

CCDR  RMTTC

15 January 2002 • Volume 28 • ACS-2

le 15 janvier 2002 • Volume 28 • DCC-2

ISSN 1188-4169

**An Advisory Committee Statement (ACS)****National Advisory Committee on Immunization (NACI)\*†****STATEMENT ON RECOMMENDED USE OF PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine(s) should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.

**INTRODUCTION**

*Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) is the leading cause of invasive bacterial infections, bacterial pneumonia and acute otitis media in young children. In Canada, there are an estimated 65 cases of meningitis, 700 cases of bacteremia, 2,200 cases of hospitalized pneumonia, 9,000 cases of non-hospitalized pneumonia and an average of 15 deaths per year due to *S. pneumoniae* in children < 5 years of age. NACI previously recommended 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccines (PPV23) for use in persons  $\geq$  2 years of age who are at high risk of invasive pneumococcal disease (IPD), but these vaccines are poorly immunogenic in younger children. A newly licensed heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7), demonstrated to be safe and highly effective in preventing IPD when given to chil-

\* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. A. King (Executive Secretary), J. Rendall (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. B. Ward, A. Zierler.

**Liaison Representatives:** S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCI), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson, (CPS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC), Dr. A. McCarthy (CIDS).

**Ex-Officio Representatives:** Dr. L. Palkonyay (BGTD).

† This statement was prepared by Dr. Theresa W.S. Tam and approved by NACI.

**Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)****Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)\*†****DÉCLARATION SUR L'UTILISATION RECOMMANDÉE DU VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE PNEUMOCOQUE****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

**INTRODUCTION**

*Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) est la cause principale des infections bactériennes invasives, de la pneumonie bactérienne et de l'otite moyenne aiguë chez les jeunes enfants. Au Canada, chez les < 5 ans, *S. pneumoniae* est responsable chaque année d'environ 65 cas de méningite, de 700 cas de septicémie, de 2 200 cas de pneumonie nécessitant une hospitalisation, de 9 000 cas de pneumonie sans hospitalisation et d'une moyenne de 15 décès. Le CCNI recommandait auparavant l'utilisation de vaccins polysaccharidiques 23-valents contre le pneumocoque (VPP23) chez les sujets de  $\geq$  2 ans à haut risque d'infection invasive à pneumocoques (IIP); cependant, ces vaccins ne sont que faiblement immunogènes chez les enfants plus jeunes. Un vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (VCP7) récemment homologué présente un bon profil d'innocuité et s'est avéré très efficace pour prévenir les IIP lorsqu'il est

\* **Membres :** D<sup>e</sup> V. Marchessault (président), D<sup>e</sup> A. King (secrétaire générale), J. Rendall (secrétaire administrative), D<sup>e</sup> I. Bowmer, D<sup>e</sup> G. De Serres, D<sup>e</sup> S. Dobson, D<sup>e</sup> J. Embree, D<sup>e</sup> I. Gemmill, D<sup>e</sup> J. Langley, D<sup>e</sup> M. Naus, D<sup>e</sup> P. Orr, D<sup>e</sup> B. Ward, A. Zierler.

**Représentants de liaison :** S. Callery (CHICA), D<sup>e</sup> J. Carsley (ACSP), D<sup>e</sup> V. Lentini (DDN), D<sup>e</sup> M. Douville-Fradet (CCE), D<sup>e</sup> T. Freeman (CMFC), D<sup>e</sup> R. Massé (CCMOH), K. Pielak (CNCI), D<sup>e</sup> J. Salzman (CCMTMV), D<sup>e</sup> L. Samson, (SCP), D<sup>e</sup> D. Scheifele (CAIRE), D<sup>e</sup> M. Wharton (CDC), D<sup>e</sup> A. McCarthy (SCMI).

**Représentants d'office :** D<sup>e</sup> L. Palkonyay (DPBTG).

† Cette déclaration a été préparée par la D<sup>e</sup> Theresa W.S. Tam et approuvée par le CCNI.



dren < 2 years of age, presents new options for the control of invasive pneumococcal disease. The current NACI statement provides recommendations for the use of PCV7 in children < 5 years of age, including recommendations for an infant immunization schedule (at 2, 4, 6, and 12 to 15 months of age) and for immunization of children 24 to 59 months of age with or without additional risk factors. For children 24 to 59 months of age who are at high risk of IPD, NACI recommends that sequential vaccination with PCV7 followed, at least 8 weeks later, by one dose of PPV23 be considered. Persons  $\geq$  5 years of age who are at increased risk of IPD should receive PPV23 as per previous NACI recommendations.

## Epidemiology of childhood pneumococcal diseases in Canada

### *Invasive pneumococcal disease*

*S. pneumoniae* is a leading cause of invasive bacterial infections in children, including meningitis, bacteremia, sepsis and pneumonia. Several Canadian population-based studies of IPD have been conducted since the mid-1990's (Table 1). The annual incidence rate for IPD in all age groups is estimated to be 11.6 to 17.3 per 100,000 population<sup>(1-4)</sup>. Children < 5 years, especially those < 2 years, and the elderly have the highest incidences. The observed incidence rates of IPD for children < 5 years of age and < 2 years of age were 35.0 to 63.8 per 100,000 and 58.8 to 112.2 per 100,000 per year respectively<sup>(5)</sup> (Table 1). Given that not every case of IPD would have had cultures taken before starting antibiotics, these estimates likely represent the minimum incidence rates. The Immunization Program ACTIVE (IMPACT) network of 11 tertiary care pediatric sentinel sites across Canada reported a male majority in IPD cases, with a male to female patient ratio of 1.4:1<sup>(6)</sup>. Differences in IPD incidence from the various Canadian study populations should be interpreted with caution; given that most of the studies involved short periods of surveillance, and there were no data on potentially confounding variables (such as the local clinical practice of taking blood cultures and care-seeking behaviours). The age-specific incidences of IPD in Canadian populations are generally comparable to those seen in the United States (U.S.) and northern European countries<sup>(7-12)</sup>. Although the incidence of IPD for children < 2 years of age in Canada is somewhat lower than that observed in the U.S., the incidence of pneumococcal meningitis is similar in the two countries. A higher blood culture sampling rate for young children with bacteremia in the U.S. is one possible explanation for the differences observed<sup>(12,13)</sup>.

Bacteremia without a focus of infection is the most common manifestation of IPD in children < 5 years (Table 2), representing 50% to 60% of all cases, as compared to older children and adults for whom pneumonia is the most common manifestation<sup>(6)</sup> (Sentinel Health Unit Surveillance System, Health Canada, Ottawa: unpublished data, 1996; Dr. A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto: personal communication, 2000). In one U.S. study, *S. pneumoniae* was the most common cause of bacteremia in young children between 3 and 36 months of age who presented with a fever without an identifiable source, accounting for > 84% of positive blood cultures<sup>(14)</sup>. In Quebec, 62% of children with *S. pneumoniae* bacteremia were hospitalized. (Dr. P. De Wals,

administré à des enfants de < 2 ans; il offre de nouvelles armes dans la lutte contre les pneumocoques invasives. La présente déclaration du CCNI contient des recommandations sur l'utilisation du VCP7 chez les enfants de < 5 ans, dont un calendrier de vaccination pour les nourrissons (à l'âge de 2, 4 et 6 mois, puis entre 12 et 15 mois) et pour l'immunisation des enfants de 24 à 59 mois présentant ou non des facteurs de risque additionnels. Pour les enfants de 24 à 59 mois qui risquent davantage de contracter une IIP, le CCNI recommande la vaccination séquentielle avec le VCP7 suivie, au moins 8 semaines plus tard, d'une dose de VPP23. Les personnes de  $\geq$  5 ans qui sont à risque élevé d'IIP devraient recevoir le VPP23 conformément aux recommandations précédentes du CCNI.

## Épidémiologie des infections invasives à pneumocoques au Canada

### *Infections invasives à pneumocoques*

*S. pneumoniae* est l'une des principales causes des infections bactériennes invasives chez les enfants, notamment de la méningite, de la bactériémie, de la septicémie et de la pneumonie. Depuis le milieu des années 90 (tableau 1), plusieurs études sur les IIP ont été menées auprès de la population canadienne. Le taux d'incidence annuel des IIP dans tous les groupes d'âge est estimé entre 11,6 et 17,3 pour 100 000 habitants<sup>(1-4)</sup>. L'incidence est la plus élevée chez les enfants de < 5 ans, particulièrement chez ceux de < 2 ans, et chez les personnes âgées. Les taux d'incidence des IIP observés chez les enfants de < 5 ans et de < 2 ans étaient respectivement de 35,0 à 63,8 pour 100 000 et de 58,8 à 112,2 pour 100 000 par année<sup>(5)</sup> (tableau 1). Comme des cultures n'ont pas été effectuées dans chaque cas d'IIP avant le début de l'antibiothérapie, ces estimations représentent probablement les taux d'incidence minimaux. Le réseau du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), qui regroupe 11 centres sentinelles de soins pédiatriques tertiaires du Canada, a signalé que les IIP étaient plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin que de sexe féminin, le ratio étant de 1,4:1<sup>(6)</sup>. Les différences notées entre les différentes études sur les populations canadiennes relativement à l'incidence des IIP devraient être interprétées avec prudence, car la plupart de ces études ne portaient que sur de courtes périodes de surveillance et qu'il n'existait aucune donnée sur les variables pouvant influencer sur les résultats (comme la pratique clinique locale relativement aux hémocultures et les habitudes d'utilisation des services de santé). L'incidence des IIP selon l'âge dans les populations canadiennes est généralement comparable à celle observée aux États-Unis et dans les pays du nord de l'Europe<sup>(7-12)</sup>. Bien que l'incidence des IIP chez les enfants canadiens de < 2 ans soit légèrement inférieure à celle enregistrée aux É.-U., l'incidence de la méningite à pneumocoques est la même dans les deux pays. Le recours plus fréquent aux hémocultures aux É.-U.<sup>(12,13)</sup> chez les jeunes enfants atteints de septicémie pourrait expliquer les différences entre les deux pays.

La septicémie sans foyer d'infection est la manifestation la plus courante des IIP chez les enfants de < 5 ans (tableau 2). Elle représente 50 % à 60 % de tous les cas, comparativement aux enfants plus âgés et aux adultes chez qui la pneumonie est la manifestation la plus fréquente<sup>(6)</sup>. (Système de surveillance par unité de santé sentinelle, Santé Canada [Ottawa] : données inédites, 1996; Dr<sup>e</sup> A. McGeer, Mt. Sinai Hospital [Toronto] : communication personnelle, 2000). Dans une étude américaine, *S. pneumoniae* a été reconnu comme la cause la plus fréquente de septicémie chez les enfants de 3 à 36 mois qui présentaient de la fièvre sans raison apparente; il a été mis en évidence dans > 84 % des hémocultures positives<sup>(14)</sup>. Au Québec, 62 % des enfants atteints de septicémie à *S. pneumoniae* étaient hospitalisés. (Dr P. De Wals, Université de Sherbrooke [Sherbrooke] : communication

**Table 1. Incidence of invasive pneumococcal disease (IPD) cases (per 100,000 population per year) in pediatric populations, by age group, in selected years – Canada**

Age Group	Toronto/Peel Region, Ontario 1995-1998 all ages <sup>a</sup>	Vancouver, British Columbia 1994-1998 ≤ 12 years of age <sup>b</sup>	Calgary, Alberta 1998-1999 all ages <sup>c</sup>	Quebec (whole province) 1997-1998 6 months to 9 years of age <sup>d</sup>	SHUSS 1996 all ages <sup>e</sup>
≤ 5 months of age	23			N/A	43.6
6 to 11 months of age	70	112.2	82.7	117.9	125.2
12 to 23 months of age	70.8		81.6	87.1	131.3
2 years of age (24 to 35 months)	31.1		12.5	36.7	31.8
3 years of age (36 to 47 months)	12.5	36.1 (2 to 5 years of age)	24.6	26.7	26.1
4 years of age (48 to 59 months)	16.3		4.1	9.7	17.6
5 to 9 years of age	4.6	3 (6 to 12 years of age)	8.5	5.8	5.6
10 to 15 years of age	1.8	N/A	0.78	N/A	1.6 (10 to 19 years)
≤ 15 years of age	15.1	32.5 (≤ 12 years of age)	12.1	24.6 (6 months to 9 years of age)	16.4 (≤ 19 years of age)
< 2 years of age	58.8	112.2	81.3	96.8 (6 months to 2 years of age)	108
< 5 years of age	35	63.8	40.1	35.8 (6 months to 5 years of age)	57.4

<sup>a</sup> Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN), 1995-1998 (Dr. A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto: personal communication, 2000).

<sup>b</sup> Retrospective review of IPD cases in children ≤ 12 years of age, diagnosed during 1994-1998 in the Vancouver region, British Columbia<sup>(3)</sup>.

<sup>c</sup> Retrospective review of IPD cases diagnosed during 1998-1999 in the Calgary region, Alberta (Chawla R, Kellner JD, Semeniuk H et al. *Population-based surveillance of Streptococcus pneumoniae infections in Calgary, Canada: influence of patient age and source of isolate on antibiotic susceptibility*. In: Proceedings of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario: American Society for Microbiology, 2000: Presentation 1807).

<sup>d</sup> Retrospective review of IPD cases in Quebec children diagnosed during 1997-1998 using linked databases (Dr. P. De Wals, Université de Sherbrooke, Sherbrooke: personal communication, 2000).

<sup>e</sup> Sentinel Health Unit Surveillance System (SHUSS) – prospective population-based surveillance in nine health units across Canada (Halifax, Nova Scotia; Charlottetown, Prince Edward Island; Sherbrooke, Quebec; Kingston, Ontario; Guelph, Ontario; Winnipeg, Manitoba; Saskatoon, Saskatchewan; Edmonton, Alberta; Kelowna, British Columbia), 1996 (Dr. T. Tam, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2000).

**Table 2. Estimated age-specific incidence of invasive pneumococcal disease (IPD), myringotomy and ventilation tube (MVT) insertion in Canadian children – in selected years<sup>a</sup>**

Incidence	Age Group				
	6 to 11 months	1 year of age	2 years of age	3 years of age	4 years of age
<i>Streptococcus pneumoniae</i> meningitis <sup>d</sup> (per 100,000 population per year)	19.4	4.6	1.0	0.7	0.5
<i>S. pneumoniae</i> bacteremia with no focus of infection <sup>a</sup> (per 100,000 population per year)	94.8	78.3	32.6	18.5	12.8
Hospitalized pneumonia all cases <sup>b</sup> (per 1,000 population per year)	11.2	9.3	6.2	4.3	2.9
Non-hospitalized pneumonia all cases <sup>c</sup> (per 1,000 population per year)	33.8	31.5	26.2	23.0	20.5
Otitis media, all cases <sup>c</sup> (per 1,000 population per year)	1,178.6	925.1	560.5	449.0	390.8
MVT insertion <sup>c</sup> (per 1,000 population per year)	14.5	21.9	11.8	10.2	10.1

<sup>a</sup> Source: Dr. P. De Wals, Université de Sherbrooke, Sherbrooke: personal communication 2000.

<sup>b</sup> Incidence of *S. pneumoniae* meningitis or bacteremia determined by the studies from Quebec, the Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN) and the Sentinel Health Unit Surveillance System (SHUSS) were combined by assigning a weight proportional to the denominator in each study.

<sup>c</sup> Hospital separation data from the Quebec hospital administrative data system (MED-ECHO), 1997 and 1998 (MVT estimates also include the number of procedures performed in private clinic settings).

<sup>d</sup> Manitoba Health physician claims database for hospital outpatient and office visits.

**Tableau 1. Incidence des infections invasives à pneumocoques (IIP) (cas pour 100 000 habitants par année) chez les enfants, selon le groupe d'âge et pour certaines années – Canada**

Groupe d'âge	Région de Toronto/Peel, Ontario	Vancouver, Colombie-Britannique	Calgary, Alberta	Québec (province entière)	SSUSS 1996
	1995-1998 tous les âges <sup>a</sup>	1994-1998 ≤ 12 ans <sup>b</sup>	1998-1999 tous les âges <sup>c</sup>	1997-1998 de 6 mois à 9 ans <sup>d</sup>	tous les âges <sup>e</sup>
≤ 5 mois	23			n.d.	43,6
de 6 à 11 mois	70	112,2	82,7	117,9	125,2
de 12 à 23 mois	70,8		81,6	87,1	131,3
2 ans (de 24 à 35 mois)	31,1		12,5	36,7	31,8
3 ans (de 36 à 47 mois)	12,5	36,1 (de 2 à 5 ans)	24,6	26,7	26,1
4 ans (de 48 à 59 mois)	16,3		4,1	9,7	17,6
de 5 à 9 ans	4,6		8,5	5,8	5,6
de 10 à 15 ans	1,8	n.d.	0,78	n.d.	1,6 (de 10 à 19 ans)
≤ 15 ans	15,1	32,5 (≤ 12 ans)	12,1	24,6 (de 6 mois à 9 ans)	16,4 (≤ 19 ans)
< 2 ans	58,8	112,2	81,3	96,8 (de 6 mois à 2 ans)	108
< 5 ans	35	63,8	40,1	35,8 (de 6 mois à 5 ans)	57,4

<sup>a</sup> Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN), 1995-1998 (D<sup>e</sup> A. McGeer, Mt. Sinai Hospital [Toronto] : communication personnelle, 2000).

<sup>b</sup> Examen rétrospectif des cas d'IIP chez les enfants de ≤ 12 ans dont l'infection a été diagnostiquée entre 1994 et 1998 dans la région de Vancouver, Colombie-Britannique<sup>(5)</sup>.

<sup>c</sup> Examen rétrospectif des cas d'IIP diagnostiqués en 1998-1999 dans la région de Calgary, Alberta (Chawla R, Kellner JD, Semeniuk H et coll. *Population-based surveillance of Streptococcus pneumoniae infections in Calgary, Canada: influence of patient age and source of isolate on antibiotic susceptibility*. Dans : *Proceedings of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto (Ontario) : American Society for Microbiology, 2000 : Présentation 1807).

<sup>d</sup> Examen rétrospectif des cas d'IIP diagnostiqués au Québec chez les enfants en 1997-1998 à partir de bases de données couplées (D<sup>e</sup> P. De Wals, Université de Sherbrooke [Sherbrooke] : communication personnelle, 2000).

<sup>e</sup> Système de surveillance par unité de santé sentinelle (SSUSS) – surveillance prospective dans la population de neuf unités de santé dispersées au Canada (Halifax [Nouvelle-Écosse]; Charlottetown [Île-du-Prince-Édouard]; Sherbrooke [Québec]; Kingston [Ontario]; Guelph [Ontario]; Winnipeg [Manitoba]; Saskatoon [Saskatchewan]; Edmonton [Alberta]; Kelowna [Colombie-Britannique]), 1996 (D<sup>e</sup> T. Tam, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2000).

**Tableau 2. Incidence estimative selon l'âge des infections invasives à pneumocoques (IIP), de la paracentèse et de la pose de drains transtympaniques (PDT) chez des enfants canadiens - durant certaines années<sup>a</sup>**

Incidence	Groupe d'âge				
	de 6 à 11 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
Méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>a</sup> (pour 100 000 habitants par année)	19,4	4,6	1,0	0,7	0,5
Septicémie à <i>S. pneumoniae</i> sans foyer d'infection <sup>a</sup> (pour 100 000 habitants par année)	94,8	78,3	32,6	18,5	12,8
Tous les cas hospitalisés pour une pneumonie <sup>b</sup> (pour 1 000 habitants par année)	11,2	9,3	6,2	4,3	2,9
Tous les cas de pneumonie non hospitalisés <sup>c</sup> (pour 1 000 habitants par année)	33,8	31,5	26,2	23,0	20,5
Otite moyenne, tous les cas <sup>c</sup> (pour 1 000 habitants par année)	1 178,6	925,1	560,5	449,0	390,8
PDT <sup>c</sup> (pour 1 000 habitants par année)	14,5	21,9	11,8	10,2	10,1

<sup>a</sup> Source : D<sup>e</sup> P. De Wals, Université de Sherbrooke (Sherbrooke) : communication personnelle, 2000.

<sup>b</sup> Nous avons combiné l'incidence de la méningite ou de la septicémie à *S. pneumoniae* déterminée d'après des études venant du Québec, du Toronto Invasive Bacterial Diseases Network (TIBDN) et du Système de surveillance par unité de santé sentinelle (SSUSS) en attribuant un poids proportionnel au dénominateur dans chaque étude.

<sup>c</sup> Données sur les sorties des hôpitaux provenant du système de données administratives sur les hôpitaux du Québec (MED-ECHO), 1997 et 1998 (les estimations pour la PDT incluent également le nombre d'interventions effectuées dans les cliniques privées).

<sup>d</sup> Base de données du ministère de la Santé du Manitoba sur les demandes de paiement des médecins pour les consultations externes à l'hôpital et en cabinet.

Université de Sherbrooke, Sherbrooke: personal communication, 2001). The age-specific incidence rates of *S. pneumoniae* bacteremia and meningitis have been estimated by combining results of the population-based studies in Quebec, the Toronto/Peel Region and the Sentinel Health Unit Surveillance System (SHUSS) (Table 2). Using these data, there are an estimated 700 Canadian children < 5 years of age with pneumococcal bacteremia per year, with children 6 to 23 months of age having the highest incidence rates. In addition, there are an estimated 65 Canadian children < 5 years of age with pneumococcal meningitis per year, with those < 1 year of age (6 to 11 months) having the highest incidence.

A review of children ≤ 12 years of age presenting with IPD to the pediatric tertiary care centres across Canada during 1991-1998 showed that the overall case-fatality rate (CFR) was 2.0%<sup>(6)</sup>. CFR in those < 6 months of age was 4.3% compared to 1.7% for older children. CFR was 6.5% for those with meningitis and 44.0% for those presenting with septic shock. Among children > 6 months of age, the CFR was significantly higher in those with underlying disease than in those who had been previously healthy (3.8% compared to 0.9%;  $p < 0.001$ ). In addition, the Toronto/Peel region study reported a similar CFR (1.6%) for children ≤ 16 years of age (Dr. A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto: personal communication, 2000). Using the incidence rates for *S. pneumoniae* meningitis, hospitalized pneumonia and hospitalized bacteremia (Table 2), and the CFRs for hospitalized cases<sup>(6,15)</sup>, there are an estimated 15 deaths due to IPD each year in Canadian children < 5 years of age. Although few children die of IPD in Canada, the sequelae from meningitis and septic shock can be considerable<sup>(6,16-18)</sup>.

An estimated one in four children with IPD has an underlying illness, and amongst these, three-quarters have conditions known to predispose to IPD<sup>(6)</sup>. The proportion of cases with underlying medical conditions increases with age, accounting for almost half of cases > 5 years of age (16% in those < 2 years of age, 30% in those 2 to 5 years of age, and to 45% in those > 5 years of age,  $p < 0.001$ ). Children with underlying illnesses are more likely to be hospitalized with IPD<sup>(6)</sup>.

In the Toronto/Peel region there was a decrease in the incidence of IPD in high-risk populations eligible for the publicly-funded pneumococcal polysaccharide vaccine program, but the rate remained stable in the vaccine ineligible group<sup>(4)</sup>. From 1991 to 1998, no temporal trends in case prevalence was evident from Canadian pediatric hospitals<sup>(6)</sup>.

