

WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children aged <5 years – September 2025

Introduction

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

The position papers are intended for use by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the public.

The vaccine position papers are drafted by the WHO SAGE secretariat. They summarize essential background information on diseases and vaccines and conclude with the current WHO position on the use of vaccines worldwide. Before finalization, the papers are reviewed by a large group of external subject-matter experts and end-users. The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and evidence-to-recommendation tables are published alongside the position paper. The methods followed by SAGE and the process for preparation of vaccine position papers are described at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/position_paper_documents/position-paper-process.pdf?sfvrsn=bbb956dc_2&download=true and

Note de synthèse de l'OMS: vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de <5 ans – septembre 2025

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle fournisse aux États Membres des orientations à caractère normatif en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Elles portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle.

Les notes de synthèse s'adressent aux responsables nationaux de la santé publique et aux administratrices et administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur les vaccins, les fabricants de vaccins, les professionnelles et professionnels de la santé, les chercheuses et chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

Les notes de synthèse sur les vaccins sont rédigées par le secrétariat du SAGE de l'OMS. Elles résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins associés et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins dans le contexte mondial. Avant leur mise en forme définitive, elles sont examinées par un large groupe de spécialistes externes et d'utilisatrices et utilisateurs finaux. Les résultats de l'évaluation GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) et les tableaux des données à l'appui des recommandations sont publiés en même temps que la note de synthèse. Les méthodes appliquées par le SAGE et la procédure suivie pour élaborer les notes de synthèse sont décrites dans les documents: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/>

This paper replaces the 2019 WHO position paper on pneumococcal conjugate vaccine (PCV) use in infants and children aged <5 years. The recommendations for PCV use were made by SAGE at its March 2025 meeting. The evidence reviewed at this meeting, along with SAGE's most recent declaration of interest assessment, is available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/03/10/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-march-2025>.

Background

Pneumococcal disease remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide, with the greatest burden persisting in children aged <5 years in low- and middle-income countries. Caused by *Streptococcus pneumoniae* (the pneumococcus), the disease ranges from common, mild illnesses, such as sinusitis and otitis media, to severe invasive conditions, including pneumonia, sepsis and meningitis. Prior to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) into routine immunization, it was estimated that there were 14.5 million cases and 735 000 deaths due to pneumococcus in HIV-uninfected children aged <5 years; mathematical models accounting for PCV use in the ensuing 15 years estimated that in 2015, these figures had dropped to 3.7 million cases and 294 000 deaths.¹

The introduction of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) into routine immunization programmes has substantially reduced the burden of disease and transmission, demonstrating a major public health success. Between 2000 and 2015, pneumococcal deaths in children aged <5 years declined by an estimated 51%, largely due to the widespread introduction of PCVs. With continued efforts, PCVs are projected to avert around 2 million deaths in children aged <5 years from 2021 through 2030.²

As of 2024, 162 of the 194 WHO Member States were offering PCV to their entire birth cohorts. In 2024, global coverage with the last dose of PCV (as per the national schedule) was 67%; however, in the 157 countries that introduced the vaccine nationally and reported data to WHO, the median coverage was 89% (range 28–99%). In the 57 Gavi-eligible countries, 50 of which had introduced PCV by 2024, last-dose PCV coverage was 75% (range 28–98%).

Le présent document remplace la note de synthèse de l'OMS publiée en 2019 sur l'utilisation des vaccins antipneumococciques conjugués (VPC) chez les nourrissons et les enfants de <5 ans. Les recommandations relatives à l'utilisation des VPC ont été formulées par le SAGE lors de sa réunion de mars 2025. Les éléments examinés lors de cette réunion, ainsi que l'évaluation des déclarations d'intérêts la plus récente du SAGE, sont disponibles à l'adresse: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2025/03/10/default-calendar/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-march-2025>.

Généralités

La pneumococcie demeure l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, les enfants de <5 ans des pays à revenu faible ou intermédiaire restant les plus lourdement touchés. Causée par *Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque), elle se manifeste par des affections allant de maladies courantes et bénignes, comme la sinusite et l'otite moyenne, à des maladies invasives graves, notamment la pneumonie, le sepsis et la méningite. Avant l'introduction des vaccins conjugués antipneumococciques (VPC) dans la vaccination systématique, on estimait à 14,5 millions le nombre de cas et 735 000 décès dus au pneumocoque chez les enfants âgés de <5 ans non infectés par le VIH; les modèles mathématiques tenant compte de l'utilisation du VPC au cours des 15 années suivantes estimaient qu'en 2015, ces chiffres étaient tombés à 3,7 millions de cas et 294 000 décès.¹

L'introduction des vaccins antipneumococciques conjugués (VPC) dans les programmes de vaccination systématique a considérablement réduit la charge de morbidité et la transmission de la pneumococcie, ce qui représente une avancée majeure pour la santé publique. Entre 2000 et 2015, le nombre de décès imputables aux pneumocoques chez les enfants de <5 ans a reculé d'environ 51%, en grande partie grâce au déploiement à grande échelle des VPC. Si ces efforts se poursuivent, on estime que les VPC permettront d'éviter environ 2 millions de décès chez les enfants de <5 ans entre 2021 et 2030.²

En 2024, 162 des 194 États Membres de l'OMS proposaient la vaccination par les VPC à toutes les cohortes de naissance. En 2024, la couverture mondiale par la dernière dose de VPC (en fonction du calendrier vaccinal national) était de 67%; cependant, dans les 157 pays ayant introduit le vaccin à l'échelle nationale et ayant communiqué des données à l'OMS, la couverture médiane s'élevait à 89% (plage de valeurs: 28–99%). Dans les 57 pays éligibles au soutien de Gavi, dont 50 avaient déjà introduit les VPC en 2024, la couverture par la dernière dose se chiffrait à 75% (plage de valeurs: 28–98%).

¹ Wahl B et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e744–e57. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.

² Carter A et al. Modeling the impact of vaccination for the immunization Agenda 2030: Deaths averted due to vaccination against 14 pathogens in 194 countries from 2021 to 2030. *Vaccine*. 2024;42(Suppl.1):S28–37. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.033.

¹ Wahl B et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*. 2018;6:e744–e57. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X.

² Carter A et al. Modeling the impact of vaccination for the immunization Agenda 2030: Deaths averted due to vaccination against 14 pathogens in 194 countries from 2021 to 2030. *Vaccine*. 2024;42(Suppl.1):S28–37. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.07.033.

