11	6,0	3,7 - 8,7	7,1	4,6 - 10
14	6,4	2,1	6,4	9,5	6,8 - 12,7	6,4	4,2 - 9,1	8,1	5,6 - 11,1
15	7,2	2,1	10,5	11,3	8,6 - 14,4	7,2	5,1 - 9,7	11,5	8,8 - 14,6
16	7,4	2,5	8,2	11,2	9,5 - 13,1	7,4	6 - 8,9	9,8	8,2 - 11,6
17	28,6	28,6	0,0	28,6	5,4 - 70,1	28,6	5,4 - 70,1	9,5	0 - 37,3
18	14,2	14,2	14,2	28,3	7,4 - 62,9	14,2	1,3 - 40,6	0,0	6,8 - 6,8
total	8,6	4,8	6,3	11,3	10,6 - 12,1	8,6	8 - 9,3	11,4	10,7 - 12,2
Incidence estimée par capture-recapture								12,4	[11,6 ; 13,2]

En gras : taux différent du taux estimé par les 3 bases ensemble.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