#### *Non-invasive pneumococcal disease*

*S. pneumoniae* is responsible for a considerable number of non-invasive respiratory infections, and is the most common bacterial cause of community-acquired pneumonia (CAP), acute otitis media (AOM) and sinusitis in children<sup>(19,25)</sup>. Two prospective population-based serologic studies conducted in the U.S. and Finland, showed that 17% to 28% of cases of CAP in children < 15 years of age were due to pneumococcus<sup>(19,20)</sup>. The true proportion of CAP due to *S. pneumoniae* is likely to be higher, given that the diagnostic tests used in these studies were not very sensitive. The age-specific incidences of hospitalized and non-hospitalized pneumonia in children have been estimated using Quebec hospital separation (MED-ECHO) and Manitoba Health physician

personnelle, 2001). Pour obtenir les taux d'incidence selon l'âge de la septicémie et de la méningite à *S. pneumoniae*, nous avons combiné les résultats des études menées auprès de la population au Québec et dans la région de Toronto/Peel et les données du Système de surveillance par unité de santé sentinelle (SSUSS) (tableau 2). À l'aide de toutes ces données, nous avons pu déterminer que 700 enfants canadiens de < 5 ans sont atteints chaque année d'une septicémie à pneumocoques, le taux d'incidence le plus élevé étant observé chez les enfants de 6 à 23 mois. De plus, on a estimé que chaque année, 65 enfants canadiens de < 5 ans souffrent d'une méningite à pneumocoques et que les enfants de < 1 an (de 6 à 11 mois) sont ceux chez qui l'incidence est la plus élevée.

Un examen portant sur les enfants de ≤ 12 ans et moins qui s'étaient présentés entre 1991-1998 dans les centres de soins pédiatriques tertiaires du Canada avec une IIP a montré que le taux général de létalité était de 2,0 %<sup>(6)</sup>. Le taux de létalité chez les enfants de < 6 mois était de 4,3 %, comparativement à 1,7 % pour les enfants plus âgés. Le taux de létalité des enfants souffrant de méningite était de 6,5 %, et celui des enfants présentant un choc septique, de 44,0 %. Parmi les enfants de > 6 mois, le taux de létalité était beaucoup plus élevé chez ceux atteints d'une maladie sous-jacente que chez ceux qui étaient auparavant en bonne santé (3,8 % comparativement à 0,9 %,  $p < 0,001$ ). En outre, l'étude menée dans la région de Toronto/Peel a fait état d'un taux de létalité semblable (1,6 %) chez les enfants de ≤ 16 ans et moins (D<sup>re</sup> A. McGeer, Mt. Sinai Hospital [Toronto] : communication personnelle, 2000). À l'aide des taux de létalité des cas hospitalisés ainsi que des taux d'incidence de la méningite à *S. pneumoniae* et de la pneumonie et de la septicémie attribuables à cette bactérie chez les cas hospitalisés<sup>(6,15)</sup> (tableau 2), nous avons estimé que 15 décès sont attribuables chaque année à des IIP chez les enfants canadiens de < 5 ans. Bien que peu d'enfants meurent d'une IIP au Canada, les séquelles de la méningite et du choc septique peuvent être très graves<sup>(6,16-18)</sup>.

On estime qu'environ 25 % des enfants présentant une IIP souffrent d'une maladie sous-jacente et que les trois quarts d'entre eux sont atteints d'une affection connue pour prédisposer aux IIP<sup>(6)</sup>. La proportion des sujets qui souffrent d'une maladie sous-jacente croît avec l'âge; elle représente près de la moitié des cas chez les personnes de > 5 ans (16 % des enfants de < 2 ans, 30 % des enfants de 2 à 5 ans et 45 % des personnes de > 5 ans,  $p < 0,001$ ). Les enfants atteints d'une maladie sous-jacente sont plus nombreux à être hospitalisés pour une IIP<sup>(6)</sup>.

Dans la région de Toronto/Peel, l'incidence des IIP a diminué dans les populations à haut risque admissibles au programme public d'administration du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque, alors que le taux est resté stable dans le groupe non admissible<sup>(4)</sup>. De 1991 à 1998, aucune tendance temporelle dans la prévalence des cas n'a été observée dans les hôpitaux pédiatriques canadiens<sup>(6)</sup>.

#### *Infections pneumococcales non invasives*

*S. pneumoniae* est responsable d'un nombre considérable d'infections respiratoires non invasives. Cette bactérie est la cause la plus fréquente de la pneumonie d'origine communautaire, de l'otite moyenne aiguë (OMA) et de la sinusite chez les enfants<sup>(19,25)</sup>. Deux études sérologiques prospectives effectuées auprès de la population aux É.-U. et en Finlande ont montré que 17 % à 28 % des pneumonies communautaires chez les enfants de < 15 ans étaient causées par le pneumocoque<sup>(19,20)</sup>. La proportion réelle des pneumonies de ce type dues à *S. pneumoniae* est probablement plus élevée, car les tests diagnostiques utilisés dans ces études n'étaient pas très sensibles. Les taux d'incidence selon l'âge de la pneumonie chez les enfants hospitalisés ou non ont été calculés respectivement à l'aide de la base de données sur les sorties des hôpitaux du Québec (MED-ECHO) et de la

claims databases respectively (Table 2). Using these incidence data, there are an estimated 41,000 Canadian children < 5 years of age (6 to 59 months of age) with non-hospitalized pneumonia per year, and a further 9,600 with hospitalized pneumonia. Assuming that 22% of CAP are due to *S. pneumoniae*, there are an estimated 9,000 and 2,118 cases of non-hospitalized and hospitalized pneumococcal pneumonia respectively in this population.

*S. pneumoniae* has been found in 28% to 55% of middle ear aspirates from young children AOM<sup>(21-24)</sup>. In an U.S. study, almost two-thirds of children have had at least one episode of AOM by 12 months of age and 17% had at least three episodes by that age; 83% had one or more episodes of AOM by 3 years of age. The peak incidence for AOM occurred during the second 6 months of life<sup>(26)</sup>. In one Canadian study, 32% of children < 5 years of age paid one or more visits to a physician for AOM during a 1 year period, and 80% of these received an antibiotic prescription. AOM was the most frequent reason for which an antibiotic was prescribed<sup>(27)</sup>. The age-specific incidence rates of otitis media episodes and of myringotomy and ventilation tube insertion (MVT) have been estimated using the Manitoba Health physician claims database and the Quebec hospital separation database respectively (Table 2). Using these incidence data, there are an estimated 1 million AOM episodes and 1.8 million physician visits for AOM, as well as 20,539 MVTs each year in Canadian children < 5 years of age. If it is assumed, as per the opinion of a recent U.S. expert panel<sup>(28)</sup>, that 19% of AOM are due to *S. pneumoniae*, there are an estimated 200,000 episodes and 360,000 physician visits for *S. pneumoniae* otitis media per year in this population.

#### *Children at increased risk for invasive pneumococcal infections*

##### **Aboriginal populations**

In the U.S., African Americans, Alaska Natives and certain American Indian populations (Navajo and Apache) have higher incidence rates of IPD compared with Caucasians. Alaska Natives < 5 years of age have three to seven times greater risk of invasive disease compared to non-natives<sup>(12)</sup>. Data from 2 years of surveillance (1999-2000) in the northern regions of Canada (Yukon Territory; Northwest Territories; Nunavut; north coastal Labrador; Nunavik and the Cree Council of James Bay in northern Quebec) suggest that the rate of IPD there is at least three times higher in aboriginals than in non-aboriginals. The overall incidence in this population was 27 per 100,000, and the overall case fatality rate was 9%. Of the reported cases, 30% were children < 2 years of age; incidence in children < 2 years of age was 190 per 100,000. Given that in the remote northern regions very few blood cultures are taken before antibiotics are commenced, the observed incidence for invasive pneumococcal disease in this population is likely an underestimate. (Dr. A. Bell, International Circumpolar Surveillance, Arctic Investigations Program, Anchorage: personal communication, 2000).

##### **Children with functional or anatomic asplenia**

Children with sickle cell disease (SCD), other sickling hemoglobinopathies (e.g., hemoglobin S-C disease or S-β-thalassemia) and other conditions resulting in functional or anatomic asplenia are at high risk for IPD<sup>(29-34)</sup>. The rates of IPD among children with hemoglobin S-C disease are lower than rates among persons with

base de données des demandes de paiement des médecins du Manitoba (tableau 2). À l'aide de ces données sur l'incidence, on a estimé que chaque année, 41 000 enfants canadiens de < 5 ans (entre 6 et 59 mois) sont atteints d'une pneumonie sans être hospitalisés et que 9 600 cas de pneumonie sont hospitalisés. En présumant que 22 % des pneumonies communautaires sont imputables à *S. pneumoniae*, on a estimé à 9 000 le nombre de pneumonies à pneumocoques ne requérant pas d'hospitalisation et à 2 118 le nombre de cas hospitalisés dans cette population.

*S. pneumoniae* a été isolé dans 28 % à 55 % des produits d'aspiration de l'oreille moyenne des jeunes enfants présentant une OMA<sup>(21-24)</sup>. Une étude américaine a révélé que près des deux tiers des enfants avaient eu au moins un épisode d'OMA à l'âge de 12 mois et que 17 % en avaient déjà eu au moins trois à cet âge; 83 % des enfants de 3 ans avaient souffert d'une OMA au moins une fois. L'incidence maximale de l'OMA se situait entre 6 mois et 1 an<sup>(26)</sup>. Dans une étude canadienne, on a observé que 32 % des enfants de < 5 ans s'étaient présentés au moins une fois chez le médecin pour une OMA durant une période de 1 an et que 80 % de ces enfants avaient reçu une ordonnance d'antibiotique. L'OMA était la raison la plus fréquente pour laquelle un antibiotique était prescrit<sup>(27)</sup>. Les taux d'incidence selon l'âge des épisodes d'otite moyenne et des cas de paracentèse avec pose de drain transtympanique (PDT) ont été calculés respectivement à l'aide de la base de données des demandes de paiement des médecins du Manitoba et de la base de données sur les sorties des hôpitaux du Québec (tableau 2). Au moyen de ces données sur l'incidence, nous avons estimé à 1 million le nombre d'épisodes d'OMA, à 1,8 million le nombre de visites chez le médecin pour une OMA et à 20 539 le nombre de PDT chaque année chez les enfants canadiens de < 5 ans. Si l'on présume, en se fondant sur l'opinion récente d'un groupe d'experts américains<sup>(28)</sup>, que *S. pneumoniae* est à l'origine de 19 % des cas d'OMA, on peut lui attribuer chaque année 200 000 cas d'OMA et 360 000 consultations chez le médecin dans cette population.

#### *Enfants à risque accru d'infections invasives à pneumocoques*

##### **Populations autochtones**

Aux É.-U., les Afro-Américains, les Autochtones d'Alaska et certaines populations indiennes (Navajos et Apaches) affichent des taux d'incidence d'IIP plus élevés que ceux des personnes de race blanche. Les Autochtones d'Alaska de < 5 ans courent un risque trois à sept fois plus grand de contracter une infection invasive que les non-Autochtones<sup>(12)</sup>. Des données recueillies après 2 ans de surveillance (1999-2000) dans les régions nordiques du Canada (Territoire du Yukon, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut, côte nord du Labrador; Nunavik et territoire du Conseil Cri de la Baie James au nord du Québec) semblent indiquer que le taux d'IIP observé dans ces régions est au moins trois fois plus élevé chez les Autochtones que chez les non-Autochtones. L'incidence générale dans la population était de 27 pour 100 000 habitants, et le taux général de létalité atteignait 9 %. Parmi les cas signalés, 30 % étaient des enfants de < 2 ans; l'incidence dans le groupe des < 2 ans était de 190 pour 100 000. Comme dans les régions nordiques éloignées on effectue très peu d'hémocultures avant de débiter l'antibiothérapie, l'incidence des pneumococcies invasives observée dans cette population est probablement sous-estimée. (Dr<sup>e</sup> A. Bell, International Circumpolar Surveillance, Arctic Investigations Program [Anchorage] : communication personnelle, 2000).

##### **Enfants présentant une asplénie fonctionnelle ou anatomique**

Les enfants souffrant d'anémie falciforme (drépanocytose), d'une autre hémoglobinopathie à hématies falciformes (p. ex., hémoglobinose SC ou HbS-β-thalassémie) ou d'une autre maladie entraînant une asplénie fonctionnelle ou anatomique courent un plus grand risque de contracter une IIP<sup>(29-34)</sup>. Les taux d'incidence des IIP chez les enfants atteints d'une

SCD but are still much greater than that for healthy children. Asplenic children < 2 years of age are assumed to have high risks similar to those with SCD who are functionally asplenic by 18 months of age. Persons with SCD have reduced ability to clear encapsulated bacteria, such as *S. pneumoniae*, from the bloodstream, which is thought to occur as a result of low levels of circulating antibodies, splenic dysfunction, and complement deficiency. The protective effect of pneumococcal polysaccharide vaccine among SCD patients has not been demonstrated consistently<sup>(32,35,36)</sup>. The use of prophylactic penicillin has reduced the risk for IPD; however, children < 5 years of age with SCD still have very high incidence rates (range: 1,230 to 1,500 per 100,000 population in the U.S.)<sup>(12)</sup>. The continued high risk of IPD in this population may be due to non-compliance with or failure of penicillin prophylaxis, together with suboptimal protection by pneumococcal polysaccharide vaccine<sup>(31,32,36)</sup>.

### **HIV-infected children**

Children infected with HIV are at considerably increased risk for pneumococcal infection compared with those who are not HIV-infected<sup>(37-39)</sup>. In two prospective cohort studies, HIV-infected children had rates of IPD that were three and 13 times the rate among HIV-negative control subjects for children < 5 years of age and < 3 years of age, respectively<sup>(40,41)</sup>. Incidence of IPD is six cases per 100 patient-years among HIV-infected children ≤ 7 years of age<sup>(42)</sup>. Although there is little data on the risk of IPD in HIV-infected children, with the advent of highly active antiretroviral therapy, it is likely that these children will become increasingly immunosuppressed with time.

### **Children with other underlying medical conditions:**

There is minimal data on the incidence of IPD in children with other underlying medical conditions. However, case series show that a high proportion of children with IPD have chronic medical conditions, including: cardiopulmonary disease; congenital immune deficiency; HIV/AIDS and other diseases associated with immunosuppression; immunosuppressive therapy; solid organ transplantation; nephrotic syndrome; hepatic cirrhosis; cerebrospinal fluid leaks, and diabetes mellitus<sup>(6)</sup>.

### **Children in day care**

Group child care increases the risk for IPD and AOM among children<sup>(43-45)</sup>. In an U.S. study, attendance at a group day care centre during the preceding 3 months was associated with an approximately two-fold increase in IPD among children 12 to 23 months of age, and three-fold increased risk among children 24 to 59 months of age<sup>(43)</sup>. Risk for AOM is higher among children who attend day care outside the home compared with family day care, and risk for middle ear effusions increases with exposure to larger numbers of children in day care settings<sup>(46-48)</sup>. Younger age when starting day care also increases risk for experiencing recurrent AOM<sup>(47)</sup>.

### ***Pneumococcal serotype epidemiology***

In Canada, *S. pneumoniae* capsular typing, based on the Danish nomenclature system, is performed by Quellung reaction using

hémoglobinoses SC sont plus faibles que chez les personnes atteintes d'anémie falciforme, mais sont tout de même beaucoup plus élevées que chez les enfants en bonne santé. On croit que le risque est aussi élevé chez les enfants aspléniques de < 2 ans que chez les enfants souffrant d'anémie falciforme qui sont atteints d'une asplénie fonctionnelle à l'âge de 18 mois. Les personnes souffrant d'une anémie falciforme ont plus de difficultés à éliminer de leur circulation sanguine les bactéries encapsulées, telles que *S. pneumoniae*, phénomène que l'on attribue aux faibles taux d'anticorps circulants, au dysfonctionnement de la rate et au déficit en complément. L'effet protecteur du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque chez les patients atteints d'anémie falciforme n'a pas été démontré de manière constante<sup>(32,35,36)</sup>. La pénicilline administrée comme traitement préventif a réduit le risque d'IIP; les taux d'incidence chez les enfants de < 5 ans atteints d'anémie falciforme demeurent cependant très élevés (intervalle : 1 230 à 1 500 pour 100 000 habitants aux É.-U.)<sup>(12)</sup>. Le risque élevé persistant d'IIP qui se manifeste dans cette population peut être attribuable à la non-observance ou à l'échec du traitement préventif par la pénicilline allié à la protection sous-optimale conférée par le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque<sup>(31,32,36)</sup>.

### **Enfants infectés par le VIH**

Les enfants infectés par le VIH présentent un risque d'infection pneumococcique beaucoup plus élevé que les enfants qui ne le sont pas<sup>(37-39)</sup>. Dans deux études prospectives de cohortes, on a observé que chez les enfants de < 5 ans et de < 3 ans infectés par le VIH, les taux d'IIP étaient, respectivement, trois et 13 fois supérieurs à ceux des sujets témoins non infectés par le virus<sup>(40,41)</sup>. L'incidence des IIP est de six cas par 100 patients-années chez les enfants de ≤ 7 ans infectés par le VIH<sup>(42)</sup>. Bien qu'il n'existe que peu de données sur le risque d'IIP chez les enfants infectés par le VIH, il est probable qu'avec la mise au point de traitements antirétroviraux très actifs, ces enfants deviendront de plus en plus immunodéprimés avec le temps.

### **Enfants souffrant d'autres affections sous-jacentes**

Très peu de données existent sur l'incidence des IIP chez les enfants ayant d'autres affections sous-jacentes. Cependant, l'examen de séries de cas indique qu'une grande proportion des enfants souffrant d'IIP sont atteints de maladies chroniques, p. ex., maladie cardio-pulmonaire, déficit immunitaire congénital, infection à VIH/sida et autres maladies associées à l'immunosuppression, traitement immunosuppresseur, transplantation d'organes pleins, syndrome néphrotique, cirrhose, fuite de liquide céphalo-rachézien, diabète sucré<sup>(6)</sup>.

### **Enfants en garderie**

Le risque d'IIP ou d'OMA est plus élevé chez les enfants gardés en groupes<sup>(43-45)</sup>. Dans une étude américaine, on a déterminé que parmi les enfants qui avaient fréquenté une garderie durant les 3 mois précédents, ceux de 12 à 23 mois couraient environ deux fois plus de risque de contracter une IIP et ceux de 24 à 59 mois, trois fois plus de risque<sup>(43)</sup>. Le risque d'OMA est plus grand chez les enfants qui fréquentent une garderie à l'extérieur de la maison que chez ceux qui sont gardés en milieu familial. De plus, le risque d'épanchement de l'oreille moyenne augmente en fonction du nombre d'enfants en garderie auxquels un sujet est exposé<sup>(46-48)</sup>. En outre, plus les enfants commencent tôt à fréquenter une garderie, plus ils risquent d'être atteints d'OMA récurrente<sup>(47)</sup>.

### ***Épidémiologie des sérotypes pneumococciques***

Au Canada, le sérotypage capsulaire de *S. pneumoniae*, fondé sur la nomenclature danoise, se fait par la réaction de Quellung à l'aide de sérums poly-

pool, group, type and factor sera obtained from Statens Serum-institut, Copenhagen, Denmark. Currently, 90 serotypes of *S. pneumoniae* have been identified on the basis of antigenic differences in their capsular polysaccharides.

Seven *S. pneumoniae* serotypes (14, 6B, 19F, 18C, 4, 23F, and 9V) account for > 80% of invasive isolates from children < 5 years of age in Canada, and are the serotypes included in the licensed PCV7<sup>(2,6,49,50)</sup> (Table 3). In the IMPACT study, a review of > 1,500 children presenting to sentinel hospitals with IPD during 1991-1998 indicated that PCV7 serotypes matched nearly 86% of isolates from children 6 months to 5 years of age, but matched

valents et de sérums de groupe, de type et de facteur obtenus auprès du Statens Serum-institut de Copenhague, au Danemark. À ce jour, 90 sérotypes de *S. pneumoniae* ont été identifiés grâce aux différences antigéniques des polysaccharides de leur capsule.

Plus de 80 % des souches invasives isolées chez les enfants de < 5 ans au Canada appartiennent à sept sérotypes de *S. pneumoniae* (14, 6B, 19F, 18C, 4, 23F et 9V); ce sont les sérotypes inclus dans le vaccin homologué VCP7<sup>(2,6,49,50)</sup> (tableau 3). Dans le cadre du programme IMPACT, une étude menée auprès de plus de 1 500 enfants s'étant présentés dans les hôpitaux sentinelles avec une IIP entre 1991-1998 a révélé que les sérotypes compris dans le VCP7 correspondaient à près de 86 % aux souches isolées chez les

**Table 3. Percentage of invasive pneumococcal disease (IPD) isolates that are covered by the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)<sup>a</sup>, by age group in selected years – Canada**

Age group	Toronto/Peel Region, Ontario <sup>b</sup>	Vancouver, British Columbia <sup>c</sup>	Sentinel Health Unit Surveillance System, nine health units <sup>d</sup>	Quebec <sup>e</sup> (whole province)
Year(s) of data collection	1995-1998	1994-1998	1996	1996-1999
Age of study population	all ages	≤ 12 years of age	all ages	all ages
≤ 5 months of age	53 (≤ 6 months of age)	65.7	37.5	
6 to 11 months of age	82 (7 to 11 months of age)	87.1	90.9	88.9 (84 - 92.4)
12 to 23 months of age	86		95.8	
2 to 4 years of age	94		81.5	78.6
5 to 9 years of age	71 (5 to 15 years of age)	83.2 (2 to 6 years of age)	44.4	84.2
		63.6 (6 to 16 years of age)		

<sup>a</sup> PCV7 covers serogroups 4, 6b, 9v, 14, 18c, 19f, and 23f.

<sup>b</sup> Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, 1995-1998 (Dr. A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto: personal communication 2000).

<sup>c</sup> Retrospective review of IPD cases in children ≤ 12 years of age, diagnosed during 1994-1998 in the Vancouver region, British Columbia (Bjornson G, Scheifele D, Binder F et al. *Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994-1998*. *CCDR* 2000;26:149-51).

<sup>d</sup> Sentinel Health Unit Surveillance System (SHUSS) – participating health units: Halifax, Nova Scotia; Charlottetown, Prince Edward Island; Sherbrooke, Quebec; Kingston, Ontario; Guelph, Ontario; Winnipeg, Manitoba; Saskatoon, Saskatchewan; Edmonton, Alberta; Kelowna, British Columbia (Dr. T. Tam, Health Canada, Ottawa: personal communication, 2000)

<sup>e</sup> Jetté LP. Laboratoire de santé publique du Québec. *Programme de surveillance du pneumocoque - rapport annuel 1999*. URL: <<http://www.lspq.org/vig/pneu99.htm>>. Date of access: Sept. 2001.