Pathogen

S. pneumoniae is a Gram-positive, encapsulated diplococcus. It commonly colonizes the nasopharynx, particularly in infants and young children, often without causing symptoms. The nasopharynx acts as the main reservoir for transmission. The bacterium's polysaccharide capsule is the principal virulence factor, and over 100 distinct serotypes have been identified, with some serotypes grouped into serogroups on the basis of similarities in the polysaccharide capsule. Of the numerous pneumococcal serotypes, only a subset is responsible for the majority of cases of invasive pneumococcal disease (IPD).

Disease

Pneumococcal infection can affect multiple organ systems. Acquisition of nasopharyngeal carriage generally precedes disease. Bloodstream invasion occasionally results in secondary infection at sites such as the meninges, joints or peritoneum. In other instances, contiguous spread from the nasopharynx can cause otitis media or sinusitis and rare cases of meningitis. Pneumonia is most often caused by aspiration of pneumococci from the nasopharynx, although it may also result from blood-borne spread. IPD can be diagnosed with 100% specificity by microbiological detection of the pneumococcus in normally sterile sites, and its incidence is frequently used as a proxy – albeit a substantial underestimate – for the burden of severe pneumococcal disease. Consequently, IPD surveillance is often used to monitor disease trends and to assess the impact of vaccination.

IPD in children is associated with a high case fatality ratio, ranging up to 20% for septicaemia and 50% for meningitis in low- and middle-income countries. Long-term neurological sequelae – such as hearing loss, cognitive impairment, motor abnormalities and seizures – have been observed in survivors of childhood pneumococcal meningitis. The risk of sequelae is 3 times higher among survivors in Africa and Asia than among those in Europe.³

In infants and young children, lack of exclusive breastfeeding, nutritional deficiency and indoor air pollution are risk factors for bacterial pneumonia. Increased susceptibility to pneumococcal disease is also seen in persons with chronic medical conditions such as heart and lung disease, diabetes, sickle-cell disease, asplenia and with immunosuppressive conditions, including advanced HIV infection.⁴

Agent pathogène

S. pneumoniae est un diplocoque encapsulé à Gram positif. Il colonise couramment le rhinopharynx, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, souvent sans provoquer de symptômes. Le rhinopharynx constitue le principal réservoir de transmission. La capsule polysaccharidique de la bactérie est le principal facteur de virulence. Plus de 100 sérotypes distincts ont été identifiés, certains étant regroupés en sérogroupes en fonction des similitudes de leur capsule polysaccharidique. Parmi les nombreux sérotypes pneumococciques, seul un sous-ensemble est responsable de la majorité des cas de pneumoccie invasive (PI).

Maladie

L'infection à pneumocoques peut toucher plusieurs systèmes de l'organisme. Un portage rhinopharyngé précède généralement la maladie. Lorsque les bactéries entrent dans la circulation sanguine, elles peuvent entraîner une infection secondaire sur des sites tels que les méninges, les articulations et le péritoine. Une propagation contiguë à partir du rhinopharynx peut également provoquer une otite moyenne, une sinusite ou, dans de rares cas, une méningite. La pneumonie résulte le plus souvent de l'aspiration des pneumocoques présents dans le rhinopharynx, mais elle peut aussi découler d'une propagation par voie sanguine. La PI peut être diagnostiquée avec une spécificité de 100% par la détection microbiologique des pneumocoques sur des sites normalement stériles. Ainsi, l'incidence de la PI est souvent utilisée comme indicateur – bien que largement inférieur à la réalité – de la charge des maladies pneumococciques graves. Par conséquent, la surveillance de la PI est fréquemment utilisée pour suivre les tendances épidémiologiques de la maladie et évaluer l'impact de la vaccination.

Chez les enfants, la PI est associée à un taux de létalité élevé, allant jusqu'à 20% pour la septicémie et 50% pour la méningite dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Des séquelles neurologiques de longue durée, telles qu'une perte auditive, des troubles cognitifs, des anomalies motrices et des convulsions, ont été observées chez des personnes ayant survécu à une méningite pneumococcique pendant l'enfance. Ce risque de séquelles est 3 fois plus important en Afrique et en Asie qu'en Europe.³

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, l'absence d'allaitement maternel exclusif, les carences nutritionnelles et la pollution intérieure sont des facteurs de risque de pneumonie bactérienne. Une sensibilité accrue aux infections pneumococciques est également observée chez les personnes présentant une affection chronique, telle qu'une maladie cardiaque ou pulmonaire, un diabète, une drépanocytose ou une asplénie, ou atteintes d'une pathologie immunosuppressive, comme l'infection à VIH à un stade avancé.⁴

³ Edmond K et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:317–28. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7.

⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Clinical overview of pneumococcal disease (<https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/clinical-overview/index.html>, accessed July 2025).

³ Edmond K et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:317–28. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70048-7.

⁴ Centers for Disease Control and Prevention. Clinical overview of pneumococcal disease. (<https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/clinical-overview/index.html>, consulté en Juillet 2025)

Epidemiology

Before the widespread use of PCVs, the highest incidence of pneumococcal disease was observed in 2 age groups: children aged <2 years and adults aged ≥65 years. The reported incidence of IPD among children aged <2 years was 44 per 100 000 in Europe⁵ and up to 167 per 100 000 in the United States of America.⁶ In contrast, incidence rates as high as 797 per 100 000 were reported in Mozambique.⁷ The reported incidence in countries in Asia and Latin America falls between these extremes. Some of the differences in disease incidence could be due to differences in surveillance methods.

The introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine – Prevenar 7, Pfizer, [PCV7] – into childhood immunization programmes that started in 2000 led to substantial reductions in the overall IPD incidence in many countries due to reductions in the incidence of vaccine serotype (vaccine-type(s), VT) disease. Further declines were observed following the introduction of 10-valent (Synflorix, GlaxoSmithKline, [PCV10-GSK]) and 13-valent (Prevenar 13, Pfizer [PCV13-PFZ]) PCVs in 2009 and 2010, respectively. IPD reductions were also observed in unvaccinated children and adults through herd protection in some countries. Declines in the incidence of VT disease were accompanied by increases in IPD caused by non-vaccine serotypes (NVTs), also known as serotype replacement. However, among children aged 5 years, the increase in incidence of IPD due to NVTs was smaller than the decline in VT IPD, resulting in a decline in the overall incidence of IPD.⁸

While pneumococcal disease is typically endemic, outbreaks have been reported in high-risk settings, including daycare centres, shipyards, prisons, homeless shelters and hospitals. Outbreaks of pneumococcal meningitis have also been reported in the African meningitis belt.⁹