**Tableau 3. Pourcentage de souches invasives de pneumocoque appartenant à des sérotypes inclus dans le vaccin heptavalent (VCP7)<sup>a</sup>, par groupe d'âge et durant certaines années – Canada**

Groupe d'âge	Région de Toronto/Peel, Ontario <sup>b</sup>	Vancouver, Colombie-Britannique <sup>c</sup>	Système de surveillance par unité de santé sentinelle, neuf unités de santé <sup>d</sup>	Québec <sup>e</sup> (province entière)
Année(s) de collecte de données	1995-1998	1994-1998	1996	1996-1999
Âge de la population étudiée	tous les âges	≤ 12 ans	tous les âges	tous les âges
≤ 5 mois	53 (≤ 6 mois)	65,7	37,5	
de 6 à 11 mois	82 (de 7 à 11 mois)	87,1	90,9	88,9 (84 - 92,4)
de 12 à 23 mois	86		95,8	
de 2 à 4 ans	94		81,5	78,6
de 5 à 9 ans	71 (de 5 à 15 ans)	83,2 (de 2 à 6 ans)	44,4	84,2
		63,6 (de 6 à 16 ans)		

<sup>a</sup> Le VCP7 inclut les sérotypes 4, 6b, 9v, 14, 18c, 19f et 23f.

<sup>b</sup> Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, 1995-1998 (D<sup>e</sup> A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto : communication personnelle, 2000).

<sup>c</sup> Examen rétrospectif des cas d'IIP chez les enfants de ≤ 12 ans dont l'infection a été diagnostiquée entre 1994 et 1998 dans la région de Vancouver, Colombie-Britannique (Bjornson G., Scheifele D., Binder F et coll., *Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants : Vancouver, 1994-1998*, *RMTC* 2000, vol. 26-18, pp. 149-151).

<sup>d</sup> Système de surveillance par unité de santé sentinelle (SSUSS) – unités de santé participantes : Halifax (Nouvelle-Écosse); Charlottetown (Île-du-Prince-Édouard); Sherbrooke (Québec); Kingston (Ontario); Guelph (Ontario); Winnipeg (Manitoba); Saskatoon (Saskatchewan); Edmonton (Alberta); Kelowna (Colombie-Britannique) (D<sup>e</sup> T. Tam, Santé Canada [Ottawa] : communication personnelle, 2000).

<sup>e</sup> Jetté, L.P., Laboratoire de santé publique du Québec. *Programme de surveillance du pneumocoque - rapport annuel 1999*. URL : <<http://www.lspq.org/vig/pneu99.htm>>. Date d'accès : sept. 2001.



significantly fewer isolates from younger and older children<sup>(6)</sup>. Similar serotype distribution for invasive isolates were observed in population-based studies (Sentinel Health Unit Surveillance System, Health Canada, Ottawa: unpublished data, 1996; Dr. A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto: personal communication, 2000) and in isolates submitted to the National Centre for Streptococcus and the Laboratoire de santé publique du Québec<sup>(2,49)</sup>. In the northern Canadian population, only an approximate 70% of invasive isolates from children < 2 years of age match PCV7 serotypes. The most common serotypes in this population, in descending order of frequency, were 1, 14, 9V and 4, representing 49% of all invasive cases during 1999-2000 (Dr. A. Bell, International Circumpolar Surveillance, Arctic Investigations Program, Anchorage: personal communication, 2000).

Children with underlying conditions are less likely to be infected with PCV7 serotypes than healthy children<sup>(6,7)</sup>. In the IMPACT study, 84% of isolates from healthy children were matched to PCV7 serotypes, compared to 73% of isolates from children with underlying medical conditions. No significant difference in serotype distribution was observed between genders or racial groups. The matches between PCV7 serotypes and the various clinical syndromes were: isolated bacteremia 83%; meningitis 79%; pneumonia 78%, and shock 74%. Among the fatal cases, 74% were infected with PCV7 serotypes. Over the 7.5 years of the IMPACT study there were no observed changes in the common invasive pneumococcal serotypes<sup>(6)</sup>; however, changes in serotype incidences have been documented over more prolonged surveillance periods in the U.S.<sup>(51,52)</sup>. Ongoing monitoring of serotype epidemiology in Canada, including northern populations, will be important.

PCV7 may offer cross protection for other serotypes, primarily 6A and 19A<sup>(53)</sup>. Assuming complete cross-protection for these serotypes, the proportion of preventable IPD cases in the IMPACT series would increase by 5%<sup>(6)</sup>. Vaccine efficacy data are not yet sufficient to clarify any actual cross protection rates.

Among children with AOM in rural Kentucky, the PCV7 serotypes accounted for approximately 70% of infections among children < 24 months of age<sup>(54)</sup>. Of 414 *S. pneumoniae* isolates cultured from the middle ear fluid of Finnish children with AOM, 250 (60%) were caused by serotypes contained in PCV7<sup>(55)</sup>.

#### Antibiotic resistance

The increasing prevalence of pneumococci with antibiotic resistance, especially in young children and the elderly, underscores the need to consider the prevention of pneumococcal infections through vaccination. Data from the Canadian Bacterial Surveillance Network show that penicillin non-susceptible pneumococci (PNSP) (i.e., intermediate susceptibility [minimum inhibitory concentration (MIC) = 0.12 to 1.0 mg/mL] or resistant [MIC ≥ 2.0 mg/mL]) increased from 2% in 1988 to 15% in 1998<sup>(56)</sup>. A similar increase in PNSP was found amongst invasive isolates from tertiary care children hospitals<sup>(55)</sup>. In the Calgary region, nearly 16% of *S. pneumoniae* isolated in 1999 were PNSP, including 10% of invasive isolates. The prevalence of PNSP was elevated in young children and in the elderly; 13% of invasive isolates

enfants âgés de 6 mois à 5 ans; la concordance était cependant de beaucoup inférieure chez les enfants de < 6 mois et de > 5 ans<sup>(6)</sup>. Une distribution semblable des sérotypes invasifs isolés a été observée dans des études auprès de la population (Système de surveillance par unité de santé sentinelle, Santé Canada [Ottawa] : données inédites, 1996; D<sup>re</sup> A. McGeer, Mt. Sinai Hospital [Toronto] : communication personnelle, 2000) et dans les souches envoyées au Centre national pour le streptocoque et au Laboratoire de santé publique du Québec<sup>(2,49)</sup>. Dans la population nordique canadienne, la concordance entre les sérotypes compris dans le VCP7 et les souches invasives isolées chez les enfants de < 2 ans n'est que d'environ 70 %. Les sérotypes les plus fréquents dans cette population sont, en ordre décroissant, le 1, le 14, le 9V et le 4; 49 % de toutes les souches invasives isolées en 1999-2000 appartiennent à ces quatre sérotypes (D<sup>re</sup> A. Bell, International Circumpolar Surveillance, Arctic Investigations Program [Anchorage] : communication personnelle, 2000).

Les enfants souffrant d'une affection sous-jacente ont moins de chances d'être infectés par les sérotypes contenus dans le VCP7 que les enfants en bonne santé<sup>(6,7)</sup>. Dans l'étude du programme IMPACT, 84 % des souches isolées chez des enfants en bonne santé correspondaient aux sérotypes du VCP7, comparativement à 73 % des souches provenant d'enfants atteints d'une affection sous-jacente. Aucune différence importante dans la distribution des sérotypes n'a été observée entre les deux sexes ni entre les groupes raciaux. Les degrés de concordance entre les sérotypes du VCP7 et les divers syndromes cliniques étaient les suivants : septicémie isolée, 83 %; méningite, 79 %; pneumonie, 78 %, choc septique, 74 %. Parmi les cas mortels, 74 % étaient infectés par des sérotypes compris dans le VCP7. Depuis le début de l'étude IMPACT, il y a 7,5 ans, aucun changement dans les sérotypes invasifs fréquents de pneumocoques n'a été observé<sup>(6)</sup>; cependant, des changements dans l'incidence des sérotypes ont été documentés au cours de périodes de surveillance plus longues aux É.-U.<sup>(51,52)</sup>. Il sera important d'exercer une surveillance continue de l'épidémiologie des sérotypes au Canada, y compris dans les populations nordiques.

Le VCP7 pourrait offrir une protection croisée contre d'autres sérotypes, principalement les sérotypes 6A et 19A<sup>(53)</sup>. Si on suppose que la protection croisée contre ces sérotypes est complète, la proportion des cas d'IIP dans l'étude IMPACT pouvant être évités augmenterait de 5 %<sup>(6)</sup>. Les données actuelles sur l'efficacité du vaccin ne sont pas suffisantes pour permettre de tirer des conclusions sur les taux de protection croisée.

Chez les enfants de < 24 mois du Kentucky rural atteints d'OMA, les sérotypes du VCP7 correspondaient à environ 70 % des souches trouvées<sup>(54)</sup>. Des 414 souches de *S. pneumoniae* isolées dans les cultures de liquide de l'oreille moyenne prélevé sur des enfants finlandais souffrant d'OMA, 250 (60 %) appartenaient à des sérotypes contenus dans le VCP7<sup>(55)</sup>.

#### Résistance aux antibiotiques

La prévalence croissante des pneumocoques résistants aux antibiotiques, particulièrement chez les jeunes enfants et les personnes âgées, met en évidence la nécessité d'avoir recours à la vaccination pour prévenir les infections causées par cette bactérie. Des données en provenance du Réseau canadien de surveillance des bactéries montrent que le pourcentage des pneumocoques non sensibles à la pénicilline (PNSP) (c.-à-d. à sensibilité intermédiaire [concentration minimale inhibitrice (CMI) = 0,12 à 1,0 mg/mL] ou résistants [CMI ≥ 2,0 mg/mL]) est passé de 2 % à 15 % entre 1988 et 1998<sup>(56)</sup>. Une augmentation semblable des PNSP a été notée parmi les souches invasives isolées dans des hôpitaux pédiatriques de soins tertiaires<sup>(55)</sup>. Dans la région de Calgary, près de 16 % des souches de *S. pneumoniae* isolées en 1999 étaient des PNSP, et 10 % de celles-ci étaient des souches invasives. La prévalence des PNSP était élevée chez les jeunes

from children < 5 years of age were PNSP<sup>(3)</sup>. During 2000, sentinel hospitals in Quebec reported that close to 20% of isolates from children < 2 years of age were PNSP (compared to 8% in 1996), while close to 19% of isolates in persons ≥ 2 years of age were PNSP (compared to 10% in 1996)<sup>(2)</sup>. Amongst invasive isolates referred to the National Centre for Streptococcus, the proportion that are PNSP increased from just over 5% in 1992-1993 to 15% in 1999-2000<sup>(49)</sup>. Pneumococci that are resistant to penicillin are commonly resistant to other antibiotics<sup>(2,49,50,57,58)</sup>.

The pneumococcal serotypes most commonly associated with antibiotic resistance are covered by PCV7<sup>(2,6,50)</sup>. Amongst invasive isolates from children presenting to tertiary care hospitals, PCV7 serotypes matched 95% of isolates with high level resistance, and 73% of isolates with intermediate resistance<sup>(6)</sup>. Amongst invasive isolates referred to the National Centre for Streptococcus during 1992 to 1995, PCV7 serotypes matched 100% of those with high level resistance to penicillin, 59% of those with intermediate resistance<sup>(50)</sup>. Similarly 84% to 93% of invasive PNSP isolates from persons of all ages presenting to sentinel hospitals in Quebec from 1996 to 1999 are of PCV7 serotypes<sup>(2)</sup>.

Risk factors associated with infection with PNSP include younger age, attendance at a day care centre, higher socio-economic status, recent (i.e., < 3 months) antibiotic use, and recurrent AOM<sup>(43,59-61)</sup>. Recent day care attendance as well as recent antibiotic treatment are independently associated with invasive disease from PNSP<sup>(43)</sup>.

Penicillin resistance has been associated with treatment failures in AOM and meningitis<sup>(21,62-64)</sup>. Due to the increase in PNSP the empirical treatment of bacterial meningitis has changed considerably in Canada during the past decade, with 80% of children receiving empiric vancomycin during 1997-1999, whereas no children received it in 1991-1993. Of children presenting to Canadian tertiary pediatric hospitals, there were no significant differences in mortality or neurologic sequelae (including hearing loss) between those infected with PNSP and penicillin sensitive pneumococci (Dr. J. Kellner, Alberta Children's Hospital, Calgary: personal communication, 2000). A study in the U.S. also suggests that beta-lactam-resistance is not a risk factor for elevated mortality from pneumococcal infection. Further studies are required to determine if there is any association between penicillin resistance and treatment failure in pneumococcal pneumonia or bacteremia among children<sup>(21,65-67)</sup>.

## **Pneumococcal vaccines**

### *Pneumococcal polysaccharide vaccine*

Immunity to *S. pneumoniae* results from the development of protective antibodies to type-specific capsular polysaccharides. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) is recommended for individuals ≥ 2 years of age who are at increased risk for IPD<sup>(68)</sup>. PPV23 serotypes match 85% to 90% of invasive and respiratory infections in children in developed countries, including Canada<sup>(2,50)</sup>; however, many of the polysaccharides contained in the vaccine are not immunogenic in children < 2 years of age, and may not be immunogenic for all serotypes until children are ≥ 5 years of age<sup>(69)</sup>. In addition PPV23 confers only lim-

enfants et les personnes âgées; 13 % des souches invasives isolées chez des enfants de < 5 ans étaient des PNSP<sup>(3)</sup>. Au cours de l'année 2000, les hôpitaux sentinelles du Québec ont signalé que près de 20 % des souches trouvées chez les enfants de < 2 ans (comparativement à 8 % en 1996) et près de 19 % des souches provenant de personnes de ≥ 2 ans (comparativement à 10 % en 1996) étaient des PNSP<sup>(2)</sup>. Parmi les souches invasives envoyées au Centre national pour le streptocoque, la proportion de PNSP est passée d'à peine plus de 5 % en 1992-1993 à 15 % en 1999-2000<sup>(49)</sup>. Les pneumocoques résistants à la pénicilline sont fréquemment résistants à d'autres antibiotiques<sup>(2,49,50,57,58)</sup>.

Les sérotypes de pneumocoques le plus souvent résistants aux antibiotiques sont compris dans le VCP7<sup>(2,6,50)</sup>. Parmi les souches invasives isolées chez des enfants s'étant présentés dans des hôpitaux de soins tertiaires, 95 % des isolats très résistants et 73 % des isolats intermédiaires correspondaient aux sérotypes du VCP7<sup>(6)</sup>. Parmi les souches invasives envoyées au Centre national pour le streptocoque de 1992 à 1995, 100 % des sérotypes très sensibles à la pénicilline et 59 % des sérotypes intermédiaires concordaient avec ceux inclus dans le VCP7<sup>(50)</sup>. De même, 84 % à 93 % des PNSP invasifs isolés chez des personnes de tous âges s'étant présentés dans les hôpitaux sentinelles du Québec entre 1996 et 1999 appartenaient aux mêmes sérotypes que ceux contenus dans le VCP7<sup>(2)</sup>.

Les facteurs de risque associés à l'infection à PNSP sont notamment le jeune âge, la fréquentation d'une garderie, le statut socio-économique élevé, l'utilisation récente (< 3 mois) d'antibiotiques et l'OMA récurrente<sup>(43,59-61)</sup>. La fréquentation récente d'une garderie et l'antibiothérapie récente sont associées de manière indépendante à l'infection invasive à PNSP<sup>(43)</sup>.

La résistance à la pénicilline a entraîné des échecs thérapeutiques dans des cas d'OMA et de méningite<sup>(21,62-64)</sup>. En raison de l'accroissement du nombre de PNSP, le traitement empirique de la méningite bactérienne a évolué considérablement au Canada au cours de la dernière décennie : 80 % des enfants ont reçu un traitement empirique par la vancomycine entre 1997 et 1999, alors qu'aucun enfant n'a reçu cet antibiotique entre 1991 et 1993. Parmi les enfants s'étant présentés dans des hôpitaux pédiatriques canadiens de soins tertiaires, aucune différence significative relativement à la mortalité et aux séquelles neurologiques (dont la surdité) n'a été notée entre ceux ayant une infection à PNSP et ceux infectés par un pneumocoque sensible à la pénicilline. (D'J. Kellner, Alberta Children's Hospital [Calgary] : communication personnelle, 2000). Une étude menée aux É.-U. laisse croire que la résistance aux bêta-lactamines n'accroît pas le risque de mortalité associé aux infections pneumococciques. Il faudra procéder à d'autres études pour déterminer s'il existe une association entre la résistance à la pénicilline et l'échec thérapeutique dans des cas de pneumonie ou de septicémie à pneumocoques chez les enfants<sup>(21,65-67)</sup>.

## **Vaccins contre le pneumocoque**

### *Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque*

L'immunité contre *S. pneumoniae* s'acquiert par le développement d'anticorps protecteurs dirigés contre des polysaccharides capsulaires spécifiques. Le vaccin polysaccharidique 23-valent contre le pneumocoque (VPP23) est recommandé pour les personnes de ≥ 2 ans qui sont à haut risque d'IIP<sup>(68)</sup>. Les sérotypes inclus dans le VPP23 sont les mêmes que ceux retrouvés dans 85 % à 90 % des infections invasives et respiratoires chez les enfants des pays développés, dont le Canada<sup>(2,50)</sup>. Cependant, un bon nombre des polysaccharides contenus dans le vaccin ne sont pas immunogènes pour les enfants de < 2 ans et pourraient ne pas l'être non plus pour tous les sérotypes chez les enfants de ≥ 5 ans<sup>(69)</sup>. En outre, le VPP23 ne confère

ited protection to persons with certain underlying illnesses, including HIV and other immunodeficiencies<sup>(70,71)</sup>. The efficacies of pneumococcal polysaccharide vaccines in children have not been evaluated in clinical trials. A retrospective analysis of U.S. children 2 to 5 years of age with underlying chronic disease (the majority with Sickle Cell Disease) suggests that PPV23 is 63% (95% confidence interval [CI], 8% to 85%) effective against invasive disease by PPV23 serotypes and 95% effective against serotypes included in PPV23 but not in heptavalent conjugate vaccines<sup>(36)</sup>. An earlier U.S. study of PPV23 against invasive disease did not demonstrate vaccine effectiveness in children 2 to 10 years of age<sup>(72)</sup>. Polysaccharide vaccines have not been demonstrated to reduce mucosal carriage of *S. pneumoniae*, protect against mucosal infections and otitis media, or limit the spread of resistant strains.

### *Pneumococcal conjugate vaccines*

The poor immunogenicity of polysaccharide vaccines in infants is related to the T cell-independent nature of polysaccharide antigens. Conversion of a polysaccharide to a T cell-dependent antigen by covalent coupling to an immunogenic protein carrier enhances the antibody response, elicits immune memory and elicits stronger booster responses on re-exposure in infants and young children<sup>(73)</sup>. Carrier proteins that have been used in pneumococcal conjugate vaccines include CRM<sub>197</sub>, a mutant non-toxic diphtheria toxin<sup>(74-77)</sup>, meningococcal outer membrane protein complex (OMP)<sup>(78,79)</sup>, tetanus toxoid and diphtheria toxoid<sup>(80)</sup>. Current pneumococcal conjugate vaccine formulations under development include polysaccharides of seven common invasive pneumococcal serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F), nine serotypes (with addition of serotypes 1 and 5) and 11 serotypes (further addition of serotypes 3 and 7F).

### **Preparation(s) used for immunization**

The first pneumococcal conjugate vaccine licensed in Canada, Prevnar™ (Wyeth-Ayerst Canada Inc.), is composed of the purified polysaccharides of the capsular antigens of seven *S. pneumoniae* serotypes, individually conjugated to CRM<sub>197</sub><sup>(81)</sup>. The vaccine is manufactured as a liquid suspension. Each 0.5 mL dose of vaccine is formulated to contain 2 µg of each polysaccharide for serotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F and 23F, and 4 µg of serotype 6B per dose (16 µg total polysaccharide); approximately 20 µg of CRM<sub>197</sub> carrier protein; and 0.125 mg of aluminum as aluminum phosphate adjuvant. The vaccine contains no thimerosal or other preservatives. NACI will publish information concerning other pneumococcal conjugate vaccines when they become available in Canada.

### **Storage and handling requirements**

Prevnar™ should be stored refrigerated at 2° C to 8° C (36° F to 46° F) as per manufacturer's package insert. Freezing must be avoided.

qu'une protection limitée aux personnes atteintes de certaines affections sous-jacentes, dont l'infection par le VIH et d'autres déficits immunitaires<sup>(70,71)</sup>. L'efficacité des vaccins polysaccharidiques contre le pneumocoque n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques chez les enfants. Une analyse rétrospective faite auprès d'enfants américains âgés de 2 à 5 ans souffrant d'une maladie chronique sous-jacente (le plus souvent d'anémie falciforme) laisse croire que le VPP23 est efficace à 63 % (intervalle de confiance à 95 % [IC], 8 % à 85 %) contre les infections invasives causées par des sérotypes contenus dans le VPP23 et à 95 % contre les sérotypes inclus dans le VPP23 mais non inclus dans les vaccins heptavalents conjugués<sup>(36)</sup>. Une étude antérieure menée aux É.-U. sur le VPP23 n'a pas démontré l'efficacité de ce vaccin contre les infections invasives chez les enfants âgés de 2 à 10 ans<sup>(72)</sup>. Rien n'indique que les vaccins polysaccharidiques réduisent le portage de *S. pneumoniae* au niveau des muqueuses, protègent contre l'infection des muqueuses et l'otite moyenne ou limitent la propagation des souches résistantes.

### *Vaccins conjugués contre le pneumocoque*

Le faible pouvoir immunogène des vaccins polysaccharidiques chez les nourrissons tient à l'absence de liens entre les antigènes polysaccharidiques et les lymphocytes T. La conversion d'un polysaccharide en un antigène T dépendant par liaison covalente à un support protéique immunogène augmente la réponse des anticorps, stimule la mémoire immunologique et entraîne une plus forte réponse anamnésique lors de nouvelles expositions chez les nourrissons et les jeunes enfants<sup>(73)</sup>. Les supports protéiques utilisés dans les vaccins conjugués contre le pneumocoque sont notamment le CRM<sub>197</sub>, mutant atoxique de la toxine diphtérique<sup>(74-77)</sup>, le complexe protéique de la membrane externe du méningocoque (CPME)<sup>(78,79)</sup>, l'anatoxine tétanique et l'anatoxine diphtérique<sup>(80)</sup>. Les vaccins conjugués contre le pneumocoque qui sont actuellement mis au point contiennent des polysaccharides de sept sérotypes invasifs fréquents de pneumocoques (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), de neuf sérotypes (avec en plus les sérotypes 1 et 5) et de 11 sérotypes (avec en plus des sérotypes mentionnés précédemment, les sérotypes 3 et 7F).

### **Préparations vaccinales**

Le premier vaccin conjugué contre le pneumocoque à être homologué au Canada, Prevnar<sup>MC</sup> (Wyeth-Ayerst Canada Inc.), se compose de polysaccharides purifiés issus d'antigènes capsulaires de sept sérotypes de *S. pneumoniae* conjugués chacun au support protéique CRM<sub>197</sub><sup>(81)</sup>. Le vaccin est commercialisé sous forme de suspension buvable. Chaque dose de 0,5 mL du vaccin renferme les composants suivants : 2 µg de chaque polysaccharide des sérotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F et 23F et 4 µg du sérotype 6B (au total, 16 µg de polysaccharides); environ 20 µg de support protéique CRM<sub>197</sub> et 0,125 mg d'aluminium utilisé comme adjuvant de phosphate d'aluminium. Le vaccin ne contient ni thimérosal ni aucun autre agent de conservation. Le CCNI publiera des renseignements supplémentaires sur les autres vaccins conjugués contre le pneumocoque lorsqu'ils seront offerts au Canada.

### **Conditions d'entreposage**

Prevnar<sup>MC</sup> doit être réfrigéré à des températures situées entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) comme l'indique la notice du fabricant. Il ne doit pas être congelé.

## Immunogenicity

### *Healthy infants and children*

Pneumococcal conjugate vaccines, containing one to 11 serotypes and various protein carriers are immunogenic in healthy infants<sup>(74-77,80-82)</sup>. Infants vaccinated with a three-dose primary series beginning at 2 months of age, with doses separated by 4 to 8 weeks develop a three- to 20-fold increase in serum antibodies for vaccine serotypes. These vaccines induced functional antibodies in infants<sup>(73,74,83)</sup>, together with strong and rapid anamnestic responses upon boosting with conjugate or polysaccharide vaccine, in the 6 to 12 months following the primary series<sup>(74-77,80,81)</sup>. Toddlers primed with three doses of heptavalent pneumococcal OMP conjugate vaccine (at 12, 15 and 18 months) had a booster response that is greater than those primed with PPV23<sup>(79)</sup>.

Serum antibody responses to some conjugate vaccine serotypes are substantial after one to two doses while with others consistent responses require the completion of three doses<sup>(75,78,84)</sup>. The minimum titre of circulating antibody necessary for protection against invasive pneumococcal disease and otitis media has not been determined for any specific serotype. In the California efficacy trial, over 97% of PCV7 recipients achieved antibody levels of  $\geq 0.15$  mg/mL for all serotypes after the primary series (2, 4, 6 months) and this correlated with the observed protective efficacy against invasive disease of 97%<sup>(85)</sup>.

During U.S. clinical studies, PCV7 was administered simultaneously with other routine childhood vaccines: diphtheria-tetanus-whole cell pertussis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine combined (DTP-HbOC) or diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DtaP) and *H. influenzae* type b conjugate vaccine (HbOC), oral polio vaccine (OPV) or inactivated polio vaccine (IPV), Hepatitis B vaccines, Measles, mumps and rubella vaccine (MMR), and varicella vaccine<sup>(75,76,85)</sup>. The safety experience and vaccine efficacy with PCV7 has led to its use as part of the routine immunization schedule<sup>(12,85)</sup>.

### *Children at high risk for invasive pneumococcal disease*

Satisfactory safety and immunogenicity of various pneumococcal conjugate vaccines has been demonstrated in children with SCD<sup>(86-89)</sup> and HIV infection<sup>(90,91)</sup>. In a study of 34 infants < 2 years of age with SCD who were vaccinated with PCV7 at 2, 4, and 6 months of age, GMCs of type-specific immunoglobulin G (IgG) antibodies measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) increased from < 0.1 mg/mL at baseline to > 2.0 mg/mL 1 month after the third dose for all seven vaccine serotypes<sup>(87,88)</sup>. After administration of PPV23 at 24 months of age, a substantial booster response occurred for all serotypes in the PCV7 vaccine. Serum opsonic activity showed substantial increases after the PPV23 booster for the two serotypes tested (6B and 14). Vernacchio et al, in a study of persons 4 to 30 years of age with sickle cell disease, showed that those who received two doses of PCV7 followed by one dose of PPV23 8 weeks later, developed higher IgG anticapsular polysaccharide antibody titres and functional antibodies for PCV7 serotypes than those who received PPV23 alone. PCV7 did not interfere with the immune response to serotypes present only in the PPV23 vaccine<sup>(86,92)</sup>.

## Immunogénicité

### *Nourrissons et enfants en santé*

Les vaccins conjugués contre le pneumocoque qui contiennent un à 11 sérotypes et divers supports protéiques sont immunogènes chez les nourrissons bien portants<sup>(74-77,80-82)</sup>. Chez les nourrissons qui ont reçu à partir de l'âge de 2 mois une série primaire comportant trois doses administrées à un intervalle de 4 à 8 semaines, le titre des anticorps dirigés contre les sérotypes vaccinaux augmente par un facteur de trois à 20. Ces vaccins induisent la production d'anticorps fonctionnels chez les nourrissons<sup>(73,74,83)</sup>, de même que des réponses anamnestiques puissantes et rapides après des doses de rappel du vaccin conjugué ou polysaccharidique, dans les 6 à 12 mois suivant la série primaire<sup>(74-77,80,81)</sup>. Les bambins qui avaient reçu trois doses du vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque sur support CPME (à l'âge de 12, 15 et 18 mois) présentaient une réponse anamnastique supérieure à celle des sujets qui avaient reçu le VPP23<sup>(79)</sup>.

Les titres d'anticorps sériques contre certains sérotypes du vaccin conjugué sont importants après une ou deux doses, alors qu'une troisième dose est nécessaire pour d'autres sérotypes afin d'obtenir une réponse constante<sup>(75,78,84)</sup>. Le titre minimum d'anticorps circulants nécessaire pour être protégé contre les infections invasives à pneumocoques et l'otite moyenne n'a été établi pour aucun des sérotypes spécifiques. Dans l'essai d'efficacité mené en Californie, plus de 97 % des enfants qui avaient reçu le VCP7 ont obtenu des titres d'anticorps de  $\geq 0,15$  mg/mL contre tous les sérotypes après la série primaire (2, 4, 6 mois), ce qui concordait avec le taux de protection observé de 97 % contre les infections invasives<sup>(85)</sup>.

Durant les études cliniques effectuées aux É.-U., le VCP7 a été administré en même temps que d'autres vaccins donnés systématiquement aux enfants : vaccin contre la diphtérie, le tétanos et acellulaire contre la coqueluche combiné au vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (DCP-HbOC) ou vaccin contre la diphtérie, le tétanos et acellulaire contre la coqueluche (DCaT) et vaccin conjugué contre *H. influenzae* de type b (HbOC), vaccin oral contre la poliomyélite (VPTO) ou vaccin inactivé contre la poliomyélite (VPP1), vaccin contre l'hépatite B, vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (RRO) et vaccin contre la varicelle<sup>(75,76,85)</sup>. Tablant sur l'expérience acquise en ce qui concerne l'innocuité du vaccin et sur l'efficacité du VCP7, les autorités ont décidé d'inclure celui-ci dans le calendrier de vaccination systématique<sup>(12,85)</sup>.

### *Enfants à risque élevé d'infection invasive à pneumocoques*

Des études ont montré que les divers vaccins conjugués contre le pneumocoque étaient suffisamment sûrs et immunogènes chez les enfants atteints d'anémie falciforme<sup>(86-89)</sup> et d'une infection à VIH<sup>(90,91)</sup>. Dans une étude portant sur 34 nourrissons de < 2 ans souffrant d'anémie falciforme qui avaient reçu le vaccin VCP7 à l'âge de 2, 4 et 6 mois, les titres moyens géométriques des immunoglobulines G spécifiques (IgG) dirigés contre les sept sérotypes du vaccin et mesurés au moyen de la méthode ELISA sont passés de < 0,1 mg/mL au départ à > 2,0 mg/mL 1 mois après la troisième dose<sup>(87,88)</sup>. Après l'administration du VPP23 à l'âge de 24 mois, on a observé une réponse anamnastique notable pour tous les sérotypes contenus dans le vaccin VCP7. L'activité sérique d'opsonisation a augmenté considérablement après la dose de rappel du VPP23 pour les deux sérotypes testés (6B et 14). Dans une étude portant sur des personnes de 4 à 30 ans atteintes d'anémie falciforme, Vernacchio et coll. ont montré que celles qui avaient reçu deux doses de VCP7 suivies d'une dose de VPP23 8 semaines plus tard avaient produit des titres plus élevés d'anticorps IgG contre les polysaccharides capsulaires et d'anticorps fonctionnels contre les sérotypes du VCP7 que celles qui avaient reçu seulement le VPP23. Le VCP7 n'a pas inhibé la réponse immunitaire à l'égard des sérotypes présents uniquement dans le vaccin VPP23<sup>(86,92)</sup>.

Small studies by King and colleagues suggest that conjugate pneumococcal vaccines are safe, immunogenic and elicit a higher antibody titre than polysaccharide vaccines in infants and children with HIV. Children with more advanced HIV disease were less likely to respond than children with milder disease, but these differences were not observed after the third dose<sup>(90,91)</sup>.

#### *Children with recurrent otitis media*

Children with frequently recurring otitis media may have an inadequate IgG2 antibody response to *S. pneumoniae*<sup>(93-97)</sup>. Small studies have shown that otitis-prone children and those with recurrent respiratory infections develop a higher IgG response with one dose of conjugate pneumococcal vaccine than with polysaccharide vaccine<sup>(96,98)</sup>. Others have shown that otitis-prone children who mounted a poor IgG2 response after one dose of PCV7 developed good IgG2 titres upon boosting with PPV23<sup>(97)</sup>.

#### *Aboriginal populations*

There are no data on the immunogenicity of PCV7 in Canadian aboriginal populations. A heptavalent pneumococcal conjugate vaccine linked with the OMP of *Neisseria meningitidis* was administered to Alaska Native, American Indian (i.e., Apache and Navajo), and non-Alaska Native/non-American Indian infants 2, 4, and 6 months of age, with a booster dose at 15 months of age<sup>(99)</sup>. Response after three primary doses of vaccine was similar among all three groups of infants, except for serotypes 14 and 23F. However, 1 month after the booster dose, IgG antibodies to all seven serotypes increased significantly in all three groups. This study indicated that PCV7 immunogenicity among Alaska Natives and American Indians would likely be similar to the immunogenicity in non-Alaska Natives/non-American Indians. The efficacy of Prevnar™ among American Indians is currently under study<sup>(100)</sup>.

#### *Previously unvaccinated older infants and children*

To determine an appropriate schedule for children ≥ 7 months of age at the time of the first immunization with PCV7, 483 children in four ancillary studies received PCV7 at various schedules<sup>(81)</sup>. Children 7 to 11 months of age at first vaccination received three doses, with the first two doses at least 4 weeks apart and the third dose after the 1-year birthday, separated from the second dose by at least 2 months. Children 12 to 23 months of age received two doses, at least 2 months apart. Children 24 months to 9 years of age received a single dose of PCV7. Geometric mean concentrations of antibodies attained using the various schedules among older infants and children were comparable to immune responses of children, who received three doses of PCV7 with concomitant DTaP in the U.S. efficacy study<sup>(85)</sup>. A single dose of pneumococcal conjugate vaccine in toddlers 12 to 18 months of age appears to induce functional antibodies and prime for immunologic memory on subsequent boosting with either conjugate or polysaccharide vaccine<sup>(89,101)</sup>. Another study demonstrated that, in this age group, two doses of pneumococcal conjugate vaccine induced antibody concentrations for serotypes 6b and 14 that were higher than either polysaccharide or a single dose of conjugate vaccine<sup>(102)</sup>. These data support the schedule for previously unvaccinated older infants and children who are beyond the age of the infant schedule, but further studies are required to determine whether these schedules provide protection against disease.

Des études de modeste envergure réalisées par King et ses collègues semblent indiquer que les vaccins conjugués contre le pneumocoque sont sûrs, immunogènes et induisent un titre d'anticorps plus élevé que les vaccins polysaccharidiques chez les nourrissons et les enfants infectés par le VIH. Les enfants souffrant d'une infection à VIH plus avancée étaient moins nombreux à produire des anticorps que ceux dont la maladie était moins avancée, mais ces différences n'ont pas été observées après la troisième dose<sup>(90,91)</sup>.

#### *Enfants atteints d'otite moyenne récurrente*

Les enfants qui souffrent à répétition d'otites moyennes peuvent produire des titres inadéquats d'IgG2 contre *S. pneumoniae*<sup>(93-97)</sup>. De petites études ont montré que les enfants sujets aux otites et ceux qui souffraient d'infections respiratoires récurrentes produisaient plus d'IgG après une dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque qu'après le vaccin polysaccharidique<sup>(96,98)</sup>. D'autres ont montré que les enfants sujets aux otites qui produisaient peu d'IgG2 en réponse à une dose du VCP7 avaient des titres d'IgG2 satisfaisants après une dose de rappel de VPP23<sup>(97)</sup>.

#### *Populations autochtones*

Il n'existe aucune donnée sur l'immunogénicité du VCP7 dans les populations autochtones du Canada. Un vaccin heptavalent contre le pneumocoque conjugué au CPME de *Neisseria meningitidis* a été administré à des Autochtones d'Alaska, à des Amérindiens (Apaches et Navajos) et à des non-Autochtones d'Alaska/non-Amérindiens, à l'âge de 2, 4 et 6 mois, suivis d'une dose de rappel à 15 mois<sup>(99)</sup>. Après trois doses primaires du vaccin, la réponse était la même dans les trois groupes de nourrissons, sauf pour les sérotypes 14 et 23F. Toutefois, 1 mois après la dose de rappel, les anticorps IgG dirigés contre les sept sérotypes ont augmenté considérablement dans les trois groupes. Cette étude a révélé que l'immunogénicité du VCP7 serait probablement similaire chez les Autochtones d'Alaska et les Amérindiens et chez les non-Autochtones d'Alaska et les non-Amérindiens. L'efficacité de Prevnar<sup>MC</sup> chez les Amérindiens fait actuellement l'objet d'une étude<sup>(100)</sup>.

#### *Nourrissons et enfants plus âgés non vaccinés*

Pour déterminer le calendrier approprié à suivre dans le cas des enfants de ≥ 7 mois qui doivent recevoir la première dose du VCP7, quatre études secondaires ont été effectuées chez 483 enfants qui ont reçu le VCP7 selon différents calendriers<sup>(81)</sup>. Les enfants qui avaient entre 7 et 11 mois lors de la première vaccination ont reçu trois doses, les deux premières à au moins 4 semaines d'intervalle et la troisième après leur premier anniversaire, au moins 2 mois après la deuxième dose. Les enfants de 12 à 23 mois ont reçu deux doses, à au moins 2 mois d'intervalle. Les enfants âgés de 24 mois à 9 ans ont reçu une seule dose de VCP7. Les titres moyens géométriques d'anticorps obtenus au moyen des différents calendriers chez les nourrissons et les enfants plus âgés étaient comparables à la réponse immunitaire des enfants qui avaient reçu trois doses de VCP7 en même temps que le DCaT dans l'étude d'efficacité faite aux É.-U.<sup>(85)</sup>. L'administration d'une seule dose du vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les bambins de 12 à 18 mois semble induire des titres d'anticorps fonctionnels et prépare le terrain pour une réponse anamnestic aux doses de rappel subséquentes du vaccin conjugué ou polysaccharidique<sup>(89,101)</sup>. Une autre étude a montré que, dans ce groupe d'âge, l'administration de deux doses du vaccin conjugué contre le pneumocoque induisait des titres d'anticorps contre les sérotypes 6b et 14 supérieurs à ceux obtenus au moyen du vaccin polysaccharidique ou d'une seule dose du vaccin conjugué<sup>(102)</sup>. Ces données attestent du bien-fondé du calendrier spécial pour les nourrissons et enfants plus vieux non vaccinés qui ont dépassé l'âge prévu dans le calendrier de vaccination des nourrissons, mais d'autres études s'imposent pour déterminer si ces calendriers protègent contre la maladie.

## Efficacy

The clinical efficacy of the PCV7 has been studied in two large scale double-blind randomized trials conducted in the U.S. and Finland<sup>(53,85)</sup>. In the California efficacy trial, 37,830 healthy children were randomly assigned to receive either PCV7 (conjugated to CRM<sub>197</sub>) or a control meningococcal C conjugate vaccine at 2, 4, 6 and 12 to 15 months of age, concurrent with other routine childhood vaccines<sup>(85)</sup>. Study participants were followed to 34 months of age. The efficacy of PCV7 against invasive disease caused by vaccine serotypes was 94% (95% CI, 80% to 99%;  $p < 0.001$ ) among fully and partially vaccinated children. The efficacy against invasive pneumococcal disease due to any serotype was 89% (95% CI, 74% to 96%;  $p < 0.001$ ). The efficacy was 73% (95% CI, 3% to 88%) for X-ray confirmed pneumonia with consolidation ( $\geq 2.5$  cm), 33% (95% CI, 7% to 52%) for clinical pneumonia with any X-ray evidence of pulmonary pathology and 11% (95% CI, 1% to 21%) for any clinically diagnosed pneumonia. The estimated reduction of all otitis media episodes in the PCV7 group was 7% (95% CI, 4% to 10%), and 20% (95% CI, 4% to 34%) for tympanostomy tube placement. The effectiveness of the vaccine against frequent otitis media, defined as three or more episodes within 6 months or four or more episodes within a year, increased from 9.3% to 22.8% as the frequency of episodes increased. In the analysis of spontaneously draining ears, serotype-specific effectiveness was 64.7% ( $p = 0.035$ ). In the Finnish efficacy trial, 1,662 infants were randomized to receive either PCV7 (conjugated to CRM<sub>197</sub>) or a control hepatitis B vaccine at 2, 4, 6, and 12 months of age, and tympanocentesis was performed when children presented with symptoms of AOM<sup>(55)</sup>. Compared to controls, children vaccinated with PCV7 experienced a 6% reduction (95% CI, -4% to 16%) in AOM episodes due to any cause, a 25% reduction (95% CI, 11% to 37%) in all pneumococcal AOM episodes and a 56% reduction (95% CI, 44% to 66%) in AOM due to PCV7 serotypes. In a small subset of children who received PPV23 as the booster at 12 months of age, vaccine efficacy was similar to those who were boosted with PCV7. The efficacy of conjugate pneumococcal vaccines in high-risk populations remains to be determined.

## Duration of protection

The long-term efficacy of the PCV7 vaccine is unknown, but given that the greatest disease incidence in children occurs in the earliest years of life, it is likely that vaccination during infancy will be effective in reducing the bulk of disease burden. Immunologic memory has been demonstrated 18 months following two or three doses of PCV7 in infants, and  $\leq 20$  months following one dose of bivalent pneumococcal conjugate vaccine in children 2 to 3 years of age. The benefits of sequential vaccination with conjugate vaccine followed by PPV23, in providing longer immunity to conjugate vaccine serotypes, needs further study.

## Possible benefits to the population

The success of *H. influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine programs is thought to be partly due to the herd immunity effect as a result of reduction in nasopharyngeal (NP) carriage of the organ-

## Efficacité

L'efficacité clinique du VCP7 a été étudiée dans deux essais randomisés à double insu de grande envergure menés aux É.-U. et en Finlande<sup>(53,85)</sup>. Dans l'essai d'efficacité en Californie, 37 830 enfants en santé ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes, qui ont reçu soit le VCP7 (conjugué au CRM<sub>197</sub>) ou le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C (groupe témoin) à l'âge de 2, 4, 6 mois et entre 12 et 15 mois, en même temps que d'autres vaccins administrés systématiquement aux enfants<sup>(85)</sup>. Les participants à l'étude ont été suivis jusqu'à l'âge de 34 mois. L'efficacité du VCP7 contre l'infection invasive causée par les sérotypes contenus dans le vaccin s'établissait à 94 % (IC à 95 %, 80 % à 99 %;  $p < 0,001$ ) chez les enfants complètement et partiellement immunisés. Son efficacité contre la pneumococcie invasive due à un sérotype quelconque s'élevait à 89 % (IC à 95 %, 74 % à 96 %;  $p < 0,001$ ). Le taux d'efficacité était de 73 % (IC à 95 %, 3 % à 88 %) dans les cas de pneumonie confirmée par la radiographie et comportant des zones de condensation ( $\geq 2,5$  cm), de 33 % (IC à 95 %, 7 % à 52 %) dans les cas de pneumonie clinique avec signes radiographiques de pathologie pulmonaire et de 11 % (IC à 95 %, 1 % à 21 %) pour toutes les pneumonies diagnostiquées en clinique. L'administration du VCP7 a réduit d'environ 7 % le nombre d'épisodes d'otite moyenne (IC à 95 %, 4 % à 10 %) et de 20 % (IC à 95 %, 4 % à 34 %) le recours à la paracentèse avec pose d'un drain transtympanique. L'efficacité du vaccin contre la survenue fréquente d'otites moyennes, définie comme trois épisodes ou plus à l'intérieur d'une période de 6 mois ou quatre épisodes ou plus en 1 an, est passée de 9,3 % à 22,8 % plus la fréquence des épisodes était élevée. Dans un sous-groupe d'enfants dont le tympan s'est rompu spontanément, les taux d'efficacité spécifique contre le sérotype étaient de 64,7 % ( $p = 0,035$ ). Dans l'essai d'efficacité en Finlande, 1 662 nourrissons ont été choisis au hasard pour recevoir soit le VCP7 (conjugué au CRM<sub>197</sub>) ou un vaccin témoin contre l'hépatite B à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, et une paracentèse a été pratiquée lorsque les enfants présentaient des symptômes d'OMA<sup>(55)</sup>. Comparativement aux témoins, les enfants qui avaient reçu le VCP7 ont vu le nombre de leurs épisodes d'OMA toutes causes confondues baisser de 6 % (IC à 95 %, -4 % à 16 %), le nombre d'épisodes d'OMA d'origine pneumococcique diminuer de 25 % (IC à 95 %, 11 % à 37 %) et le nombre d'épisodes d'OMA dus aux sérotypes du VCP7 chuter de 56 % (IC à 95 %, 44 % à 66 %). Dans un petit sous-ensemble d'enfants qui ont reçu le VPP23 en rappel à l'âge de 12 mois, l'efficacité du vaccin était la même que chez ceux qui avaient reçu le VCP7 en rappel. L'efficacité de vaccins conjugués contre le pneumocoque dans les populations à risque élevé n'a pas encore été établie.

## Durée de la protection

On ignore si l'efficacité du vaccin VCP7 persiste pendant une longue période, mais comme les pneumococcies sont plus fréquentes dans les premières années de la vie, il est probable que la vaccination durant la première année de vie contribuera à réduire la majeure partie du fardeau de la maladie. On a observé une réponse anamnétique 18 mois après l'administration de deux ou trois doses du VCP7 à des nourrissons et  $\leq 20$  mois après l'administration d'une dose du vaccin conjugué bivalent contre le pneumocoque chez les enfants de 2 à 3 ans. Il est nécessaire d'étudier plus à fond si l'administration séquentielle du vaccin conjugué suivie par le VPP23 assure une immunité plus durable contre les sérotypes du vaccin conjugué.

## Avantages possibles pour la population

On croit que le succès des programmes d'administration du vaccin conjugué contre *H. influenzae* de type b (Hib) est dû en partie à l'immunité collective obtenue grâce à la réduction du portage nasopharyngé (NP) du

ism by vaccinees. To date, studies of children vaccinated with PCVs have shown a reduction in NP carriage of vaccine serotypes; however, almost all studies also show an increase in the carriage of non-vaccine serotypes<sup>(102-106)</sup>. In the Finnish efficacy trial, there was a 33% increase in the number of AOM episodes due to non-vaccine serotypes<sup>(55)</sup>. In the California efficacy trial, no evidence of increased risk of disease caused by non-vaccine serotypes was seen, although the effect on NP carriage was not determined<sup>(85)</sup>. Dagan et al. showed that immunizing day care attendees with pneumococcal conjugate vaccine protected their younger siblings from acquiring vaccine-type pneumococci; especially, resistant pneumococci<sup>(107)</sup>. These findings suggest that herd immunity can be achieved. The prevention of pneumococcal respiratory tract infections through childhood PCV programs may offer a partial solution to reducing antibiotic use and more effective control of antibiotic resistance. The serotypes most commonly associated with antibiotic resistance are covered by PCV7. Preliminary data showed that PCVs result in a reduction in NP carriage of resistant pneumococci in young children, with associated reduction in various respiratory infections and antibiotic use<sup>(103)</sup>. Ongoing studies after the widespread use PCVs are required to determine the long term effects on colonization, herd immunity, and the effect on antibiotic resistance.