Although about 81% of pneumococcal deaths are attributable to pneumonia, the lack of adequate diagnostic methods limits the ability to determine the incidence of pneumococcal pneumonia accurately. A systematic review of studies on PCVs that included 7, 9 or 11 serotypes in children aged <2 years reported a pooled vaccine efficacy of 27% (95% confidence interval [CI]: 15–36 %) against all-cause radiologically confirmed pneumonia as defined by WHO, indicating

Épidémiologie

Avant l'utilisation généralisée des VPC, la plus forte incidence de pneumococcie était observée dans 2 tranches d'âge: les enfants de <2 ans et les adultes de ≥65 ans. Chez les enfants de <2 ans, l'incidence signalée de la PI était de 44 cas pour 100 000 en Europe⁵ et de 167 cas pour 100 000 aux États-Unis d'Amérique.⁶ Par comparaison, elle pouvait atteindre un taux de 797 cas pour 100 000 au Mozambique.⁷ Les taux d'incidence enregistrés en Asie et en Amérique latine se situaient entre ces deux extrêmes. Ces disparités dans l'incidence de la maladie pourraient s'expliquer en partie par des différences dans les méthodes de surveillance.

Le vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent (VPC7, Prevenar 7 fabriqué par Pfizer), introduit dans les programmes de vaccination de l'enfant à partir de 2000, a permis de réduire l'incidence des maladies dues aux sérotypes contenus dans ce vaccin (sérotypes vaccinaux), entraînant de ce fait une baisse substantielle de l'incidence globale de la PI dans de nombreux pays. De nouvelles baisses ont également été enregistrées après l'introduction du VPC 10-valent (Synflorix, GlaxoSmithKline, VPC10-GSK) et du VPC 13-valent (Prevenar 13, Pfizer, VPC13-PFZ) en 2009 et 2010, respectivement. Dans certains pays, un recul de la PI a également été constaté chez les enfants et les adultes non vaccinés grâce à la protection collective. Ce déclin des maladies imputables aux sérotypes vaccinaux s'est accompagné d'une augmentation des cas de PI dus à des sérotypes non vaccinaux, un phénomène connu sous le nom de «remplacement des sérotypes». Toutefois, chez les enfants âgés de 5 ans, l'augmentation de l'incidence de la PI due aux sérotypes non vaccinaux était moins importante que la baisse de la PI due aux sérotypes vaccinaux, ce qui se traduit par une diminution globale de l'incidence de la PI.⁸

Bien que la pneumococcie soit généralement de nature endémique, des flambées épidémiques ont été signalées dans des lieux à haut risque, notamment les crèches, les chantiers navals, les prisons, les centres d'hébergement pour personnes sans abri et les hôpitaux. Des épidémies de méningite à pneumocoque ont également été signalées dans la ceinture africaine de la méningite.⁹

Environ 81% des décès liés aux pneumocoques sont attribuables à la pneumonie, mais il est difficile de déterminer avec précision l'incidence de la pneumonie à pneumocoque, faute de méthodes de diagnostic adéquates. Une revue systématique d'études portant sur l'utilisation des VPC contenant 7, 9 ou 11 sérotypes chez des enfants âgés de <2 ans a révélé une efficacité vaccinale combinée de 27% (intervalle de confiance [IC] à 95%: [15%; 36%]) contre la pneumonie radiologiquement confirmée toutes causes confondues, selon la définition de

⁵ Isaacman DJ et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e197–209. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.010.

⁶ Zangwill KM 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;174:752–9. doi: 10.1093/infdis/174.4.752.

⁷ Roca A et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health.* 2006;11:1422–31.

⁸ Bennett JC et al. Global impact of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in all ages (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;25(4):457–70.

⁹ Franklin K et al. Pneumococcal meningitis outbreaks in Africa, 2000–2018: systematic literature review and meningitis surveillance database analyses. *J Infect Dis.* 2021;224:S174–83. doi: 10.1093/infdis/jiab105.

⁵ Isaacman DJ et al. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e197–209. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.010.

⁶ Zangwill KM 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;174:752–9. doi: 10.1093/infdis/174.4.752.

⁷ Roca A et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health.* 2006;11:1422–31.

⁸ Bennett JC et al. Global impact of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in all ages (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. *Lancet Infect Dis.* 2024;25(4):457–70.

⁹ Franklin K et al. Pneumococcal meningitis outbreaks in Africa, 2000–2018: systematic literature review and meningitis surveillance database analyses. *J Infect Dis.* 2021;224:S174–83. doi: 10.1093/infdis/jiab105.

that a substantial proportion of severe pneumonia is caused by pneumococcus.¹⁰

Serotype distribution varies by region, age group and over time. A 2010 systematic review found that, before the introduction of PCV7, between 6 and 11 serotypes accounted for $\geq 70\%$ of global and regional IPD cases, with 7 serotypes (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) being the most prevalent globally.¹¹ More recently, the Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) project, which compiled data from 45 countries with stable surveillance systems found that, following sustained high coverage with PCV13-PFZ or PCV10-GSK, 10 vaccine serotypes remain among the top 30 serotypes causing IPD.¹² These include serotypes 1, 3, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F in all age groups, with the addition of serotype 4 in adults. In PCV10-GSK sites, serotype 19A, which is not included in the vaccine, was the leading serotype, accounting for over 30% of IPD in children aged <5 years. In sites using PCV13-PFZ, which contains serotype 19A, it accounts for 7% of IPD. Serotype 3 was the first and second most common serotype detected in PCV13-PFZ and PCV10-GSK using sites, respectively; however, serotype 3 is not usually considered a vaccine-preventable serotype because of the lack of efficacy of the current PCVs. Serotype replacement with other non-vaccine serotypes was also common in both PCV13-PFZ and PCV10-GSK sites.