### **Recommended use of pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in children**

#### *All children ≤ 23 months of age*

PCV7 is recommended for routine administration to all children ≤ 23 months of age. The recommended schedule for newborns is four doses administered at 2, 4, 6, and 12 to 15 months of age. Children ≤ 6 months of age should receive the first three doses at intervals of approximately 8 weeks (minimum interval 4 weeks), followed by a fourth dose at 12 to 15 months. The first dose should be given no earlier than 6 weeks of age. Children 7 to 11 months of age who have not previously received doses of PCV7 should receive two doses 8 weeks apart (minimum interval 4 weeks), followed by a third dose at 12 to 15 months of age, or at least 8 weeks after the second dose. Children 12 to 23 months old who were not previously immunized should receive two doses at least 8 weeks apart (Table 4).

Prematurely born infants (i.e., < 37 weeks gestation) should receive PCV7 at the same chronologic age and according to the same schedule as full term infants, concurrent with other routine vaccinations. Although immune responses elicited by pneumococcal conjugate vaccines among premature infants have not been studied, data from administration of other vaccines suggest that vaccine effectiveness will be adequate<sup>(68)</sup>.

#### *Children 24 to 59 months of age at high risk for invasive pneumococcal disease*

PCV7 is recommended for all children 24 to 59 months of age that are at high risk for invasive pneumococcal infection (Table 5). High-risk children include those with: SCD and other sickling hemoglobinopathies, other types of functional or anatomic asplenia and HIV infection. Although minimal incidence data are available, children with the following medical conditions are also

bacille par les vaccinés. Jusqu'à présent, les études portant sur les enfants qui ont reçu le VCP font état d'une réduction du portage NP des sérotypes vaccinaux; toutefois, presque toutes les études ont également mis en évidence une augmentation du portage des sérotypes non vaccinaux<sup>(102-106)</sup>. Dans l'essai d'efficacité mené en Finlande, le nombre d'épisodes d'OMA attribuables à des sérotypes non vaccinaux a crû de 33 %<sup>(55)</sup>. Dans l'essai d'efficacité en Californie, rien n'indiquait qu'il y avait un risque accru de maladie causée par des sérotypes non vaccinaux, mais on n'a pas examiné l'effet sur le portage NP<sup>(85)</sup>. Dagan et coll. ont montré que l'administration du vaccin conjugué contre le pneumocoque aux enfants qui fréquentaient la garderie protégeait leurs jeunes frères et soeurs contre l'infection par des pneumocoques appartenant aux sérotypes contenus dans le vaccin, en particulier par des pneumocoques résistants<sup>(107)</sup>. Ces observations donnent à penser que l'on peut obtenir une immunité collective. La prévention des infections pneumococciques des voies respiratoires grâce à l'administration du VCP durant l'enfance peut offrir une solution partielle qui pourrait contribuer à réduire l'usage d'antibiotiques et à lutter plus efficacement contre l'antibiorésistance. Les sérotypes les plus souvent associés à une antibiorésistance sont inclus dans le VCP7. Selon des données préliminaires, les VCP aident à réduire le portage NP des pneumocoques résistants chez les jeunes enfants et, partant, la fréquence de diverses infections respiratoires et l'usage d'antibiotiques<sup>(103)</sup>. Des études suivies doivent être effectuées après l'utilisation généralisée des VCP pour déterminer les effets à long terme sur la colonisation, l'immunité collective ainsi que l'effet sur l'antibiorésistance.

### **Indications du vaccin conjugué et du vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque chez les enfants**

#### *Tous les enfants de ≤ 23 mois*

Il est recommandé d'administrer systématiquement le VCP7 à tous les enfants de ≤ 23 mois. Le calendrier recommandé pour les nouveau-nés comporte quatre doses données à l'âge de 2, 4, 6 mois et entre 12 et 15 mois. Les enfants de ≤ 6 mois devraient recevoir les trois premières doses à environ 8 semaines d'intervalle (intervalle minimum de 4 semaines), suivies par une quatrième dose entre 12 et 15 mois. La première dose ne devrait pas être administrée avant l'âge de 6 semaines. Les enfants de 7 à 11 mois qui n'ont pas reçu de dose antérieure de VCP7 devraient recevoir deux doses à 8 semaines d'intervalle (intervalle minimum de 4 semaines), suivies par une troisième dose entre 12 et 15 mois, ou au moins 8 semaines après la deuxième dose. Les enfants de 12 à 23 mois qui n'ont pas déjà été vaccinés devraient recevoir deux doses à au moins 8 semaines d'intervalle (tableau 4).

Les bébés prématurés (nés après < 37 semaines de gestation) devraient recevoir le VCP7 au même âge chronologique et selon le même calendrier que les nourrissons nés à terme, en même temps que les autres vaccins courants. Bien qu'on n'ait pas étudié les réponses immunitaires induites par les vaccins conjugués contre le pneumocoque chez les bébés prématurés, les données relatives à d'autres vaccins semblent indiquer que l'efficacité du vaccin sera adéquate<sup>(68)</sup>.

#### *Enfants de 24 à 59 mois à risque élevé d'infection invasive à pneumocoques*

Le VCP7 est recommandé pour tous les enfants de 24 à 59 mois qui courent un grand risque d'infection pneumococcique invasive (tableau 5). Parmi ces enfants, on compte ceux qui souffrent d'anémie falciforme ou d'autres hémoglobinopathies à hématies falciformes, d'autres types d'asplénie fonctionnelle ou anatomique et d'une infection à VIH. Bien qu'on dispose d'un minimum de données sur l'incidence, les enfants souffrant des

**Table 4. Recommended heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) schedule in previously unvaccinated healthy children – Canada**

Age at first dose	Primary series	Booster dose <sup>b</sup>
2 to 6 months of age	three doses, 8 weeks apart <sup>a</sup>	one dose at 12 to 15 months of age
7 to 11 months of age	two doses, 8 weeks apart <sup>a</sup>	one dose at 12 to 15 months of age
12 to 23 months of age	two doses, 8 weeks apart	none
≥ 24 months of age	one dose	none

<sup>a</sup> For children vaccinated at < 1 year of age, the minimum interval between doses is 4 weeks.

<sup>b</sup> Booster doses to be given at least 6 to 8 weeks after the final dose of the primary series.

**Table 5. Children at high risk for invasive pneumococcal infection – Canada**

<b>High risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sickle cell disease, congenital or acquired asplenia, or splenic dysfunction</li> <li>▪ Infection with human immunodeficiency virus</li> </ul>
<b>Presumed high risk (attack rate unknown)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Congenital immune deficiency</li> <li>▪ Diseases associated with immunosuppressive therapy or radiation therapy (including malignant neoplasms, leukemias, lymphomas, and Hodgkin's disease) and solid organ transplantation</li> <li>▪ Chronic renal insufficiency, including nephrotic syndrome</li> <li>▪ Chronic cardiac disease (particularly cyanotic congenital heart disease and cardiac failure)</li> <li>▪ Chronic pulmonary disease (excluding asthma, except those treated with high-dose oral corticosteroid therapy)</li> <li>▪ Cerebrospinal fluid leaks</li> <li>▪ Poorly controlled diabetes mellitus</li> </ul>
<b>Moderate risk</b>	<p>All children 24 to 59 months of age, especially:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Children 24 to 36 months of age</li> <li>▪ Children attending group child care</li> <li>▪ Children in aboriginal populations living in northern Canada</li> </ul>

considered to be at higher risk of IPD: conditions causing immunodepression (e.g., primary immunodeficiencies, malignancies, immunosuppressive therapy, solid organ transplant, long term systemic corticosteroids, nephrotic syndrome), and chronic medical conditions (e.g., chronic cardiac and pulmonary disease [such as bronchopulmonary dysplasia and cystic fibrosis, but excluding asthma not requiring systemic steroid therapy], poorly controlled diabetes mellitus, or cerebral spinal fluid leak).

The recommended schedule for previously unvaccinated high-risk children 24 to 59 months of age is two doses of PCV7, administered 8 weeks apart, followed by one dose of PPV23 administered > 8 weeks after the second dose of PCV7. Children who have completed the PCV7 vaccination series before they are

**Tableau 4. Calendrier recommandé pour le vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (VCP7) chez les enfants n'ayant pas déjà été vaccinés – Canada**

Âge lors de la première dose	Série primaire	Dose de rappel <sup>b</sup>
entre 2 et 6 mois	trois doses, huit semaines d'intervalle <sup>a</sup>	une dose entre l'âge de 12 et 15 mois
entre 7 et 11 mois	deux doses, huit semaines d'intervalle <sup>a</sup>	une dose entre l'âge de 12 et 15 mois
entre 12 et 23 mois	deux doses, huit semaines d'intervalle	aucune
≥ 24 mois	une dose	aucune

<sup>a</sup> Pour les enfants vaccinés avant l'âge de 1 an, l'intervalle minimal entre les doses est de 4 semaines.

<sup>b</sup> Les doses de rappel doivent être administrées au moins 6 à 8 semaines après la dernière dose de la série primaire.

**Tableau 5. Enfants à risque élevé d'infection invasive à pneumocoques – Canada**

<b>Risque élevé</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anémie falciforme, asplénie congénitale ou acquise ou dysfonctionnement de la rate</li> <li>▪ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine</li> </ul>
<b>Risque élevé présumé (taux d'attaque inconnu)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunodéficience congénitale</li> <li>▪ Maladies associées à un traitement immunosuppresseur ou à la radiothérapie (y compris les tumeurs malignes, les leucémies, les lymphomes et la maladie de Hodgkin) et la transplantation d'organes pleins</li> <li>▪ Insuffisance rénale chronique, y compris le syndrome néphrotique</li> <li>▪ Cardiopathie chronique (en particulier cardiopathie congénitale cyanogène et insuffisance cardiaque)</li> <li>▪ Pneumopathie chronique (à l'exclusion de l'asthme, sauf chez les sujets qui reçoivent de fortes doses de corticostéroïdes par voie orale)</li> <li>▪ Fuites du liquide céphalo-rachidien</li> <li>▪ Diabète sucré mal équilibré</li> </ul>
<b>Risque modéré</b>	<p>Tous les enfants de 24 à 59 mois, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ les enfants de 24 à 36 mois</li> <li>▪ les enfants qui fréquentent une garderie</li> <li>▪ les enfants autochtones qui vivent dans le nord du Canada</li> </ul>

troubles suivants sont également considérés comme à risque plus élevé d'IIP : troubles entraînant une immunodépression (p. ex., immunodéficiences primaires, affections malignes, traitement immunosuppresseur, transplantation d'un organe plein, traitement prolongé aux corticostéroïdes généraux, syndrome néphrotique) et maladies chroniques (p. ex., maladies cardiaques et pulmonaires chroniques [telles que la dysplasie bronchopulmonaire et la fibrose kystique du pancréas, mais à l'exclusion des cas d'asthme qui ne requièrent pas de traitement aux stéroïdes généraux], le diabète sucré mal équilibré, ou une fuite du liquide céphalo-rachidien).

Voici le calendrier recommandé pour les enfants à risque élevé âgés de 24 à 59 mois qui n'ont pas déjà reçu le vaccin : deux doses du VCP7 administrées à 8 semaines d'intervalle, suivies par une dose de VPP23 donnée > 8 semaines après la deuxième dose de VCP7. Les enfants qui ont reçu la série complète de VCP7 avant l'âge de 2 ans et qui appartiennent aux



2 years of age, and who are among risk groups for which PPV23 is already recommended, should receive one dose of PPV23 at 2 years of age (> 8 weeks after the last dose of PCV7). Children aged 24 to 59 months at high risk who have already received PPV23 but not PCV7, should be vaccinated with two doses of PCV7 administered > 8 weeks apart. Vaccination with PCV7 should be initiated > 8 weeks after vaccination with PPV23. One revaccination should be considered 3 to 5 years after the first dose for children: a) that are immunocompromised, have SCD, or suffer from functional or anatomic asplenia; and who are b) < 10 years of age at the time of the first PPV23 vaccination. Immunization with PCV7 or PPV23 vaccine should be performed at least 2 weeks before elective splenectomy or the initiation of immuno-suppressive therapy.

Children with HIV infection should be vaccinated early in the course of illness where possible, to better enable an adequate immune response prior to the onset of immune suppression.

Immunogenicity and safety studies have been conducted using PCV7 among children with SCD<sup>(86,88)</sup> and a pentavalent conjugate vaccine among children with HIV infection<sup>(90,91)</sup>. The efficacy and immunogenicity of PCV7 among children with chronic disease, or who are immunocompromised, has not been evaluated; but, effectiveness is anticipated on the basis of studies conducted in other groups. The recommendation for two PCV7 doses is based on results of an immunogenicity study conducted among SCD patients. The study reported that after one dose of PCV7 the antibody response to serotype 6B was not statistically significant; however, it increased to a statistically significant level after a second dose of PCV7<sup>(86)</sup>.

There are minimal safety and immunogenicity data regarding the use of PCV7 and PPV23 vaccine in combination, but persons at high risk of invasive pneumococcal disease could potentially benefit from such regimens. Conjugate vaccines may induce improvement of antibody levels and immunologic memory, as well as reduce carriage of vaccine serotypes; whereas, PPV23 is immunogenic and moderately efficacious in persons > 2 years of age and offers better serotype coverage. Limited data suggest that PCV7 vaccinees show a boosting response to several serotypes when subsequently vaccinated with PPV23. The safety, immunogenicity, and efficacy of sequential administration of PPV23 followed by PCV7, and revaccination with PPV23 after immunization with PCV7 needs further study.

Children with SCD and functional or anatomic asplenia should be given penicillin prophylaxis until they are at least 5 years of age, regardless of vaccination with PCV7. Protective efficacy of PCV7 for children with SCD has not been studied, and the vaccine does not protect against all serotypes causing disease. Penicillin prophylaxis, however, substantially reduces the risk of invasive pneumococcal infections among SCD patients<sup>(108)</sup>. Oral penicillin V potassium should begin as soon as the diagnosis is made, at a dosage of 125 mg twice a day until 3 years of age, and 250 mg twice a day after 3 years of age. Amoxicillin, bacampicillin or pivampicillin are acceptable alternatives. For children < 6 months of age with congenital asplenia, *Escherichia coli* is a concern; therefore, trimethoprim/sulfamethoxazole (5 mg TMP/25 mg SMX/kg once a day) is the preferred agent. The duration of prophylaxis is controversial. Most infectious disease experts agree

groupes à risque pour lesquels le VPP23 est déjà recommandé devraient recevoir une dose de VPP23 à l'âge de 2 ans (> 8 semaines après la dernière dose de VCP7). Les enfants à risque élevé âgés de 24 à 59 mois à qui l'on a déjà administré le VPP23 mais non le VCP7 devraient recevoir deux doses de VCP7 à > 8 semaines d'intervalle. La première dose de VCP7 devrait être donnée > 8 semaines après le VPP23. On devrait envisager une revaccination 3 à 5 ans après la première dose dans le cas des enfants : a) qui sont immunodéprimés, sont atteints d'anémie falciforme ou souffrent d'asplénie fonctionnelle ou anatomique; et qui b) ont < 10 ans au moment du premier vaccin VPP23. Après une splénectomie élective ou la mise en route d'un traitement immunosuppresseur, il faudrait attendre au moins 2 semaines avant d'administrer le VCP7 ou le VPP23.

Dans la mesure du possible, les enfants infectés par le VIH devraient être vaccinés en début d'évolution de la maladie afin de pouvoir produire une réponse immunitaire adéquate avant le début de l'immunodépression.

Des études d'immunogénicité et d'innocuité ont été effectuées chez des enfants atteints d'anémie falciforme<sup>(86,88)</sup> qui ont reçu le VCP7 et chez des enfants souffrant d'une infection à VIH à qui on a administré un vaccin conjugué pentavalent<sup>(90,91)</sup>. L'efficacité et l'immunogénicité du VCP7 chez les enfants souffrant d'une maladie chronique ou immunodéprimés n'ont pas été évaluées, mais on pense que le vaccin est efficace d'après des études effectuées dans d'autres groupes. L'administration de deux doses de VCP7 a été recommandée à la lumière des résultats d'une étude d'immunogénicité menée chez des patients atteints d'anémie falciforme. Dans cette étude, après une dose de VCP7, la réponse immunitaire au sérotype 6B n'était pas statistiquement significative, mais elle a atteint un niveau significatif après une seconde dose<sup>(86)</sup>.

Il existe peu de données sur l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins VCP7 et VPP23 administrés en association, mais il reste que les personnes à risque élevé d'infection pneumococcique invasive pourraient peut-être bénéficier de tels schémas. Les vaccins conjugués peuvent améliorer les titres d'anticorps et la mémoire immunologique tout en réduisant le portage des sérotypes vaccinaux, alors que le VPP23 est immunogène et modérément efficace chez les personnes de > 2 ans et protège contre un plus grand nombre de sérotypes. Selon les quelques données disponibles, les personnes qui ont reçu le VCP7 présentent une réponse anamnétique à plusieurs sérotypes après l'administration subséquente du VPP23. Il convient d'étudier plus à fond l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité de l'administration séquentielle du VPP23 et du VCP7, ainsi que de la revaccination au moyen du VPP23 après l'administration du VCP7.

Les enfants atteints d'anémie falciforme ou d'une asplénie fonctionnelle ou anatomique devraient recevoir un traitement prophylactique à la pénicilline jusqu'à l'âge d'au moins 5 ans, peu importe qu'on leur administre ou non le VCP7. Le pouvoir protecteur du VCP7 chez les enfants atteints d'anémie falciforme n'a pas été étudié, et le vaccin ne protège pas contre tous les sérotypes responsables de la maladie. Une prophylaxie à la pénicilline réduit cependant de façon importante le risque d'infections invasives à pneumocoque chez ces patients<sup>(108)</sup>. Le traitement oral à la pénicilline V potassique devrait être mis en route dès l'établissement du diagnostic, à raison de 125 mg deux fois par jour jusqu'à l'âge de 3 ans, et de 250 mg deux fois par jour après l'âge de 3 ans. L'amoxicilline, la bacampicilline ou la pivampicilline sont des médicaments de rechange acceptables. Dans le cas des enfants de < 6 mois souffrant d'asplénie congénitale, la menace d'infection à *Escherichia coli* n'est pas à négliger; le triméthoprime/sulfaméthoxazole (5 mg TMP/25 mg SMX/kg une fois par jour) est l'agent

that children diagnosed with SCD or who become asplenic at  $\leq 5$  years of age should continue penicillin prophylaxis until 5 years of age. In children who become asplenic at  $> 5$  years of age, prophylactic antibiotics should be given for at least 1 year after splenectomy. Some experts recommend continued prophylaxis throughout childhood and into adulthood, regardless of when the child is diagnosed with the condition<sup>(109)</sup>.

#### *Aboriginal children from northern communities 24 to 59 months of age*

PCV7 should be considered for aboriginal children 24 to 59 months of age living in remote northern communities in Canada. Preliminary data suggest that aboriginals from northern communities (including Nunavut; the Northwest Territories; the Yukon Territory; north coastal Labrador, Nunavik and the Cree Council of James Bay in northern Quebec) have a moderate risk of invasive pneumococcal disease and have a higher risk as compared to non-aboriginals.

There is no specific PCV7 data on Canadian aboriginal populations; however, it was demonstrated that a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine was immunogenic among Apache, Navajo, and Alaska Native children<sup>(99)</sup>. A combined PCV7 and PPV23 regime has been suggested for Alaska Native and American Indian children because in these populations  $> 50\%$  of invasive serotypes do not match PCV7 serotypes<sup>(12)</sup>. Further epidemiologic data is required in Canadian aboriginal populations, but preliminary data from northern communities suggest a sub-optimal match of invasive isolates to PCV7 serotypes. For aboriginal children from these populations, a subsequent dose of PPV23 given no earlier than 8 weeks after the last dose of PCV7 may be considered to provide broadened serotype coverage.

#### *Healthy children 24 to 59 months of age*

PCV7 should be considered for healthy children 24 to 59 months of age, especially children 24 to 35 months of age and those who attend group child care ( $> 4$  hours/week with at least two unrelated children). This recommendation is made on the basis of the moderate risk for IPD among this age group.

PCV7 is safe and immunogenic for healthy children of this age group. Although efficacy data is unavailable, data for children  $\leq 23$  months of age are probably relevant. Conjugate pneumococcal vaccines are immunogenic in children  $\geq 2$  years of age with recurrent otitis media<sup>(97,98)</sup>.

If pneumococcal vaccine is to be used among healthy children 24 to 59 months of age, NACI recommends that PCV7 be used. PPV23 is licensed for use among children  $\geq 2$  years of age that are at high risk for IPD. A single dose of PPV23 vaccine may provide modest (67%) protection and has a wide spectrum of serotype coverage<sup>(36)</sup>. However, the conjugate vaccine has advantages over PPV23, which include induction of immune system memory (possibly resulting in longer duration of protection), reduction in carriage, probable higher efficacy against the the most frequent

de choix. On ne s'entend pas sur la durée de la prophylaxie. La plupart des experts en maladies infectieuses conviennent que les enfants dont l'anémie falciforme est diagnostiquée ou qui deviennent aspléniques à l'âge de  $\leq 5$  ans devraient poursuivre le traitement prophylactique à la pénicilline jusqu'à l'âge de 5 ans. Les antibiotiques devraient être administrés à des fins prophylactiques pendant au moins 1 an après une splénectomie chez les enfants de  $> 5$  ans. Certains experts recommandent de poursuivre la prophylaxie pendant toute l'enfance et à l'âge adulte, peu importe l'âge auquel la maladie est diagnostiquée chez l'enfant<sup>(109)</sup>.

#### *Enfants autochtones des communautés nordiques âgés de 24 à 59 mois*

Il faut envisager d'administrer le VCP7 aux enfants autochtones âgés de 24 à 59 mois qui vivent dans des communautés éloignées du nord du Canada. Selon des données préliminaires, les Autochtones des communautés nordiques (y compris le Nunavut, les Territoires du Nord-Ouest, le Yukon, les communautés de la côte nord du Labrador, le Nunavik et le Conseil Cri de la Baie James dans le nord du Québec) courent un risque modéré d'infection invasive à pneumocoques, et leur risque est plus élevé que celui des non-Autochtones.