Recent reviews of post-PCV data on the distribution of serotypes currently causing IPD indicate that newer extended-valency PCVs, particularly those with 20 or more serotypes, would provide broader protection against IPD-causing serotypes compared to PCVs with ≤ 13 serotypes. This finding is observed across all WHO regions, although the incremental benefit of inclusion of additional serotypes varies by region.¹³

Diagnosis

While clinical diagnosis of pneumonia or meningitis is based on symptoms, physical signs and radiological findings, confirmation of pneumococcal etiology requires laboratory testing. A definitive diagnosis is established by detecting *S. pneumoniae* from blood or other normally sterile sites. However, etiological diagnosis is usually not

l'OMS, ce qui montre que les pneumocoques sont responsables d'une proportion importante des cas de pneumonie sévère.¹⁰

La distribution des sérotypes varie en fonction de la région et de la tranche d'âge; elle évolue également au fil du temps. Une revue systématique réalisée en 2010 a montré qu'avant l'introduction du VPC7, 6 à 11 sérotypes étaient à l'origine de $\geq 70\%$ des cas de PI signalés au niveau mondial et régional et que 7 sérotypes (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F) prédominaient à l'échelle mondiale.¹¹ Plus récemment, le projet PSERENADE (estimation de la distribution et du remplacement des sérotypes pneumococciques), dans le cadre duquel ont été compilées les données provenant de 45 pays dotés de systèmes de surveillance stables, a révélé qu'après la mise en œuvre durable d'une couverture vaccinale élevée avec le VPC13-PFZ ou le VPC10-GSK, 10 sérotypes vaccinaux continuaient de figurer parmi les 30 principaux sérotypes responsables des cas de PI.¹² Il s'agissait des sérotypes 1, 3, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F dans toutes les tranches d'âge, auxquels s'ajoute le sérotype 4 chez les adultes. Dans les sites où le VPC10-GSK était utilisé, le sérotype 19A, qui n'est pas inclus dans le vaccin, était le sérotype principal, responsable de plus de 30% des cas de PI chez les enfants de <5 ans. Dans les sites utilisant le vaccin VPC13-PFZ, qui contient le sérotype 19A, ce sérotype représentait 7% des cas de PI. Le sérotype 3 se classait au premier rang des sérotypes les plus fréquemment détectés dans les sites utilisant le VPC13-PFZ, et au deuxième rang dans les sites utilisant le VPC10-GSK; cependant, les VPC actuels ne sont pas efficaces contre le sérotype 3, qui n'est donc généralement pas considéré comme pouvant être prévenu par la vaccination. Le remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux était également fréquemment observé dans les sites utilisant le VPC13-PFZ et le VPC10-GSK.

L'examen récent des données post-VPC sur la distribution des sérotypes actuellement responsables des cas de PI indique que les nouveaux VPC à valence élargie, en particulier ceux contenant 20 sérotypes ou plus, offriraient une protection plus large contre les sérotypes responsables de la PI par rapport aux VPC comportant ≤ 13 sérotypes. Cette observation vaut pour toutes les Régions de l'OMS, bien que l'avantage additionnel découlant de l'inclusion de sérotypes supplémentaires varie d'une Région à l'autre.¹³

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la pneumonie ou de la méningite repose sur l'observation des symptômes, des signes physiques et des résultats radiologiques, mais la confirmation de l'étiologie pneumococcique nécessite des tests de laboratoire. Un diagnostic définitif est établi par la détection de *S. pneumoniae* dans le sang ou d'autres sites normalement stériles. Cependant, dans le cas des

¹⁰ Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(7):CD004977.

¹¹ Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med. 2010;7(10): e1000348. doi: 10.1371/journal.pmed.1000348.

¹² Garcia Quesada M et al. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. Lancet Infect Dis. 2024;25(4):445–56. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00588-7.

¹³ Report of the SAGE Working Group on Pneumococcal Vaccines, 10–13 March 2025. In: The SAGE Yellow Book, March 2025 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_March2025V1.pdf, accessed April 2025).

¹⁰ Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(7):CD004977.

¹¹ Johnson HL et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. PLoS Med. 2010;7(10): e1000348. doi: 10.1371/journal.pmed.1000348.

¹² Garcia Quesada M et al. Serotype distribution of remaining invasive pneumococcal disease after extensive use of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (the PSERENADE project): a global surveillance analysis. Lancet Infect Dis. 2024;25(4):445–56. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00588-7.

¹³ Report of the SAGE Working Group on Pneumococcal Vaccines, 10–13 March 2025. In: The SAGE Yellow Book, March 2025 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_eYB_March2025V1.pdf, consulté en avril 2025).

possible in cases of non-bacteraemic pneumococcal disease such as pneumonia and otitis media because biological specimens are difficult to obtain from the site of infection. Urinary antigen tests are not useful in children since nasopharyngeal carriage can result in a positive test in the absence of disease.

Treatment

Pneumococcal disease can usually be treated effectively with antibiotics. The choice of antibiotic and the duration of therapy depend on the site of infection and the local antimicrobial susceptibility patterns. Treatment outcomes are influenced by patient age, clinical syndrome, disease severity, duration of illness before treatment initiation and the susceptibility of the infecting strain to the selected antibiotic.

The emergence of pneumococcal resistance to commonly used antibiotics poses a significant challenge. However, widespread vaccination has led to a marked reduction in cases of IPD caused by antimicrobial-resistant strains. Among children aged <2 years in South Africa and the United States of America, IPD cases caused by strains not susceptible to penicillin dropped by 82% and 81%, respectively, following the introduction of PCV7.^{14,15}

Infection-acquired immunity

The risk of pneumococcal disease decreases after early childhood but increases again in older age. This suggests acquisition of natural immunity in early life and its waning in older adults due to immunosenescence and increased vulnerability from comorbid conditions. Although not fully understood, natural immunity is believed to involve antibodies to capsular polysaccharides and protein antigens, as well as cell-mediated immune responses.^{16,17} Protection from anti-capsular antibodies is generally serotype-specific; however, cross-protection against serotypes within a serogroup can occur – e.g. between 6A and 6C.¹⁸

Pneumococcal conjugate vaccines

PCV7 was the first product to be used in infant immunization programmes as of 2000. This vaccine was replaced by PCV13-PFZ in countries already using PCV7, while others opted to introduce either PCV10-GSK or PCV13-PFZ. In 2019, an additional product, a 10-valent vaccine – Pneumosil, Serum Institute of India, [PCV10-SII] – was prequalified by WHO. In addition, 6 other vaccines containing 7–20 serotypes have received

pneumococci non bactériémiques, telles que la pneumonie ou l'otite moyenne, le diagnostic étiologique n'est souvent pas possible, car il est difficile d'obtenir des échantillons biologiques à partir du site de l'infection. Les tests de détection d'antigènes dans l'urine sont peu utiles chez l'enfant, car le portage rhinopharyngé peut entraîner un résultat positif en l'absence de maladie.