On ne possède pas de données spécifiques sur le VCP7 chez les populations autochtones du Canada; il a cependant été établi qu'un vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque était immunogène chez les Apaches, les Navajos et les enfants autochtones d'Alaska<sup>(99)</sup>. Un schéma associant VCP7 et VPP23 a été proposé pour les enfants autochtones d'Alaska et amérindiens parce que dans ces populations,  $> 50\%$  des sérotypes responsables d'infections invasives ne correspondent pas aux sérotypes inclus dans le VCP7<sup>(12)</sup>. D'autres données épidémiologiques doivent être recueillies dans les populations autochtones canadiennes, mais des données préliminaires provenant des communautés du Nord semblent indiquer que le degré de concordance entre les isolats responsables d'infections invasives et les sérotypes inclus dans le VCP7 n'est pas optimal. Pour s'assurer que les enfants autochtones de ces populations sont protégés contre un plus grand nombre de sérotypes, on peut envisager d'administrer une dose subséquente de VPP23 au moins 8 semaines après la dernière dose de VCP7.

#### *Enfants en santé âgés de 24 à 59 mois*

Il faut songer à administrer le VCP7 aux enfants en santé âgés de 24 à 59 mois, en particulier les enfants âgés de 24 à 35 mois et ceux qui fréquentent une garderie ( $> 4$  heures/semaine avec au moins deux enfants sans lien de parenté). Cette recommandation repose sur l'existence d'un risque modéré d'IIP dans ce groupe d'âge.

Le VCP7 est sûr et immunogène chez les enfants bien portants de ce groupe d'âge. Bien qu'on ne dispose pas de données sur l'efficacité de ce vaccin, les données sur les enfants de  $\leq 23$  mois sont probablement pertinentes. Les vaccins conjugués contre le pneumocoque sont immunogènes chez les enfants de  $\geq 2$  ans qui souffrent d'otites moyennes récurrentes<sup>(97,98)</sup>.

Si le vaccin antipneumococcique doit être utilisé chez des enfants en santé de 24 à 59 mois, le CCNI recommande d'avoir recours au VCP7. Le VPP23 est homologué pour une utilisation chez les enfants de  $\geq 2$  ans qui courent un risque élevé d'IIP. Une seule dose de VPP23 peut conférer une protection modeste (67 %) contre une vaste gamme de sérotypes<sup>(36)</sup>. Le vaccin conjugué comporte cependant quelques avantages par rapport au VPP23 : il induit une mémoire immunologique (assurant peut-être une protection de plus longue durée), il réduit le taux de portage, il est probablement plus efficace contre les sérotypes à l'origine d'infections invasives les plus

serotypes that cause invasive disease, and probable effectiveness against non-invasive syndromes (e.g., non-bacteremic pneumonia and AOM). PPV23 vaccine is not recommended for the prevention of AOM given the lack of efficacy data.

#### *Children ≥ 5 years of age at high risk of invasive pneumococcal disease*

Children ≥ 5 years of age with high-risk conditions who have not previously received pneumococcal vaccines should be vaccinated with PPV23 as per previous NACI recommendations<sup>(68)</sup>. PCV7 is not contraindicated in children ≥ 5 years of age with high-risk conditions. When circumstances permit, the conjugate vaccine may be given as the initial dose followed by the polysaccharide vaccine to provide additional serotype coverage and as a booster. If both PCV7 and PPV23 are used, the administration of each should be separated by at least 8 weeks. One revaccination should be considered 3 to 5 years after the first dose for children: a) that are immunocompromised, have SCD, or suffer from functional or anatomic asplenia; and who are also b) < 10 years of age at the time of the first PPV23 vaccination.

Further data are required regarding efficacy of PCV7 among children ≥ 5 years of age and adults. Limited studies amongst high-risk groups showed that PCV7 is safe and immunogenic among persons 4 to 30 years of age with SCD<sup>(86)</sup>, and a pentavalent pneumococcal conjugate vaccine is immunogenic among HIV-infected children 2 to 9 years of age<sup>(90)</sup>. PCV7 has also been shown to be immunogenic among children 2 to 13 years of age with recurrent respiratory infections<sup>(96)</sup>.

Studies among healthy adults > 50 years of age<sup>(110)</sup> and among HIV-infected adults 18 to 65 years of age<sup>(111)</sup> did not demonstrate substantially greater ELISA antibody concentrations after administration of pentavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with PPV23. Also, the proportion of invasive pneumococcal isolates covered by PCV7 is only 50% to 60% among older children and adults, in contrast with 80% to 90% coverage by PPV23 among this older group. PCV7 is currently not recommended for use in adult populations and should not be used as a substitute for the PPV23 in older adult populations<sup>(68)</sup>.

#### *General recommendations for use of pneumococcal vaccines*

Children who have experienced invasive pneumococcal disease should receive all recommended doses of pneumococcal vaccine (PCV7 or PPV23) appropriate for their age and underlying condition. The recommended immunization schedule should be completed even if the series is interrupted by an episode of invasive pneumococcal disease.

#### **Contraindications**

Hypersensitivity to any component of the vaccine, including diphtheria toxoid, is a contraindication to use of this vaccine.

#### **Precautions**

Minor illnesses such as the common cold, with or without fever, are not contraindications to immunization. Moderate to severe illness, with or without fever, is a reason to defer routine immunization with most vaccines; this is to avoid superimposing adverse effects from the vaccine on the underlying illness, or mistakenly

fréquents et il est probablement efficace contre des syndromes non invasifs (p. ex., pneumonie non bactériémique et OMA). Le VPP23 n'est pas recommandé pour la prévention des OMA, faute de preuves de son efficacité.

#### *Enfants de ≥ 5 ans à risque élevé d'infection invasive à pneumocoques*

Les enfants de ≥ 5 ans qui souffrent d'affections à haut risque et qui n'ont pas déjà reçu de vaccin contre le pneumocoque devraient se faire offrir le VPP23 conformément aux recommandations antérieures du CCNI<sup>(68)</sup>. Le VCP7 n'est pas contre-indiqué chez les enfants de ≥ 5 ans souffrant d'affections à haut risque. Lorsque les circonstances le permettent, le vaccin conjugué peut être administré dans un premier temps, suivi du vaccin polysaccharidique, qui assurera une protection plus étendue et sera donné en rappel. Si l'on administre à la fois le VCP7 et le VPP23, chaque vaccin devrait être donné à au moins 8 semaines d'intervalle. On devrait envisager une revaccination 3 à 5 ans après la première dose chez les enfants : a) qui sont immunodéprimés, sont atteints d'anémie falciforme ou souffrent d'asplénie fonctionnelle ou anatomique, et qui b) ont également < 10 ans au moment du premier vaccin VPP23.

Il faut recueillir d'autres données sur l'efficacité du VCP7 chez les enfants de ≥ 5 ans et chez les adultes. Des études limitées portant sur des groupes à risque élevé ont montré que le VCP7 est sûr et immunogène chez les personnes de 4 à 30 ans atteintes d'anémie falciforme<sup>(86)</sup>, et qu'un vaccin conjugué pentavalent contre le pneumocoque est immunogène chez les enfants de 2 à 9 ans infectés par le VIH<sup>(90)</sup>. Le VCP7 induit également une réponse immunitaire chez les enfants de 2 à 13 ans qui souffrent d'infections respiratoires récurrentes<sup>(96)</sup>.

Des études portant sur des adultes en santé de > 50 ans<sup>(110)</sup> et sur des adultes âgés de 18 à 65 ans infectés par le VIH<sup>(111)</sup> n'ont pas mis en évidence que les titres d'anticorps mesurés par la méthode ELISA étaient beaucoup plus élevés après l'administration du vaccin conjugué pentavalent contre le pneumocoque qu'après le VPP23. La proportion de souches invasives incluses dans le VCP7 n'est que de 50 % à 60 % chez les enfants plus vieux et les adultes alors que le VPP23 protège contre 80 % à 90 % des souches invasives dans ce groupe plus âgé. Le VCP7 n'est pas actuellement recommandé pour les adultes et ne devrait pas être utilisé comme substitut du VPP23 dans les populations d'adultes plus âgés<sup>(68)</sup>.

#### *Recommandations générales concernant l'utilisation des vaccins contre le pneumocoque*

Les enfants qui ont souffert d'une infection invasive à pneumocoques devraient recevoir toutes les doses recommandées du vaccin antipneumococcique (VCP7 ou VPP23) prévues pour leur âge et les affections sous-jacentes dont ils sont atteints. Le calendrier de vaccination recommandé devrait être suivi jusqu'au bout même si la série vaccinale est interrompue par un épisode d'infection pneumococcique invasive.

#### **Contre-indications**

Ce vaccin est contre-indiqué chez toute personne qui présente une hypersensibilité à un composant du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique.

#### **Précautions**

Certaines maladies bénignes comme le rhume, avec ou sans fièvre, ne sont pas des contre-indications de la vaccination. Des maladies modérées à graves, avec ou sans fièvre, justifient le report de l'administration systématique de la plupart des vaccins; cette pratique vise à éviter la superposition des effets indésirables du vaccin à la maladie sous-jacente, ou à empêcher

identifying a manifestation of the underlying illness as a complication of vaccine use. The decision to delay vaccination depends on the severity and etiology of the underlying disease.

Immunization with Prevnar™ does not substitute for routine diphtheria immunization.

Prevnar™ is not contraindicated in children with impaired immune responsiveness due to immunosuppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, or other causes; however, such persons may have reduced antibody response to active immunization.

#### *Adverse reactions and safety*

PCV7 is generally well tolerated and safe when administered with other childhood vaccines. The majority of the safety experiences with PCV7 come from the California efficacy trial in which > 17,000 infants received > 55,300 doses of PCV7 (conjugated to CRM<sub>197</sub>), along with other childhood vaccines<sup>(85)</sup>. No serious side effects and, in general, only mild and transient local reactions have been reported in PCV7 recipients<sup>(75,76)</sup>. Mild injection site reactions were more frequent with PCV7 as compared to acellular pertussis vaccines (DTaP), or the control meningococcal group C conjugate vaccine (MnCC), but there was no significant difference in the rate of more severe local reactions. The incidence of PCV7 injection site reactions were: redness 10% to 14%, swelling 10% to 12%, tenderness 15% to 23%. There were no significant increases in the number or severity of local reactions with any subsequent dose in the series. Infants who received PCV7 were more likely than controls to develop fever  $\geq 38^\circ\text{C}$  ( $p < 0.04$ ) during the primary series but not after the booster dose. Among PCV7 vaccinees who received concurrent DTaP: 15% to 24% had fever  $\geq 38^\circ\text{C}$ ; 1% to 2.5% had fever  $> 39^\circ\text{C}$ ; 44% to 59% had irritability; 17% to 41% had drowsiness; 15% to 25% had restless sleep; 17% to 21% had decreased appetite; 5% to 17% had vomiting; 8% to 12% had diarrhea; and, 0.5% to 1.5% had rash or hives. In general, systemic reactions were greatest after the second or third dose<sup>(81,85)</sup>. One case of a hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) was reported in the efficacy study following PCV7 and concurrent whole-cell pertussis vaccine (DTP). Two additional cases of HHE were reported in earlier studies, and these also occurred in children who received PCV7 concurrently with DTP<sup>(75,76)</sup>. Rennels reported prolonged and unusual crying in three children who received PCV7 and DTP, compared with one child who received the control vaccine and DTP<sup>(75)</sup>.

In the California efficacy study there was no significant difference in overall number of emergency room visits, within 30 days of vaccination, by PCV7 recipients as compared to controls (1,188 vs. 1,169 visits,  $p = 0.679$ ); although, visits for breath holding was significantly more common in PCV7 recipients (no controls vs. five PCV7 recipients,  $p = 0.031$ ). Cellulitis was more common in controls (seven controls vs. one PCV7 recipient,  $p = 0.039$ ). There were no significant differences between PCV7 recipients and controls for outpatient visits for allergic reactions/hives, asthma, wheezing, shortness breath, or breath holding within

qu'on identifie par erreur une manifestation de la maladie sous-jacente comme une complication de la vaccination. La décision de retarder la vaccination dépend de la gravité et de l'étiologie de la maladie sous-jacente.

L'administration du vaccin Prevnar<sup>MC</sup> ne remplace pas la vaccination systématique contre la diphtérie.

Le vaccin Prevnar<sup>MC</sup> n'est pas contre-indiqué chez les enfants présentant un déficit immunitaire par suite d'un traitement immunosuppresseur, une anomalie génétique, une infection à VIH ou pour d'autres causes; ces personnes peuvent toutefois produire un nombre réduit d'anticorps en réponse à un agent d'immunisation active.

#### *Effets secondaires et innocuité*

Le VCP7 est généralement bien toléré et sûr lorsqu'il est administré en même temps que d'autres vaccins pour les enfants. La majorité de l'expérience acquise en matière d'innocuité dans le cas du VCP7 provient de l'essai d'efficacité en Californie, où > 17 000 nourrissons ont reçu > 55 300 doses de VCP7 (conjugué au CRM<sub>197</sub>), en même temps que d'autres vaccins pour les enfants<sup>(85)</sup>. Aucun effet secondaire grave et, en général, que des réactions locales bénignes et temporaires n'ont été signalés chez les vaccinés<sup>(75,76)</sup>. Les réactions légères au point d'injection étaient plus fréquentes après le VCP7 qu'après les vaccins acellulaires contre la coqueluche (DCaT) ou le vaccin conjugué contre le méningocoque du groupe C étudié dans le groupe témoin (MenC-conjugué), mais on n'observait aucune différence significative dans le taux de réactions locales plus sévères. L'incidence des réactions au point d'injection du VCP7 était la suivante : rougeur, 10 % à 14 %; oedème, 10 % à 12 %; sensibilité, 15 % à 23 %. Le nombre ou la gravité des réactions locales n'augmentait pas significativement à la suite de l'administration d'une dose subséquente de la série. Les nourrissons qui avaient reçu le VCP7 étaient plus nombreux que les témoins à présenter une fièvre de  $\geq 38^\circ\text{C}$  ( $p < 0,04$ ) durant la série primaire mais non après la dose de rappel. Les sujets qui ont reçu le VCP7 en même temps que le DCaT ont présenté les réactions suivantes : fièvre de  $\geq 38^\circ\text{C}$  dans 15 % à 24 % des cas; fièvre de  $> 39^\circ\text{C}$  dans 1 % à 2,5 % des cas; irritabilité dans 44 % à 59 % des cas; somnolence dans 17 % à 41 % des cas; sommeil agité dans 15 % à 25 % des cas; diminution de l'appétit dans 17 % à 21 % des cas; vomissements dans 5 % à 17 % des cas; diarrhée dans 8 % à 12 % des cas; éruptions ou urticaire dans 0,5 % à 1,5 % des cas. En règle générale, les réactions généralisées étaient les plus intenses après la deuxième ou la troisième dose<sup>(81,85)</sup>. Un cas d'épisode hypotonique-hyporéactif (EHH) a été signalé dans l'étude d'efficacité après l'administration du VCP7 en même temps que le vaccin à germes entiers contre la coqueluche (DCT). Deux autres cas d'EHH ont été rapportés dans des études antérieures, et de tels épisodes sont également survenus chez des enfants qui avaient reçu le VCP7 en même temps que le DCT<sup>(75,76)</sup>. Rennels a fait état de pleurs prolongés et inhabituels chez trois enfants qui avaient reçu le VCP7 et le DCT mais chez seulement un enfant à qui l'on avait administré le vaccin témoin et le DCT<sup>(75)</sup>.

Dans l'essai d'efficacité en Californie, on n'a observé aucune différence significative entre les sujets qui avaient reçu le VCP7 et les témoins dans le nombre général de consultations aux urgences dans les 30 jours qui ont suivi la vaccination (1 188 c. 1 169 consultations,  $p = 0,679$ ); bien que les consultations pour l'apnée fussent beaucoup plus fréquentes chez les sujets qui avaient reçu le VCP7 (aucun témoin c. cinq receveurs du VCP7,  $p = 0,031$ ). La cellulite était plus répandue chez les témoins (sept témoins c. un receveur du VCP7,  $p = 0,039$ ). Il n'y avait aucune différence significative entre les sujets qui avaient reçu le VCP7 et les témoins en ce qui concerne les consultations externes pour des réactions allergiques/urticaire,

3 days of any dose. PCV7 recipients were less likely to present to outpatient clinics with seizures (11 PCV7 recipients vs. 23 controls,  $p = 0.041$ )<sup>(85)</sup>.

PCV7 recipients were less likely than controls to be hospitalized within 60 days of a vaccine dose (3.0% vs 3.4%,  $p = 0.047$ ). In children who received concurrent DTP, hospitalizations for febrile seizures were more common in the pneumococcal vaccine group than in controls. In those who had received DTaP concomitantly, there was no such difference (four PCV7 recipients vs. five controls,  $p = 0.76$ ). There was no clustering of febrile seizures within the 3-day period after receipt of vaccine in either group of children. Elective admissions (including ventilator tube placement) occurred more commonly in the control group (116 controls vs. 87 PCV7 recipients,  $p = 0.043$ ).

There were 32 deaths observed in the California efficacy trial study population; of which, 11 occurred in PCV7 recipients (four sudden infant death syndrome [SIDS] and seven with clear alternative cause), and 21 occurred in the control group (eight SIDS, 12 with clear alternative cause and one SIDS-like death in an older child). The incidence of SIDS deaths in PCV7 vaccinees (0.2 case per 1,000 children) was actually lower than the age- and season-adjusted expected rate observed in the State of California during 1996 and 1997 (i.e., 0.5 per 1000 children)<sup>(81,85)</sup>.

### Vaccine administration

Prevnar™ is administered intramuscularly as a 0.5 mL dose, according to the manufacturer's instructions in the product monograph and the recommended schedules in Tables 4 and 6.

### Administration with other vaccines

Based on expert opinion it is recommended that, if necessary or convenient, Prevnar™ may be safely given with PENTACEL™ (Aventis Pasteur) or QUADRACEL™ (Aventis Pasteur), hepatitis B, MMR vaccines, at separate sites and with separate syringes at a single visit. Although there are no safety, immunogenicity, or efficacy data on the concurrent administration of Prevnar™ with PENTACEL™ or QUADRACEL™, there are safety data regarding the interaction of Prevnar™ with other combinations of vaccines. During clinical trials, the concurrent administration of PCV7 with DTP-HbOC or DTaP and HbOC, OPV or IPV, and hepatitis B vaccines was found to be safe and has not been found to meaningfully impair the immune response to other vaccines or PCV7<sup>(75,76,81,85)</sup>. Data on the immunogenicity of MMR and Varicella when administered concurrently with PCV7 are not available, although live vaccines given concomitantly with inactivated vaccines generally show satisfactory immune response.

### Public health issues, limitations of knowledge and areas for future studies

Close monitoring of disease trends and long-term vaccine safety will be high priorities for public health organizations and healthcare providers. Post-licensure surveillance will be necessary

l'asthme, un wheezing, l'essoufflement ou l'apnée dans les 3 jours suivant l'administration d'une des doses. Ceux qui avaient reçu le VCP7 étaient moins nombreux à se présenter à un service de consultations externes pour des convulsions (11 receveurs du VCP7 c. 23 témoins,  $p = 0,041$ )<sup>(85)</sup>.

Une moins grande proportion de personnes qui avaient reçu le VCP7 que de témoins ont été hospitalisées dans les 60 jours qui ont suivi l'administration d'une dose du vaccin (3,0 % c. 3,4 %,  $p = 0,047$ ). Chez les enfants qui ont reçu en même temps le DCT, les hospitalisations pour des convulsions fébriles étaient plus fréquentes dans le groupe ayant reçu le vaccin contre le pneumocoque que chez les témoins. On ne notait pas une telle différence parmi ceux qui avaient reçu simultanément le DCaT (quatre receveurs du VCP7 c. cinq témoins,  $p = 0,76$ ). Aucune grappe de cas de convulsions fébriles n'a été signalée dans les 3 jours suivant l'administration du vaccin dans les deux groupes d'enfants. Les hospitalisations électives (y compris pour la pose d'un drain transtympanique) étaient plus fréquentes dans le groupe témoin (116 témoins c. 87 receveurs du VCP7,  $p = 0,043$ ).

Trente-deux décès ont été enregistrés dans la population visée par l'étude d'efficacité en Californie, dont 11 chez des sujets qui avaient reçu le VCP7 (quatre cas de syndrome de mort subite du nourrisson [SMSN] et sept décès dus à d'autres causes évidentes) et 21 dans le groupe témoin (huit SMSN, 12 dus à d'autres causes évidentes et un décès dû à un trouble analogue au SMSN chez un enfant plus vieux). Le taux de mortalité par SMSN chez les sujets qui avaient reçu le VCP7 (0,2 cas pour 1 000 enfants) était en réalité plus faible que le taux prévu corrigé pour tenir compte de l'âge et de la saison qui a été enregistré dans l'État de la Californie en 1996 et 1997 (0,5 pour 1 000 enfants)<sup>(81,85)</sup>.

### Administration du vaccin

Le vaccin Prevnar<sup>MC</sup> est administré par voie intramusculaire à raison de 0,5 mL par dose, conformément aux instructions du fabricant dans la monographie du produit et aux schémas recommandés aux tableaux 4 et 6.

### Administration simultanée d'autres vaccins

D'après l'opinion d'experts, on peut administrer sans danger, pour des raisons de nécessité ou par commodité, le vaccin Prevnar<sup>MC</sup> avec PENTACEL<sup>MC</sup> (Aventis Pasteur) ou QUADRACEL<sup>MC</sup> (Aventis Pasteur), les vaccins contre l'hépatite B ou le RRO, à des sites anatomiques distincts et avec des seringues différentes lors d'une même consultation. Bien qu'il n'existe aucune donnée sur l'innocuité, l'immunogénicité ou l'efficacité de l'administration simultanée de Prevnar<sup>MC</sup> et de PENTACEL<sup>MC</sup> ou QUADRACEL<sup>MC</sup>, on dispose de données sur l'innocuité concernant l'interaction du vaccin Prevnar<sup>MC</sup> avec d'autres associations de vaccins. Durant les essais cliniques, l'administration du VCP7 avec le DCT-HbOC ou le DCaT et le HbOC, le VPTO ou le VPTI et les vaccins contre l'hépatite B s'est révélée sans danger et ne semblait pas altérer de façon significative la réponse immunitaire à d'autres vaccins ou au VCP7<sup>(75,76,81,85)</sup>. On ne possède pas de données sur l'immunogénicité du RRO et du vaccin contre la varicelle lorsqu'ils sont administrés en même temps que le VCP7, bien que l'administration simultanée de vaccins vivants et de vaccins inactivés produise en général une réponse immunitaire satisfaisante.

### Questions de santé publique, limites des connaissances et aspects à étudier dans l'avenir

Les organisations dans le domaine de la santé publique et les professionnels de la santé considéreront la surveillance étroite des tendances épidémiologiques et de l'innocuité à long terme des vaccins comme des

**Table 6. Recommendations for pneumococcal immunization with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) vaccine for children at high risk of pneumococcal disease<sup>a</sup> – Canada**

Age	Previous doses	Recommendations
≤ 23 months	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>PCV7 as per recommendations for healthy previously unvaccinated children<sup>b</sup></li> </ul>
24 to 59 months of age	four doses of PCV7	<ul style="list-style-type: none"> <li>One dose of PPV23 vaccine at 24 months of age, at least 6 to 8 weeks after last dose of PCV7</li> <li>One dose of PPV23 vaccine, 3 to 5 years after the first dose of PPV23 vaccine</li> </ul>
24 to 59 months of age	One to three doses of PCV7	<ul style="list-style-type: none"> <li>One dose of PCV7</li> <li>One dose of PPV23 vaccine, 6 to 8 weeks after the last dose of PCV7</li> <li>One dose of PPV23 vaccine, 3 to 5 years after the first dose of PPV23 vaccine</li> </ul>
24 to 59 months of age	one dose of PPV23	<ul style="list-style-type: none"> <li>Two doses of PCV7, 6 to 8 weeks apart, beginning at least 6 to 8 weeks after last dose of PPV23 vaccine</li> <li>One dose of PPV23 vaccine, 3 to 5 years after the first dose of PPV23 vaccine</li> </ul>
24 to 59 months of age	None	<ul style="list-style-type: none"> <li>Two doses of PCV7 6 to 8 weeks apart</li> <li>One dose of PPV23 vaccine, 6 to 8 weeks after the last dose of PCV7</li> <li>One dose of PPV23 vaccine, 3 to 5 years after the first dose of PPV23 vaccine</li> </ul>

<sup>a</sup> Children at high risk of pneumococcal disease as defined in Table 5.

<sup>b</sup> PCV7 vaccination schedule as per recommendations for healthy previously unvaccinated children (≤ 23 months, broken down by age groups) in Table 4.

to detect: changes in disease trends and the epidemiologic impact of PCV7; changes in serotype distribution including any increase in disease caused by serotypes not contained in PCV7; changing trends in antimicrobial resistance and antibiotic use; and, potential effects of PCV7 on carriage and herd immunity. Surveillance of vaccine coverage and close monitoring of long-term vaccine safety will be critical to monitor the impact or success of any vaccination program.

The decision to include a new vaccine in the routine immunization schedule for infants is made by provincial/territorial health authorities and a cost-effectiveness, or cost-utility, analysis is central to the decision making process. A cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination was performed in the U.S.<sup>(28)</sup>, while an economic analysis of the routine immunization of infants with PCV7 and catch-up program in Canada is ongoing. The acceptability of the vaccine by healthcare professionals and the public, and the feasibility of vaccine program delivery are factors that should also be determined prior to decisions on the introduction of a vaccine program.

**Tableau 6. Recommandations concernant l'administration du vaccin conjugué heptavalent (VCP7) ou du vaccin polysaccharidique 23-valent (VPP23) contre le pneumocoque aux enfants à risque élevé d'infection pneumococcique<sup>a</sup> – Canada**

Âge	Doses antérieures	Recommendations
≤ 23 mois	aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>le VCP7 conformément aux recommandations pour les enfants en santé non vaccinés<sup>b</sup></li> </ul>
entre 24 et 59 mois	quatre doses de VCP7	<ul style="list-style-type: none"> <li>une dose du vaccin VPP23 à l'âge de 24 mois, au moins 6 à 8 semaines après la dernière dose de VCP7</li> <li>une dose du vaccin VPP23, de 3 à 5 ans après la première dose de VPP23</li> </ul>
entre 24 et 59 mois	une à trois doses de VCP7	<ul style="list-style-type: none"> <li>une dose de VCP7</li> <li>une dose de VPP23, de 6 à 8 semaines après la dernière dose de VCP7</li> <li>une dose de VPP23, de 3 à 5 ans après la dernière dose de VPP23</li> </ul>
entre 24 et 59 mois	une dose de PPV23	<ul style="list-style-type: none"> <li>deux doses de VCP7, à un intervalle de 6 à 8 semaines, la première étant administrée au moins 6 à 8 semaines après la dernière dose de VPP23</li> <li>une dose de VPP23, de 3 à 5 ans après la première dose de VPP23</li> </ul>
entre 24 et 59 mois	aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>deux doses de VCP7, à un intervalle de 6 à 8 semaines</li> <li>une dose de VPP23, de 6 à 8 semaines après la dernière dose de VCP7</li> <li>une dose de VPP23, de 3 à 5 ans après la première dose de VPP23</li> </ul>

<sup>a</sup> Les enfants à risque élevé d'infection pneumococcique tel que défini au tableau 5.

<sup>b</sup> Calendrier d'administration du VCP7 conformément aux recommandations formulées pour les enfants en santé n'ayant pas déjà été vaccinés (≤ 23 mois, ventilé selon le groupe d'âge) au tableau 4.

questions prioritaires. Il sera nécessaire d'exercer une surveillance après l'homologation des vaccins pour détecter : les changements dans les tendances relatives à la morbidité et l'impact épidémiologique du VCP7; les changements dans la distribution des sérotypes, y compris toute augmentation de la morbidité causée par des sérotypes non contenus dans le VCP7; l'évolution des tendances relatives à la résistance aux antimicrobiens et à l'usage des antibiotiques; et les effets potentiels du VCP7 sur le portage du pneumocoque et l'immunité collective. Il sera essentiel de surveiller la couverture vaccinale et contrôler étroitement l'innocuité à long terme du vaccin pour mesurer l'impact ou le succès de tout programme de vaccination.

La décision d'inclure un nouveau vaccin dans le calendrier de vaccination systématique des nourrissons est prise par les autorités sanitaires provinciales ou territoriales et repose sur une analyse coût-efficacité ou coût-utilité. Une analyse coût-efficacité de la vaccination contre le pneumocoque a été effectuée aux É.-U.<sup>(28)</sup>, alors qu'une analyse économique de la vaccination systématique des nourrissons au moyen du VCP7 et du programme de rattrapage est en cours au Canada. Avant de décider de mettre en place un programme de vaccination, il faut également déterminer si le vaccin est accepté par les professionnels de la santé et la population et étudier la faisabilité de la mise en oeuvre du programme de vaccination.

**Table 7. Level of evidence, and strength of recommendation, for the use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) among previously unvaccinated children – Canada**

**Tableau 7. Qualité des preuves et force de la recommandation, en ce qui concerne le vaccin conjugué heptavalent contre le pneumocoque (VCP7) chez les enfants n'ayant pas déjà reçu le vaccin – Canada**

Population	Age at vaccination	Evidence	Strength of recommendation
Population	Âge au moment de la vaccination	Preuve	Force de la recommandation
Healthy	2 to 23 months of age	I / II-2	A
En santé	entre 2 et 23 mois	I / II-2	A
Children with sickle cell disease, asplenia, HIV infection	2 to 59 months of age	II-2	B
Enfants atteints d'anémie falciforme, d'asplénie, d'une infection à VIH	entre 2 et 59 mois	II-2	B
Children who are immunocompromised, have chronic illnesses	2 to 59 months of age	III	B
Enfants immunodéprimés, souffrant d'une maladie chronique	entre 2 et 59 mois	III	B
Persons with high-risk conditions	≥ 5 years of age	II-2	C
Personnes souffrant d'une affection à haut risque	≥ 5 ans	II-2	C
Healthy, aboriginals, children with recurrent AOM, day care attendees	24 to 59 months of age	II-2	C
Enfants en santé, autochtones, qui souffrent d'OMA récurrentes, ou qui fréquentent une garderie	entre 24 et 59 mois	II-2	C
Healthy	≥ 5 years of age	III	D
En santé	≥ 5 ans	III	D

Levels of evidence<sup>a</sup>

- I Evidence obtained from at least one properly randomized, controlled trial.
- II-1 Evidence obtained from well-designed, controlled trials without randomization.
- II-2 Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from >1 centre or research group (including immunogenicity studies).
- II-3 Evidence obtained from multiple time series with or without intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments, such as the results of the introduction of penicillin treatment in the 1940s, could be regarded as this type of evidence.
- III Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Strength of Recommendations

- A Good evidence to include
- B Fair evidence to include
- C Insufficient evidence to include or exclude
- D Fair evidence to exclude
- E Good evidence to exclude

<sup>a</sup> The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. 1994 update ed. Ottawa, Ont.: Minister of Supply and Services Canada, 1994. (Cat. No. H21-117/1994E.)

Qualité des preuves<sup>a</sup>

- I Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
- II-1 Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.
- II-2 Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans > 1 centre ou par plus d'un groupe de recherche (y compris les études d'immunogénicité).
- II-3 Résultats obtenus à partir de plusieurs séries chronologiques, avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non contrôlées, tels que les résultats de l'introduction du traitement à la pénicilline dans les années 40, pourraient figurer dans cette catégorie.
- III Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

Force des recommandations

- A Preuves suffisantes pour inclure
- B Preuves acceptables pour inclure
- C Preuves insuffisantes pour inclure ou exclure
- D Preuves acceptables pour exclure
- E Preuves suffisantes pour exclure

<sup>a</sup> Le Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique, *Le guide canadien de médecine clinique préventive*, 1994, éd. mise à jour, Ottawa (Ont.), Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1994 (n° de cat. H21-117/1994F).

To determine the most effective use of PCV7, further studies are required that include the following:

- the optimal infant schedule, including evaluations of the effectiveness of fewer doses;
- the safety and immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines given concurrently with PENTACEL™ or QUADRACEL™, the combination vaccines commonly used in Canada;
- the safety and effectiveness of new combination vaccines that include PCV7, and other routine vaccines for children in order to improve program delivery and increase acceptability;
- the optimal schedule among persons > 2 years of age at high risk for invasive disease and the benefits of combining pneumococcal conjugate vaccine and PPV23;
- the safety, immunogenicity, efficacy, and potential role of pneumococcal conjugate vaccines, alone or in combination with PPV23, among adults at high risk for pneumococcal infection;
- the duration of protection conferred by PCV7 and the potential need for revaccination with PCV7, or PPV23, after primary vaccination;
- the identification and definition of the immune system markers that correlate most with clinical protection, in order to facilitate evaluation and licensure of new vaccines against pneumococcal infection;
- the development of new pneumococcal vaccine technologies (e.g., using conserved pneumococcal proteins as antigens), and novel routes of vaccine delivery including intranasal and oral routes.

### Acknowledgements

NACI gratefully acknowledges assistance in the preparation of this statement from: Dr. A. Bell, State of Alaska Health Department, Anchorage; Dr. P. De Wals, Université de Sherbrooke, Sherbrooke; Dr. L. Jetté, Laboratoire de santé publique du Québec, Ste-Anne-de-Bellevue; Dr. J. Kellner, Alberta Children's Hospital, Calgary; Dr. A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto; Dr. G. Petit, MSc Candidate, Université de Sherbrooke, Sherbrooke; Dr. D. Scheifele, University of British Columbia, Vancouver; M. Lovgren, National Centre for Streptococcus, Edmonton.

### References

1. Kertesz DA, Di Fabio JL, Cunto Brandileone MC et al. *Invasive Streptococcus pneumoniae infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study*. Clin Infect Dis 1998;26:1355-61.
2. Jetté LP. *Laboratoire de santé publique du Québec. Programme de surveillance du pneumocoque - rapport annuel 1999*. URL: <<http://www.lspq.org/vig/pneu99.htm>>. Date of access: Sept. 2001.
3. Chawla R, Kellner JD, Semeniuk H et al. *Population-based surveillance of Streptococcus pneumoniae infections in Calgary, Canada: influence of patient age and source of isolate on antibiotic susceptibility*. In: *Proceedings of the 40th Interscience Conference*

D'autres études s'imposent pour déterminer la façon la plus efficace d'utiliser le VCP7, notamment les études suivantes :

- le calendrier optimal pour les nourrissons, y compris des évaluations de l'efficacité d'un nombre réduit de doses;
- l'innocuité et l'immunogénicité des vaccins conjugués contre le pneumocoque administrés en même temps que PENTACEL<sup>MC</sup> ou QUADRACEL<sup>MC</sup>, les associations de vaccins les plus souvent employées au Canada;
- l'innocuité et l'efficacité de nouvelles associations de vaccins qui incluent le VCP7 ainsi que d'autres vaccins administrés systématiquement aux enfants afin d'améliorer la mise en oeuvre des programmes et l'acceptation des vaccins;
- le calendrier optimal chez les sujets de > 2 ans qui courent un grand risque de maladie invasive et les avantages de combiner le vaccin conjugué contre le pneumocoque et le VPP23;
- l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité et le rôle potentiel du vaccin conjugué contre le pneumocoque, administré seul ou en association avec le VPP23, chez les adultes à haut risque d'infection pneumococcique;
- la durée de la protection conférée par le VCP7 et la nécessité de revacciner éventuellement les sujets au moyen du VCP7 ou du VPP23 après la primovaccination;
- l'identification et la définition des marqueurs du système immunitaire qui sont le plus étroitement associés à une protection clinique, afin de faciliter l'évaluation et l'homologation de nouveaux vaccins contre l'infection pneumococcique;
- la mise au point de nouvelles techniques de production de vaccins contre le pneumocoque (p. ex., l'utilisation de protéines de pneumocoque conservées comme antigènes) et de nouvelles voies d'administration, notamment les voies intranasale et orale.

### Remerciements

Le CCNI tient à remercier les personnes suivantes de leur aide pour la préparation de cette déclaration : D<sup>re</sup> A. Bell, State of Alaska Health Department, Anchorage; D<sup>r</sup> P. De Wals, Université de Sherbrooke, Sherbrooke; D<sup>re</sup> L. Jetté, Laboratoire de santé publique du Québec, Ste-Anne-de-Bellevue; D<sup>r</sup> J. Kellner, Alberta Children's Hospital, Calgary; D<sup>re</sup> A. McGeer, Mt. Sinai Hospital, Toronto; D<sup>r</sup> G. Petit, candidat à la maîtrise, Université de Sherbrooke, Sherbrooke; D<sup>r</sup> D. Scheifele, University of British Columbia, Vancouver; M. Lovgren, Centre national pour le streptocoque, Edmonton.

### Références

1. Kertesz DA, Di Fabio JL, Cunto Brandileone MC et coll. *Invasive Streptococcus pneumoniae infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization Surveillance Study*. Clin Infect Dis 1998;26:1355-61.
2. Jetté LP. *Laboratoire de santé publique du Québec. Programme de surveillance du pneumocoque - rapport annuel 1999*. URL: <<http://www.lspq.org/vig/pneu99.htm>>. Date d'accès : sept. 2001.
3. Chawla R, Kellner JD, Semeniuk H et coll. *Population-based surveillance of Streptococcus pneumoniae infections in Calgary, Canada: influence of patient age and source of isolate on antibiotic susceptibility*. Dans : *Proceedings of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemo-*



- on *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario: American Society for Microbiology, 2000: Presentation 1807.
4. Green K, Landry L, Goldenberg E et al. *Effectiveness of a pneumococcal vaccination program in preventing invasive pneumococcal disease*. In: *Programs and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco, California: American Society for Microbiology, 1999: Abstract No. 633.
  5. Bjornson G, Scheifele D, Binder F et al. *Population-based incidence rate of invasive pneumococcal infection in children: Vancouver, 1994-1998*. *CCDR* 2000;26:149-51.
  6. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et al. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies*. *Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT)*. *Clin Infect Dis* 2000;31:58-64.
  7. Eskola J, Takala AK, Kela E et al. *Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland*. *JAMA* 1992;268:3323-27.
  8. Ekdahl K, Martensson A, Kamme C. *Bacteraemic pneumococcal infections in Southern Sweden 1981-96: trends in incidence, mortality, age-distribution, serogroups and penicillin-resistance*. *Scand J Infect Dis* 1998;30:257-62.
  9. Laurichesse H, Grimaud O, Waight P et al. *Pneumococcal bacteraemia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995*. *Commun Dis Public Health* 1998;1:22-7.
  10. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM et al. *Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial*. *J Infect Dis* 1996;174:752-59.
  11. CDC. *Active Bacterial Core Surveillance Report/Emerging Infections Program Network: Streptococcus pneumoniae, 2001*. URL: <<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm>>. Date of access: Sept. 2001.
  12. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR* 2000;49:1-35.
  13. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et al. *Bacterial meningitis in the United States in 1995*. *Active Surveillance Team*. *N Engl J Med* 1997;337:970-76.
  14. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R et al. *Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia*. *J Pediatr* 1994;124:504-12.
  15. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H et al. *Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland*. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
  16. McIntyre PB, Berkey CS, King SM et al. *Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988*. *JAMA* 1997;278:925-31.
  17. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR et al. *Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children*. *N Engl J Med* 1990;323:1651-57.
4. Green K, Landry L, Goldenberg E et coll. *Effectiveness of a pneumococcal vaccination program in preventing invasive pneumococcal disease*. Dans : *Programs and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. San Francisco (Californie) : American Society for Microbiology, 1999 : Abstrait n° 633.
  5. Bjornson G, Scheifele D, Binder F et coll. *Taux d'incidence des infections invasives à pneumocoques chez les enfants : Vancouver, 1994-1998*. *RMTC* 2000;26:149-51.
  6. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et coll. *Invasive pneumococcal infections in Canadian children, 1991-1998: implications for new vaccination strategies*. *Canadian Paediatric Society/Laboratory Centre for Disease Control Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT)*. *Clin Infect Dis* 2000;31:58-64.
  7. Eskola J, Takala AK, Kela E et coll. *Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children in Finland*. *JAMA* 1992;268:3323-27.
  8. Ekdahl K, Martensson A, Kamme C. *Bacteraemic pneumococcal infections in Southern Sweden 1981-96: trends in incidence, mortality, age-distribution, serogroups and penicillin-resistance*. *Scand J Infect Dis* 1998;30:257-62.
  9. Laurichesse H, Grimaud O, Waight P et coll. *Pneumococcal bacteraemia and meningitis in England and Wales, 1993 to 1995*. *Commun Dis Public Health* 1998;1:22-7.
  10. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM et coll. *Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial*. *J Infect Dis* 1996;174:752-59.
  11. CDC. *Active Bacterial Core Surveillance Report/Emerging Infections Program Network: Streptococcus pneumoniae, 2001*. URL : <<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports.htm>>. Date d'accès : sept. 2001.
  12. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR* 2000;49:1-35.
  13. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD et coll. *Bacterial meningitis in the United States in 1995*. *Active Surveillance Team*. *N Engl J Med* 1997;337:970-76.
  14. Fleisher GR, Rosenberg N, Vinci R et coll. *Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia*. *J Pediatr* 1994;124:504-12.
  15. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H et coll. *Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland*. *Am J Epidemiol* 1993;137:977-88.
  16. McIntyre PB, Berkey CS, King SM et coll. *Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988*. *JAMA* 1997;278:925-31.
  17. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR et coll. *Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children*. *N Engl J Med* 1990;323:1651-57.

18. Kallio MJ, Kilpi T, Anttila M et al. *The effect of a recent previous visit to a physician on outcome after childhood bacterial meningitis.* JAMA 1994;272:787-91.
  19. Turner RB, Lande AE, Chase P et al. *Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations.* J Pediatr 1987;111:194-200.
  20. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C et al. *Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:986-91.
  21. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS et al. *Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug-resistant **Streptococcus pneumoniae** Therapeutic Working Group.* Pediatr Infect Dis J 1999;18:1-9.
  22. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. *Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media.* N Engl J Med 1999;340:260-64.
  23. Block SL. *Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 1997;16:449-56.
  24. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. *Ten-year review of otitis media pathogens.* Pediatr Infect Dis J 1992;11:S7-11.
  25. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J et al. *Acute otitis media in children with bronchiolitis.* Pediatrics 1998;101:617-19.
  26. Teele DW, Klein JO, Rosner B. *Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study.* J Infect Dis 1989;160:83-94.
  27. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD et al. *Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections.* Clin Infect Dis 1999;29:155-60.
  28. Lieu TA, Ray GT, Black SB et al. *Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children.* JAMA 2000;283:1460-8.
  29. Pastor P, Medley F, Murphy TV. *Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995.* Clin Infect Dis 1998;26:590-95.
  30. Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. *Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease.* Am J Dis Child 1977;131:784-87.
  31. Overturf GD. *Infections and immunizations of children with sickle cell disease.* Adv Pediatr Infect Dis 1999;14:191-218.
  32. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. *Infection caused by **Streptococcus pneumoniae** in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination.* Clin Infect Dis 1992;14:1124-36.
  33. Topley JM, Cupidore L, Vaidya S et al. *Pneumococcal and other infections in children with sickle-cell hemoglobin C (SC) disease.* J Pediatr 1982;101:176-79.
  34. Lane PA, Rogers ZR, Woods GM et al. *Fatal pneumococcal septicemia in hemoglobin SC disease.* J Pediatr 1994;124:859-62.
  35. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI et al. *Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis.* J Pediatr 1996;129:828-35.
18. Kallio MJ, Kilpi T, Anttila M et coll. *The effect of a recent previous visit to a physician on outcome after childhood bacterial meningitis.* JAMA 1994;272:787-91.
  19. Turner RB, Lande AE, Chase P et coll. *Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations.* J Pediatr 1987;111:194-200.
  20. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C et coll. *Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study.* Pediatr Infect Dis J 1998;17:986-91.
  21. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS et coll. *Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug-resistant **Streptococcus pneumoniae** Therapeutic Working Group.* Pediatr Infect Dis J 1999;18:1-9.
  22. Heikkinen T, Thint M, Chonmaitree T. *Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media.* N Engl J Med 1999;340:260-64.
  23. Block SL. *Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media.* Pediatr Infect Dis J 1997;16:449-56.
  24. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. *Ten-year review of otitis media pathogens.* Pediatr Infect Dis J 1992;11:S7-11.
  25. Andrade MA, Hoberman A, Glustein J et coll. *Acute otitis media in children with bronchiolitis.* Pediatrics 1998;101:617-19.
  26. Teele DW, Klein JO, Rosner B. *Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study.* J Infect Dis 1989;160:83-94.
  27. Wang EE, Einarson TR, Kellner JD et coll. *Antibiotic prescribing for Canadian preschool children: evidence of overprescribing for viral respiratory infections.* Clin Infect Dis 1999;29:155-60.
  28. Lieu TA, Ray GT, Black SB et coll. *Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children.* JAMA 2000;283:1460-8.
  29. Pastor P, Medley F, Murphy TV. *Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: results from population-based surveillance in 1995.* Clin Infect Dis 1998;26:590-95.
  30. Overturf GD, Powars D, Baraff LJ. *Bacterial meningitis and septicemia in sickle cell disease.* Am J Dis Child 1977;131:784-87.
  31. Overturf GD. *Infections and immunizations of children with sickle cell disease.* Adv Pediatr Infect Dis 1999;14:191-218.
  32. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. *Infection caused by **Streptococcus pneumoniae** in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination.* Clin Infect Dis 1992;14:1124-36.
  33. Topley JM, Cupidore L, Vaidya S et coll. *Pneumococcal and other infections in children with sickle-cell hemoglobin C (SC) disease.* J Pediatr 1982;101:176-79.
  34. Lane PA, Rogers ZR, Woods GM et coll. *Fatal pneumococcal septicemia in hemoglobin SC disease.* J Pediatr 1994;124:859-62.
  35. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI et coll. *Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis.* J Pediatr 1996;129:828-35.