Traitement

La pneumococcie peut généralement être traitée efficacement par des antibiotiques. Le choix de l'antibiotique et la durée du traitement dépendent du site d'infection et des caractéristiques locales de sensibilité aux antimicrobiens. Les résultats du traitement dépendent de l'âge, du syndrome clinique, de la gravité de la maladie, du temps écoulé entre son apparition et le début du traitement et de la sensibilité de la souche concernée à l'antibiotique sélectionné.

L'émergence d'une résistance des pneumocoques aux antibiotiques d'usage courant représente un défi majeur. Cependant, la vaccination à grande échelle a conduit à une réduction notable des cas de PI causés par des souches résistantes aux antimicrobiens. Chez les enfants âgés de <2 ans, le nombre de cas de PI dus à des souches non sensibles à la pénicilline a chuté de 82% en Afrique du Sud et de 81% aux États-Unis d'Amérique après l'introduction du VPC7.^{14,15}

Immunité acquise par l'infection

Le risque de pneumococcie diminue après la petite enfance mais augmente de nouveau chez les personnes âgées. Cela laisse supposer qu'une immunité naturelle est acquise au début de la vie et que cette immunité décline chez les personnes âgées en raison de l'immunosenescence et d'une sensibilité accrue liée à des comorbidités. Les mécanismes d'acquisition de l'immunité naturelle ne sont pas entièrement connus, mais on pense qu'ils font intervenir des anticorps dirigés contre les polysides capsulaires et les protéines antigéniques, ainsi que des réponses immunitaires à médiation cellulaire.^{16,17} La protection conférée par les anticorps dirigés contre les polysides capsulaires est généralement spécifique au sérotype; toutefois, une protection croisée est possible entre sérotypes appartenant à un même séroroupe, par exemple entre 6A et 6C.¹⁸

Vaccins antipneumococciques conjugués

Le VPC7 est le premier VPC à avoir été introduit dans les programmes de vaccination du nourrisson à partir de 2000. Il a ensuite été remplacé par le VPC13-PFZ dans les pays qui utilisaient déjà le VPC7, tandis que les autres pays choisissaient d'introduire soit le VPC10-GSK, soit le VPC13-PFZ. En 2019, un produit supplémentaire, un vaccin 10-valent appelé Pneumosil et fabriqué par le Serum Institute of India (VPC10-SII), a été préqualifié par l'OMS. En outre, 6 autres vaccins contenant 7 à 20 sérotypes ont reçu une

¹⁴ Kyaw M et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455–63. doi: 10.1056/NEJMoa051642.

¹⁵ von Gottberg A et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1889–99.

¹⁶ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:135–42. doi: 10.1007/s00109-009-0579-4.

¹⁷ Francis JP et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:12. doi: 10.1186/s41479-016-0014-x.

¹⁸ Feemster K et al. Implications of cross-reactivity and cross-protection for pneumococcal vaccine development. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(9):974. doi: 10.3390/vaccines12090974.

¹⁴ Kyaw M et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455–63. doi: 10.1056/NEJMoa051642.

¹⁵ von Gottberg A et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1889–99.

¹⁶ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88:135–42. doi: 10.1007/s00109-009-0579-4.

¹⁷ Francis JP et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:12. doi: 10.1186/s41479-016-0014-x.

¹⁸ Feemster K et al. Implications of cross-reactivity and cross-protection for pneumococcal vaccine development. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(9):974. doi: 10.3390/vaccines12090974.

market authorization; 3 of them contained >13 serotypes. Several other products containing >20 serotypes are in late-stage clinical development, with a few of them using novel conjugation techniques or pneumococcal proteins as carrier proteins.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

The characteristics of the 3 PCV products that are currently prequalified by WHO are as follows:

Each 0.5 ml dose of PCV10-GSK contains 1 µg of the capsular polysaccharides of serotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F, and 3 µg of the capsular polysaccharide of serotypes 4, 18C and 19F. Protein D (an outer membrane protein from non-typable *Haemophilus influenzae*) is used as the carrier protein for 8 of the 10 serotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F). Serotype 19F is conjugated to diphtheria toxoid and 18C to tetanus toxoid. It contains aluminium phosphate as an adjuvant. The vaccine is available in a single-dose syringe and a single-dose vial without a preservative, and as a 4-dose vial with 2-phenoxyethanol as a preservative.

Each 0.5 ml dose of PCV13-PFZ contains 2.2 µg of the capsular polysaccharides of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F and 4.4 µg of 6B, individually conjugated to a nontoxic diphtheria cross-reactive material (CRM197) carrier protein. The vaccine contains aluminium phosphate as an adjuvant. PCV13-PFZ is available as a single-dose pre-filled syringe and a single-dose vial without preservative, as well as in a 4-dose vial with 2-phenoxyethanol as the preservative.

Each 0.5 ml dose of PCV10-SII contains 2 µg of the capsular polysaccharide of serotypes 1, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 19A, 19F and 23F and 4 µg of the capsular polysaccharide of serotype 6B individually conjugated to CRM197 with aluminium phosphate as an adjuvant. The vaccine is available in a single-dose vial and a pre-filled syringe presentation without preservative, and in 5- and 10-dose vials with thiomersal as preservative.

All 3 vaccines must be stored at 2–8°C and should not be frozen. They each have a vaccine vial monitor type 30 on the label.¹⁹

The details in the product package inserts may differ by country. However, all 3 vaccines are licensed for active vaccination for the prevention of IPD, pneumonia and acute otitis media caused by the respective vaccine serotypes of *S. pneumoniae* in infants and children aged from 6 weeks to 5 years for PCV13-PFZ and PCV10-GSK and 6 weeks to 2 years for PCV10-SII.^{20,21,22} The vaccines are given by injection into the anterolateral aspect of the thigh of infants and the deltoid muscle from the

autorisation de mise sur le marché; 3 d'entre eux contiennent >13 sérotypes. Plusieurs autres produits contenant >20 sérotypes sont en phase finale de développement clinique, certains d'entre eux reposant sur de nouvelles techniques de conjugaison ou utilisant des protéines pneumococciques comme protéines porteuses.

Caractéristiques, composition, posologie, administration et conservation des vaccins

Les caractéristiques des 3 vaccins VPC actuellement préqualifiés par l'OMS sont les suivantes:

Pour le VPC10-GSK, chaque dose de 0,5 ml contient 1 µg de polysides capsulaires des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F et 3 µg de polysides capsulaires des sérotypes 4, 18C et 19F. La protéine D (une protéine de la membrane externe de *Haemophilus influenzae* non typable) est utilisée comme protéine porteuse pour 8 des 10 sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F). Le sérotype 19F est conjugué à l'anatoxine diphtérique et le sérotype 18C à l'anatoxine tétanique. Le vaccin est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium. Il est disponible sous forme de seringue à dose unique et de flacon à dose unique sans agent conservateur, ainsi qu'en flacons de 4 doses contenant du 2-phénoxyéthanol comme conservateur.