36. Fiore AE, Levine OS, Elliott JA et al. *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease.* *Emerg Infect Dis* 1999;5:828-31.
37. Frankel RE, Virata M, Hardalo C et al. *Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection.* *Clin Infect Dis* 1996;23:577-84.
38. Moore D, Nelson M, Henderson D. *Pneumococcal vaccination and HIV infection.* *Int J STD AIDS* 1998;9:1-7.
39. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L et al. *Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California.* *Ann Intern Med* 2000;132:182-90.
40. Farley JJ, King JC, Jr., Nair P et al. *Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection.* *J Pediatr* 1994;124:853-58.
41. Andiman WA, Mezger J, Shapiro E. *Invasive bacterial infections in children born to women infected with human immunodeficiency virus type 1.* *J Pediatr* 1994;124:846-52.
42. Mao C, Harper M, McIntosh K et al. *Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children.* *J Infect Dis* 1996;173:870-76.
43. Levine OS, Farley M, Harrison LH et al. *Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America.* *Pediatrics* 1999;103:E28.
44. Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ et al. *Risk factors for invasive disease caused by **Streptococcus pneumoniae** among Alaska native children younger than two years of age.* *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:123-28.
45. Takala AK, Jero J, Kela E et al. *Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland.* *JAMA* 1995;273:859-64.
46. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. *A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media.* *Clin Infect Dis* 1996;22:1079-83.
47. Nafstad P, Hagen JA, Oie L et al. *Day care centers and respiratory health.* *Pediatrics* 1999;103:753-58.
48. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK et al. *Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life.* *Pediatrics* 1997;99:318-33.
49. *National Centre for Streptococcus - Annual Reports.* URL : <<http://bugs.uah.ualberta.ca/vlab/ncs/ncs.htm>>. Date of access: Sept. 2001.
50. Lovgren M, Spika JS, Talbot JA. *Invasive **Streptococcus pneumoniae** infections: serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995.* *CMAJ* 1998;158:327-31.
51. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB et al. *Serotype distribution of **Streptococcus pneumoniae** infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine.* *J Infect Dis* 1995;171:885-89.
52. Finland M, Barnes MW. *Changes in occurrence of capsular serotypes of **Streptococcus pneumoniae** at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974.* *J Clin Microbiol* 1977;5:154-66.
36. Fiore AE, Levine OS, Elliott JA et coll. *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine for preschool-age children with chronic disease.* *Emerg Infect Dis* 1999;5:828-31.
37. Frankel RE, Virata M, Hardalo C et coll. *Invasive pneumococcal disease: clinical features, serotypes, and antimicrobial resistance patterns in cases involving patients with and without human immunodeficiency virus infection.* *Clin Infect Dis* 1996;23:577-84.
38. Moore D, Nelson M, Henderson D. *Pneumococcal vaccination and HIV infection.* *Int J STD AIDS* 1998;9:1-7.
39. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L et coll. *Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California.* *Ann Intern Med* 2000;132:182-90.
40. Farley JJ, King JC, Jr., Nair P et coll. *Invasive pneumococcal disease among infected and uninfected children of mothers with human immunodeficiency virus infection.* *J Pediatr* 1994;124:853-58.
41. Andiman WA, Mezger J, Shapiro E. *Invasive bacterial infections in children born to women infected with human immunodeficiency virus type 1.* *J Pediatr* 1994;124:846-52.
42. Mao C, Harper M, McIntosh K et coll. *Invasive pneumococcal infections in human immunodeficiency virus-infected children.* *J Infect Dis* 1996;173:870-76.
43. Levine OS, Farley M, Harrison LH et coll. *Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case-control study in North America.* *Pediatrics* 1999;103:E28.
44. Gessner BD, Ussery XT, Parkinson AJ et coll. *Risk factors for invasive disease caused by **Streptococcus pneumoniae** among Alaska native children younger than two years of age.* *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:123-28.
45. Takala AK, Jero J, Kela E et coll. *Risk factors for primary invasive pneumococcal disease among children in Finland.* *JAMA* 1995;273:859-64.
46. Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. *A meta-analytic review of the risk factors for acute otitis media.* *Clin Infect Dis* 1996;22:1079-83.
47. Nafstad P, Hagen JA, Oie L et coll. *Day care centers and respiratory health.* *Pediatrics* 1999;103:753-58.
48. Paradise JL, Rockette HE, Colborn DK et coll. *Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life.* *Pediatrics* 1997;99:318-33.
49. *National Centre for Streptococcus - Annual Reports.* URL : <<http://bugs.uah.ualberta.ca/vlab/ncs/ncs.htm>>. Date d'accès : sept. 2001.
50. Lovgren M, Spika JS, Talbot JA. *Invasive **Streptococcus pneumoniae** infections: serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995.* *CMAJ* 1998;158:327-31.
51. Butler JC, Breiman RF, Lipman HB et coll. *Serotype distribution of **Streptococcus pneumoniae** infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine.* *J Infect Dis* 1995;171:885-89.
52. Finland M, Barnes MW. *Changes in occurrence of capsular serotypes of **Streptococcus pneumoniae** at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974.* *J Clin Microbiol* 1977;5:154-66.

53. Yu X, Gray B, Chang S et al. *Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants.* J Infect Dis 1999;180:1569-76.
54. Block SL, Hedrick JA, Harrison CJ. *Pneumococcal serotypes from acute otitis media in rural Kentucky.* 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, California: Sept 26-29, 1999. Abstract No. 1185, 1999;677.
55. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et al. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med 2001;344:403-9.
56. Canadian Bacterial Surveillance Network. *National and provincial data on Streptococcus pneumoniae.* URL: <<http://microbiology.mtsinai.on.ca/research/cbsn.html>>. Date of access: Sept. 2001.
57. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et al. *Reduced susceptibility to penicillin among pneumococci causing invasive infection in children - Canada, 1991 to 1998.* Can J Infect Dis 2001;12:241-46.
58. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA et al. *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management.* Pediatr Infect Dis J 1995;14:751-59.
59. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM et al. *The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta.* N Engl J Med 1995;333:481-86.
60. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF et al. *Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee.* J Pediatr 1996;128:757-64.
61. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF et al. *The spread of multiply resistant Streptococcus pneumoniae at a day care center in Ohio.* J Infect Dis 1992;166:1346-53.
62. Dagan R, Melamed R, Muallem M et al. *Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines.* J Infect Dis 1996;174:1352-55.
63. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A et al. *Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant Streptococcus pneumoniae.* Clin Infect Dis 1994;18:766-69.
64. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ et al. *Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae meningitis.* Pediatr Infect Dis J 1992;11:662-66.
65. Tan TQ, Mason EO, Jr., Barson WJ et al. *Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae.* Pediatrics 1998;102:1369-75.
66. Friedland IR. *Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease.* Pediatr Infect Dis J 1995;14:885-90.
67. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M et al. *Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997.* Am J Public Health 2000;90:223-29.
68. National Advisory Committee on Immunization. *Canadian Immunization Guide.* 5th ed. Ottawa, Ont.: Minister of Public Works and Government Services Canada, 1998. (Cat. No. H49-8/1998E.)
53. Yu X, Gray B, Chang S et coll. *Immunity to cross-reactive serotypes induced by pneumococcal conjugate vaccines in infants.* J Infect Dis 1999;180:1569-76.
54. Block SL, Hedrick JA, Harrison CJ. *Pneumococcal serotypes from acute otitis media in rural Kentucky.* 39<sup>e</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, (Californie) : Sept 26-29, 1999. Abstrait n° 1185, 1999;677.
55. Eskola J, Kilpi T, Palmu A et coll. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.* N Engl J Med 2001;344:403-9.
56. Canadian Bacterial Surveillance Network. *National and provincial data on Streptococcus pneumoniae.* URL : <<http://microbiology.mtsinai.on.ca/research/cbsn.html>>. Date d'accès : sept. 2001.
57. Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et coll. *Reduced susceptibility to penicillin among pneumococci causing invasive infection in children - Canada, 1991 to 1998.* Can J Infect Dis 2001;12:241-46.
58. Block SL, Harrison CJ, Hedrick JA et coll. *Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management.* Pediatr Infect Dis J 1995;14:751-59.
59. Hofmann J, Cetron MS, Farley MM et coll. *The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta.* N Engl J Med 1995;333:481-86.
60. Arnold KE, Leggiadro RJ, Breiman RF et coll. *Risk factors for carriage of drug-resistant Streptococcus pneumoniae among children in Memphis, Tennessee.* J Pediatr 1996;128:757-64.
61. Reichler MR, Allphin AA, Breiman RF et coll. *The spread of multiply resistant Streptococcus pneumoniae at a day care center in Ohio.* J Infect Dis 1992;166:1346-53.
62. Dagan R, Melamed R, Muallem M et coll. *Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines.* J Infect Dis 1996;174:1352-55.
63. Catalan MJ, Fernandez JM, Vazquez A et coll. *Failure of cefotaxime in the treatment of meningitis due to relatively resistant Streptococcus pneumoniae.* Clin Infect Dis 1994;18:766-69.
64. Sloas MM, Barrett FF, Chesney PJ et coll. *Cephalosporin treatment failure in penicillin- and cephalosporin-resistant Streptococcus pneumoniae meningitis.* Pediatr Infect Dis J 1992;11:662-66.
65. Tan TQ, Mason EO, Jr., Barson WJ et coll. *Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible Streptococcus pneumoniae.* Pediatrics 1998;102:1369-75.
66. Friedland IR. *Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease.* Pediatr Infect Dis J 1995;14:885-90.
67. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M et coll. *Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997.* Am J Public Health 2000;90:223-29.
68. Comité consultatif national de l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation.* 5<sup>e</sup> éd. Ottawa (Ontario) : Santé Canada, 1998. (N° de cat. H49-8/1998F.)

69. Leinonen M, Sakkinen A, Kalliokoski R et al. *Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children.* *Pediatr Infect Dis* 1986;5:39-44.
70. Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. *Impaired antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides and phosphorylcholine in adult patients with a history of bacteremic pneumococcal infection.* *Clin Infect Dis* 1997;25:654-60.
71. Nielsen H, Kvinesdal B, Benfield TL et al. *Rapid loss of specific antibodies after pneumococcal vaccination in patients with human immunodeficiency virus-1 infection.* *Scand J Infect Dis* 1998;30:597-601.
72. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. *Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine.* *N Engl J Med* 1980;303:549-52.
73. O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K et al. *Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines.* *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:425-30.
74. Obaro SK, Huo Z, Banya WA et al. *A glycoprotein pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in Gambian children.* *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1135-40.
75. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et al. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants.* *Pediatrics* 1998;101:604-11.
76. Shinefield HR, Black S, Ray P et al. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers.* *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757-63.
77. Obaro SK, Adegbola RA, Chang I et al. *Safety and immunogenicity of a nonavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 administered simultaneously but in a separate syringe with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in Gambian infants.* *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:463-69.
78. Kayhty H, Ahman H, Ronnberg PR et al. *Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children.* *J Infect Dis* 1995;172:1273-78.
79. Blum MD, Dagan R, Mendelman PM et al. *A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers.* *Vaccine* 2000;18:2359-67.
80. Dagan R, Melamed R, Zamir O et al. *Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F and 23F polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens.* *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1053-59.
81. Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM et al. *Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants.* *J Pediatr* 1996;128:649-53.
82. Wuorimaa T, Dagan R, Eskola J et al. *Tolerability and immunogenicity of an eleven-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers.* *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:272-77.
83. Anttila M, Eskola J, Ahman H et al. *Avidity of IgG for **Streptococcus pneumoniae** type 6B and 23F polysaccharides in infants*
69. Leinonen M, Sakkinen A, Kalliokoski R et coll. *Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children.* *Pediatr Infect Dis* 1986;5:39-44.
70. Ekdahl K, Braconier JH, Svanborg C. *Impaired antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides and phosphorylcholine in adult patients with a history of bacteremic pneumococcal infection.* *Clin Infect Dis* 1997;25:654-60.
71. Nielsen H, Kvinesdal B, Benfield TL et coll. *Rapid loss of specific antibodies after pneumococcal vaccination in patients with human immunodeficiency virus-1 infection.* *Scand J Infect Dis* 1998;30:597-601.
72. Broome CV, Facklam RR, Fraser DW. *Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine.* *N Engl J Med* 1980;303:549-52.
73. O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K et coll. *Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines.* *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:425-30.
74. Obaro SK, Huo Z, Banya WA et coll. *A glycoprotein pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in Gambian children.* *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1135-40.
75. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL et coll. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants.* *Pediatrics* 1998;101:604-11.
76. Shinefield HR, Black S, Ray P et coll. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers.* *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757-63.
77. Obaro SK, Adegbola RA, Chang I et coll. *Safety and immunogenicity of a nonavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 administered simultaneously but in a separate syringe with diphtheria, tetanus and pertussis vaccines in Gambian infants.* *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:463-69.
78. Kayhty H, Ahman H, Ronnberg PR et coll. *Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children.* *J Infect Dis* 1995;172:1273-78.
79. Blum MD, Dagan R, Mendelman PM et coll. *A comparison of multiple regimens of pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine in toddlers.* *Vaccine* 2000;18:2359-67.
80. Dagan R, Melamed R, Zamir O et coll. *Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F and 23F polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens.* *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1053-59.
81. Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM et coll. *Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants.* *J Pediatr* 1996;128:649-53.
82. Wuorimaa T, Dagan R, Eskola J et coll. *Tolerability and immunogenicity of an eleven-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers.* *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:272-77.
83. Anttila M, Eskola J, Ahman H et coll. *Avidity of IgG for **Streptococcus pneumoniae** type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with*

- primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1998;177:1614-21.
84. Ahman H, Kayhty H, Tamminen P et al. Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well-tolerated and able to induce an antibody response in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:134-39.
85. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
86. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K et al. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998;133:275-78.
87. O'Brien KL, Winkelstein JA, Santosham M et al. Immunogenicity of a pneumococcal protein conjugate vaccine in infants with sickle cell disease. *Pediatr Res* 1996;39:160.
88. Nowak-Wegrzyn AH, Winkelstein JA, Stover BM et al. Serum opsonic activity for ***Streptococcus pneumoniae*** types 6B and 14 in infants with sickle cell disease after immunization with pneumococcal protein conjugate vaccine. In: Pediatric Academic Societies Conference. San Francisco: 1999.
89. Goldblatt D, Akoto AY, AsafoAdjei E et al. Immunogenicity and the generation of immune memory following 9-valent pneumococcal conjugate vaccination in Ghanaian infants with sickle cell disease. In: Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 2000: Presentation 688.
90. King JC, Jr., Vink PE, Farley JJ et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:192-96.
91. King JC, Jr., Vink PE, Farley JJ et al. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1997;99:575-80.
92. Vernacchio L, Romero-Steiner S, Martinez JE et al. Comparison of an opsonophagocytic assay and IgG ELISA to assess responses to pneumococcal polysaccharide and pneumococcal conjugate vaccines in children and young adults with sickle cell disease. *J Infect Dis* 2000;181:1162-66.
93. Sanders LA, Rijkers GT, Tenbergen-Meekes AM et al. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *Pediatr Res* 1995;37:812-19.
94. Freijd A, Hammarstrom L, Persson MA et al. Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *Clin Exp Immunol* 1984;56:233-38.
95. Epstein MM, Gruskay F. Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:125-31.
96. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA et al. Response to a heptavalent conjugate ***Streptococcus pneumoniae*** vaccine in children with recurrent pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. *J Infect Dis* 1998;177:1614-21.
84. Ahman H, Kayhty H, Tamminen P et coll. Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well-tolerated and able to induce an antibody response in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:134-39.
85. Black S, Shinefield H, Fireman B et coll. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.
86. Vernacchio L, Neufeld EJ, MacDonald K et coll. Combined schedule of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal vaccine in children and young adults with sickle cell disease. *J Pediatr* 1998;133:275-78.
87. O'Brien KL, Winkelstein JA, Santosham M et coll. Immunogenicity of a pneumococcal protein conjugate vaccine in infants with sickle cell disease. *Pediatr Res* 1996;39:160.
88. Nowak-Wegrzyn AH, Winkelstein JA, Stover BM et coll. Serum opsonic activity for ***Streptococcus pneumoniae*** types 6B and 14 in infants with sickle cell disease after immunization with pneumococcal protein conjugate vaccine. In: Pediatric Academic Societies Conference. San Francisco: 1999.
89. Goldblatt D, Akoto AY, AsafoAdjei E et coll. Immunogenicity and the generation of immune memory following 9-valent pneumococcal conjugate vaccination in Ghanaian infants with sickle cell disease. In: Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 2000: Presentation 688.
90. King JC, Jr., Vink PE, Farley JJ et coll. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:192-96.
91. King JC, Jr., Vink PE, Farley JJ et coll. Safety and immunogenicity of three doses of a five-valent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than two years with and without human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1997;99:575-80.
92. Vernacchio L, Romero-Steiner S, Martinez JE et coll. Comparison of an opsonophagocytic assay and IgG ELISA to assess responses to pneumococcal polysaccharide and pneumococcal conjugate vaccines in children and young adults with sickle cell disease. *J Infect Dis* 2000;181:1162-66.
93. Sanders LA, Rijkers GT, Tenbergen-Meekes AM et coll. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections. *Pediatr Res* 1995;37:812-19.
94. Freijd A, Hammarstrom L, Persson MA et coll. Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *Clin Exp Immunol* 1984;56:233-38.
95. Epstein MM, Gruskay F. Selective deficiency in pneumococcal antibody response in children with recurrent infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:125-31.
96. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA et coll. Response to a heptavalent conjugate ***Streptococcus pneumoniae*** vaccine in children with recurrent

- dren with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:685-91.
97. Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM et al. *Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta*. *J Infect Dis* 1999;179:1152-56.
98. Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ et al. *Immune response to pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in otitis-prone and otitis-free children*. *Clin Infect Dis* 1999;29:191-92.
99. Miernyk KM, Parkinson AJ, Rudolph KM et al. *Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska native, and non-native American children aged < 2 years*. *Clin Infect Dis* 2000;31:34-41.
100. Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R et al. *Design of a group-randomized **Streptococcus pneumoniae** vaccine trial*. *Control Clin Trials* 2001;22:438-52.
101. Jonsdottir I, Ingolfsdottir G, Saeland E et al. *A single dose of pneumococcal conjugate vaccine elicits functional antibodies and induces memory in toddlers*. In: *Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 2000. Presentation No. 43.
102. Dagan R, Melamed R, Muallem M et al. *Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine*. *J Infect Dis* 1996;174:1271-78.
103. Dagan R, Fraser D, Sikuler-Cohen M et al. *Reduction of nasopharyngeal (np) carriage in day care center (dcc) attendees after vaccination with a 9 valent crm197 conjugate pneumococcal vaccine (pnccrm9) protection against individual serotypes*. In: *Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario: American Society for Microbiology, 2000. Presentation No. 686.
104. Kristinsson KG, Sigurdardottir ST, Gudnason T. *Effect of vaccination with octavalent protein conjugated pneumococcal vaccines on pneumococcal carriage in infants*. In: *Program and Abstracts of the 37th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 1997:193.
105. Dagan R, Muallem M, Melamed R et al. *Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid*. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1060-64.
106. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD et al. *Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine*. *J Infect Dis* 1999;180:1171-76.
107. Dagan R, Givon-Lavi N, Porat N et al. *Immunization of toddlers attending day care centers with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine reduces transmission of **Streptococcus pneumoniae** and antibiotic resistant **S. pneumoniae** to their young siblings*. In: *Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 2000. Presentation No. 687.
- infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:685-91.
97. Breukels MA, Rijkers GT, Voorhorst-Ogink MM et coll. *Pneumococcal conjugate vaccine primes for polysaccharide-inducible IgG2 antibody response in children with recurrent otitis media acuta*. *J Infect Dis* 1999;179:1152-56.
98. Barnett ED, Pelton SI, Cabral HJ et coll. *Immune response to pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines in otitis-prone and otitis-free children*. *Clin Infect Dis* 1999;29:191-92.
99. Miernyk KM, Parkinson AJ, Rudolph KM et coll. *Immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Apache and Navajo Indian, Alaska native, and non-native American children aged < 2 years*. *Clin Infect Dis* 2000;31:34-41.
100. Moulton LH, O'Brien KL, Kohberger R et coll. *Design of a group-randomized **Streptococcus pneumoniae** vaccine trial*. *Control Clin Trials* 2001;22:438-52.
101. Jonsdottir I, Ingolfsdottir G, Saeland E et coll. *A single dose of pneumococcal conjugate vaccine elicits functional antibodies and induces memory in toddlers*. In: *Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 2000. Presentation No. 43.
102. Dagan R, Melamed R, Muallem M et coll. *Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine*. *J Infect Dis* 1996;174:1271-78.
103. Dagan R, Fraser D, Sikuler-Cohen M et coll. *Reduction of nasopharyngeal (np) carriage in day care center (dcc) attendees after vaccination with a 9 valent crm197 conjugate pneumococcal vaccine (pnccrm9) protection against individual serotypes*. In: *Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ontario: American Society for Microbiology, 2000. Presentation No. 686.
104. Kristinsson KG, Sigurdardottir ST, Gudnason T. *Effect of vaccination with octavalent protein conjugated pneumococcal vaccines on pneumococcal carriage in infants*. In: *Program and Abstracts of the 37th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 1997:193.
105. Dagan R, Muallem M, Melamed R et coll. *Reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage in early infancy after immunization with tetravalent pneumococcal vaccines conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid*. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1060-64.
106. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD et coll. *Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine*. *J Infect Dis* 1999;180:1171-76.
107. Dagan R, Givon-Lavi N, Porat N et coll. *Immunization of toddlers attending day care centers with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine reduces transmission of **Streptococcus pneumoniae** and antibiotic resistant **S. pneumoniae** to their young siblings*. In: *Program and Abstracts of the 40th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Toronto, Ont.: American Society for Microbiology, 2000. Presentation No. 687.

108. Gaston MH, Verter JI, Woods G et al. *Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial.* N Engl J Med 1986;314:1593-99.
109. Infectious Diseases and Immunization Committee CPS. *Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia.* Paediatrics and Child Health 1999;4:417-21.
110. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K et al. *Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults.* J Infect Dis 1996;173:1014-18.
111. Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC et al. *Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial.* J Infect Dis 1996;173:83-90.
112. The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care.* 1994 update ed. Ottawa, Ont.: Minister of Supply and Services Canada, 1994. (Cat. No. H21-117/1994E.)

108. Gaston MH, Verter JI, Woods G et coll. *Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial.* N Engl J Med 1986;314:1593-99.
109. Infectious Diseases and Immunization Committee CPS. *Prevention and therapy of bacterial infections for children with asplenia or hyposplenia.* Paediatrics and Child Health 1999;4:417-21.
110. Powers DC, Anderson EL, Lottenbach K et coll. *Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults.* J Infect Dis 1996;173:1014-18.
111. Ahmed F, Steinhoff MC, Rodriguez-Barradas MC et coll. *Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial.* J Infect Dis 1996;173:83-90.
112. The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care.* 1994 update ed. Ottawa, Ont.: Minister of Supply and Services Canada, 1994. (Cat. No. H21-117/1994E.)

**Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.**

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson Editor-in-Chief (613) 957-1788	Rachel Geitzler Editor (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Assistant Editor (613) 957-0841	Francine Boucher Desktop Publishing
--	---	---	--

Submissions to the CCDR should be sent to the:  
Editor  
Population and Public Health Branch  
Scientific Publication and Multimedia Services  
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2  
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:  
Canadian Medical Association  
Member Service Centre  
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6  
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555  
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

**Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.**

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson Rédactrice en chef (613) 957-1788	Rachel Geitzler Rédactrice (613) 952-3299	Nicole Beaudoin Rédactrice adjointe (613) 957-0841	Francine Boucher Éditique
---	---	--	------------------------------

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :  
Rédactrice  
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pré Tunney, I.A. 0602C2  
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :  
Association médicale canadienne  
Centre des services aux membres  
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6  
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555  
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2002