Pour le VPC13-PFZ, chaque dose de 0,5 ml contient 2,2 µg de polysides capsulaires des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F et 4,4 µg du sérotype 6B, individuellement conjugués à la protéine porteuse CRM197 (protéine diphtérique non toxique). Le vaccin est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium. Le VPC13-PFZ est disponible sous forme de seringue préremplie à dose unique et de flacon à dose unique sans agent conservateur, ainsi qu'en flacons de 4 doses contenant du 2-phénoxyéthanol comme conservateur.

Pour le VPC10-SII, chaque dose de 0,5 ml contient 2 µg de polysides capsulaires des sérotypes 1, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 19A, 19F et 23F et 4 µg de polysides capsulaires du sérotype 6B, individuellement conjugués à la protéine CRM197, avec du phosphate d'aluminium comme adjuvant. Le vaccin est disponible sous forme de flacon et de seringue préremplie à dose unique sans agent conservateur, ainsi qu'en flacons de 5 ou de 10 doses contenant du thiomersal comme conservateur.

Ces 3 vaccins doivent être conservés entre 2 °C et 8 °C et ne doivent pas être congelés. Ils comportent tous une pastille de contrôle de type 30 sur l'étiquette.¹⁹

Les informations figurant sur les notices d'emballage de ces produits peuvent différer d'un pays à l'autre. Cependant, les 3 vaccins sont homologués pour une vaccination active aux fins de la prévention de la PI, de la pneumonie et de l'otite moyenne aiguë provoquées par les sérotypes vaccinaux correspondants de *S. pneumoniae* chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 semaines à 5 ans pour le VPC13-PFZ et le VPC10-GSK et de 6 semaines à 2 ans pour le VPC10-SII.^{20,21,22} Les vaccins sont administrés par injection dans la face antérolatérale de la cuisse

¹⁹ Vaccine vial monitor (VVM). Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-vial-monitor>, accessed July 2025).

²⁰ WHO product information, Synflorix (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_192_199_318_Pneumococcal_GSK_PI_2022.pdf, accessed April 2025).

²¹ WHO product information, Prevenar 13 (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_309_Prevenar13_MDV_Pfizer_PI-2019.pdf, accessed April 2025).

²² WHO product information, Pneumovax (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_350_351_Pneumo_SIIPI_PI_PAHO-2023.pdf, accessed April 2025).

¹⁹ Vaccine vial monitor (VVM). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2021 (<https://www.who.int/publications/m/item/vaccine-vial-monitor>, consulté en Juillet 2025).

²⁰ WHO product information, Synflorix (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_192_199_318_Pneumococcal_GSK_PI_2022.pdf, consulté en avril 2025).

²¹ WHO product information, Prevenar 13 (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_309_Prevenar13_MDV_Pfizer_PI-2019.pdf, consulté en avril 2025).

²² WHO product information, Pneumovax (https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/vwa_vaccine/pq_350_351_Pneumo_SIIPI_PI_PAHO-2023.pdf, consulté en avril 2025).

second year of life onwards. The licensed indications recommend using either a schedule with 3 primary doses and one booster dose (3p+1) or 2 primary doses and a booster (2p+1). The 3 products may also be used in a 3-dose primary series without a booster (3p+0). In the 3p+1 schedule, the first dose can be given as early as 6 weeks with a minimum interval of 4 weeks between primary doses, and at least 6 months between the last primary dose and the booster dose. For the 2p+1 schedule, manufacturers recommend 2 primary doses with a minimum interval of 2 months and the booster dose ≥ 6 months later; the first dose can be given at ≥ 6 weeks of age. For the 3p+0 schedule, the manufacturers recommend the first dose at ≥ 6 weeks of age, with a minimum interval of 4 weeks between doses.

For unvaccinated children aged 7–11 months, manufacturers recommend 2 doses with a minimum interval of 2 months and a third dose in the second year of life. For unvaccinated children aged 12–23 months, 2 doses are recommended with an interval of 2 months; in unvaccinated children aged 2–5 years, one dose will suffice when given as part of a generalized immunization programme.

In addition to the 3 WHO-prequalified PCV products that are currently available, evidence for the 3 licensed extended valency products (i.e. >13 serotypes) formulated for use in children is reviewed in this paper. These include 14-valent (Pnebevax, Biological E, [PCV14]), 15-valent (Vaxneuvance, Merck Sharpe & Dohme, [PCV15]) and 20-valent (Prevenar 20, Pfizer, [PCV20]) vaccines. Of these, PCV14 has been submitted for WHO prequalification.

Each 0.5 ml of PCV14 contains 2.2 μg of the capsular polysaccharides of serotypes 3, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F, 3 μg of serotype 1 and 4.4 μg of serotype 6B, individually conjugated to CRM197. It contains aluminium phosphate as an adjuvant and 2-phenoxyethanol as a preservative.

Each 0.5 ml dose of PCV15 contains 2 μg of the capsular polysaccharides of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F and 4 μg of serotype 6B individually conjugated to CRM197, with aluminium phosphate as an adjuvant. It does not contain preservatives.

Each 0.5 ml dose of PCV20 contains 2.2 μg of the capsular polysaccharides of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F and 33F, and 4.4 μg of serotype 6B individually conjugated to CRM197, with aluminium phosphate as an adjuvant. It does not contain preservatives.

Serological criteria for the evaluation of immunological responses to pneumococcal conjugate vaccines.

WHO has defined immunological criteria for establishing non-inferiority in studies comparing responses to

chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde à partir de la deuxième année de vie. Les indications homologuées recommandent l'utilisation d'un schéma vaccinal constitué soit de 3 doses de primovaccination et d'une dose de rappel (3p+1), soit de 2 doses de primovaccination et d'une dose de rappel (2p+1). Les 3 vaccins peuvent également être administrés selon un schéma de 3 doses de primovaccination sans rappel (3p+0). Dans le schéma 3p+1, la première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines, avec un intervalle minimum de 4 semaines entre les doses de primovaccination et d'au moins 6 mois entre la dernière dose de primovaccination et la dose de rappel. Pour le schéma 2p+1, les fabricants recommandent d'espacer les 2 doses de primovaccination d'au moins 2 mois et d'administrer la dose de rappel ≥ 6 mois plus tard; la première dose peut être administrée à un âge de ≥ 6 semaines. Pour le schéma 3p+0, les fabricants recommandent d'administrer la première dose à l'âge de ≥ 6 semaines, avec un intervalle minimum de 4 semaines entre les doses.

Chez les enfants âgés de 7 à 11 mois qui n'ont pas encore été vaccinés, les fabricants recommandent l'administration de 2 doses espacées d'au moins 2 mois, suivies d'une troisième dose au cours de la deuxième année de vie. Chez les enfants non vaccinés âgés de 12 à 23 mois, 2 doses sont recommandées, avec un intervalle de 2 mois; et chez les enfants non vaccinés âgés de 2 à 5 ans, une dose est suffisante lorsqu'elle est administrée dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé.

Outre les 3 VPC préqualifiés par l'OMS qui sont actuellement disponibles, le présent article passe en revue les données relatives aux 3 produits à valence élargie (c.-à-d. contenant >13 sérotypes) formulés pour un usage pédiatrique qui ont été homologués, à savoir: VPC 14-valent (Pnebevax, Biological E [VPC14]), VPC 15-valent (Vaxneuvance, Merck Sharp & Dohme [VPC15]) et VPC 20-valent (Prevenar 20, Pfizer [VPC20]). Parmi ces 3 produits, le VPC14 fait actuellement l'objet d'une demande de préqualification auprès de l'OMS.

Chaque dose de 0,5 ml de VPC14 contient 2,2 μg de polysides capsulaires des sérotypes 3, 4, 5, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F, 3 μg du sérotype 1 et 4,4 μg du sérotype 6B, individuellement conjugués à la protéine CRM197. Ce vaccin contient du phosphate d'aluminium comme adjuvant et du 2-phénoxyéthanol comme conservateur.

Pour le VPC15, chaque dose de 0,5 ml contient 2 μg de polysides capsulaires des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F et 4 μg du sérotype 6B, individuellement conjugués à la protéine CRM197, avec du phosphate d'aluminium comme adjuvant. Ce vaccin ne contient pas d'agent conservateur.

Pour le VPC20, chaque dose de 0,5 ml contient 2,2 μg de polysides capsulaires des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F et 33F et 4,4 μg du sérotype 6B, individuellement conjugués à la protéine CRM197, avec du phosphate d'aluminium comme adjuvant. Ce vaccin ne contient pas d'agent conservateur.

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

L'OMS a défini des critères immunologiques pour établir la non-infériorité dans les études comparant les réponses aux

PCV.²³ The metrics include: (i) the percentage of PCV recipients with serotype-specific immunoglobulin G (IgG) ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ in a WHO reference assay or a well-justified alternative threshold (referred to in this paper as “percentage of seroresponders”); and (ii) the serotype-specific IgG geometric mean concentration (GMC) measured 4 weeks after the primary infant vaccination series regardless of the schedule. If one or more serotypes do not meet both criteria, meeting one criterion should be considered adequate for approval. On the basis of the demonstrated aggregate efficacy of PCV7 and the experimental 9-valent PCV against VT IPD, the 0.35 $\mu\text{g/mL}$ threshold is considered a reasonable correlate of protection. However, it remains unclear whether lower serotype-specific GMCs correspond to reduced efficacy. Importantly, this threshold is intended for assessing non-inferiority to a reference PCV in aggregate. Predefined margins of non-inferiority for each endpoint should be justified, and statistical analysis plans should account for effects of multiplicity of outcomes.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness

The recommendations of this position paper are based on a systematic review of primary evidence on the effectiveness of the WHO-prequalified PCV products against IPD, pneumonia and nasopharyngeal carriage and the immunogenicity of the 3 extended-valency PCV14, PCV15 and PCV20 products.¹³ The safety and effectiveness of PCV10-GSK and PCV13-PFZP have been demonstrated across multiple schedules – including 3p+0, 2p+1 and 3p+1 – with evidence supported by multi-country systematic reviews at global and regional levels.^{8,24,25} Both vaccines provide direct protection in vaccinated individuals and indirect protection to vaccinated and unvaccinated members of the community through reduced transmission (i.e. herd protection).

PCV10-SII was licensed on the basis of immunobridging studies showing non-inferiority to PCV10-GSK and PCV13-PFZ.^{26,27} However, data on the effectiveness and impact of PCV10-SII are limited. In an unpublished post-hoc analysis of data from a phase 4 study in India, the prevalence of VT carriage among children aged

VPC.²³ Les paramètres mesurés sont les suivants: i) le pourcentage de personnes vaccinées par les VPC qui présentent un taux $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ d'immunoglobulines G spécifiques aux sérotypes concernés dans le cadre d'un test de référence de l'OMS, ou une autre valeur seuil dûment justifiée (ci-après «pourcentage de personnes présentant une séréponse»); et ii) la moyenne géométrique des titres (MGT) d'immunoglobulines G spécifiques aux sérotypes concernés, mesurée 4 semaines après la fin de la série de primovaccination chez le nourrisson, indépendamment du schéma vaccinal utilisé. Si un ou plusieurs sérotypes satisfont à un seul de ces deux critères, cela est considéré comme suffisant aux fins de l'approbation. Compte tenu de l'efficacité globale démontrée du VPC7 et du VPC9 expérimental contre la PI due aux sérotypes vaccinaux, le seuil de 0,35 $\mu\text{g/ml}$ est considéré comme un corrélat raisonnable de la protection. Cependant, on ne sait pas avec certitude si une MGT plus faible pour un sérotype donné est révélatrice d'une efficacité réduite. Il est important de noter que ce seuil vise à évaluer la non-infériorité par rapport à un VPC de référence dans son ensemble. Les marges de non-infériorité prédéfinies pour chaque critère de jugement doivent être justifiées, et les plans d'analyse statistique doivent tenir compte des effets de la multiplicité des résultats.

Immunogénicité, efficacité potentielle et efficacité en conditions réelles

Les recommandations formulées dans la présente note de synthèse reposent sur une revue systématique des données primaires concernant l'efficacité en conditions réelles des VPC préqualifiés par l'OMS contre la PI, la pneumonie et le portage rhinopharyngé, ainsi que l'immunogénicité des 3 vaccins à valence élargie que sont le VPC14, le VPC15 et le VPC20.¹³ L'innocuité et l'efficacité du VPC10-GSK et du VPC13-PFZP ont été démontrées pour plusieurs schémas vaccinaux, notamment 3p+0, 2p+1 et 3p+1, sur la base de données étayées par des revues systématiques multipays aux niveaux mondial et régional.^{8,24,25} Les deux vaccins confèrent à la fois une protection directe aux personnes vaccinées et une protection indirecte aux membres de la communauté, qu'ils soient vaccinés ou non, du fait d'une réduction de la transmission (protection collective).

Le VPC10-SII a été homologué sur la base d'études d'immunobridging (études de comparabilité des données d'immunogénicité) qui ont démontré sa non-infériorité par rapport au VPC10-GSK et au VPC13-PFZ.^{26,27} Cependant, les données sur l'efficacité réelle et l'impact du VPC10-SII sont limitées. Dans une analyse post-hoc non publiée des données issues d'une

²³ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixtieth report. Geneva: World Health Organization; 2013. Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 977; <https://www.who.int/publications/m/item/pneumococcal-conjugate-vaccines-annex3-trs-977>, accessed April 2025).

²⁴ Ngocho JS et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease among children under five years of age in Africa: a systematic review. PLoS One. 2019;14:e0212295. doi: 10.1371/journal.pone.0212295.

²⁵ de Oliveira LH et al. Declines in pneumonia mortality following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in Latin American and Caribbean countries. Clin Infect Dis. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa614.

²⁶ Clarke E et al. Immunogenicity and safety of a novel ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in the Gambia: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2021;21:834-46. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30735-0.

²⁷ Adigweme I et al. Immunogenicity and safety of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine administered as a 2 + 1 schedule to healthy infants in the Gambia: a single-centre, double-blind, active-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23:609-20. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00734-4.

²³ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization, sixtieth report. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013. Annexe 3 (Série de Rapports techniques, No. 977; <https://www.who.int/publications/m/item/pneumococcal-conjugate-vaccines-annex3-trs-977>, consulté en avril 2025).

²⁴ Ngocho JS et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease among children under five years of age in Africa: a systematic review. PLoS One. 2019;14:e0212295. doi: 10.1371/journal.pone.0212295.

²⁵ de Oliveira LH et al. Declines in pneumonia mortality following the introduction of pneumococcal conjugate vaccines in Latin American and Caribbean countries. Clin Infect Dis. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa614.

²⁶ Clarke E et al. Immunogenicity and safety of a novel ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants in the Gambia: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2021;21:834-46. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30735-0.

²⁷ Adigweme I et al. Immunogenicity and safety of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine administered as a 2 + 1 schedule to healthy infants in the Gambia: a single-centre, double-blind, active-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2023;23:609-20. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00734-4.

15–20 months who received PCV10-SII was 38.4% lower compared to unvaccinated children aged 16–21 months ($p=0.002$). Serotypes 1, 5 and 7F were not found in either cohort, while carriage of all remaining VTs, except 6A, was lower among vaccinated children.¹³

PCV10-SII was introduced in Kenya in late 2022, replacing PCV10-GSK which had been used for 11 years at high coverage in a 3p+0 schedule. Preliminary results of a study that compared data from the PCV10-GSK period (2012–2021) to the PCV10-SII period (2022–2023) indicate that overall carriage prevalence remained stable between the 2 periods.¹³ Carriage of serotypes 6A and 19A, included in PCV10-SII but not in PCV10-GSK, each showed reductions in the PCV10-SII period compared to the PCV10-GSK period, although the reduction was not statistically significant compared to the pre-PCV period (pre-2011). There was no significant increase in the incidence of IPD. Cases of IPD caused by serotypes 6A and 19A, which increased during the PCV10-GSK period, declined following the introduction of PCV10-SII, although the decline was not statistically significant. IPD caused by serotypes 4 and 18C, included in PCV10-GSK but not PCV-SII, were not detected. These preliminary results suggest that PCV10-SII has a comparable effect on IPD and nasopharyngeal carriage as PCV10-GSK and PCV13-PFZ.

Review of evidence on vaccination schedules, alternate approaches in countries with mature PCV programmes, multi-age cohort campaigns and extended-valency PCV products

Despite the gains in control of pneumococcal disease, residual disease caused by vaccine serotypes remains in populations with high uptake of PCV among children aged <5 years. IPD caused by non-vaccine serotypes has also increased in some settings after vaccine introduction. Moreover, the high costs of PCVs present a significant challenge for implementation and sustainability in many countries. To investigate these issues, optimize the use of PCV in children, and provide flexibility to suit programmatic needs or local disease epidemiology, evidence on the following issues was reviewed: (i) choice of 3-dose PCV schedules; (ii) alternate approaches in countries with mature PCV programmes, including the use of schedules using fewer or fractional doses of PCV; (iii) the use of multi-age cohort (MAC) campaigns in special settings; and (iv) the use of extended-valency PCV products.

1. Comparison of schedules with ≥ 3 doses of PCV

Despite multiple analyses from various sources, there is no evidence that either of the 3-dose PCV vaccination schedules recommended by WHO (i.e. 3p+0 or 2p+1) is superior to the other.

Analysis of surveillance data from the PSERENADE project showed no evidence that the rate of decline in

étude de phase 4 en Inde, la prévalence du portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants âgés de 15 à 20 mois ayant reçu le VPC10-SII était inférieure de 38,4% à celle des enfants non vaccinés âgés de 16 à 21 mois ($p=0,002$). Les sérotypes 1, 5 et 7F n'ont été décelés dans aucune des deux cohortes; pour tous les autres sérotypes vaccinaux, à l'exception de 6A, le portage était moindre chez les enfants vaccinés.¹³

Le VPC10-SII a été introduit au Kenya fin 2022, en remplacement du VPC10-GSK qui avait été utilisé pendant 11 ans selon un schéma 3p+0 avec un taux de couverture élevé. Les résultats préliminaires d'une étude comparant les données de la période d'utilisation du VPC10-GSK (2012-2021) à celles de la période d'utilisation du VPC10-SII (2022-2023) indiquent que la prévalence globale du portage est restée stable entre ces 2 périodes.¹³ Le portage des sérotypes 6A et 19A, qui sont inclus dans le VPC10-SII mais pas dans le VPC10-GSK, a diminué dans la période d'utilisation du VPC10-SII par rapport à la période d'utilisation du VPC10-GSK, bien que ce recul ne soit pas statistiquement significatif par rapport à la période pré-VPC (avant 2011). Aucune augmentation significative de l'incidence de la PI n'a été observée. Les cas de PI imputables aux sérotypes 6A et 19A, qui avaient augmenté pendant la période d'utilisation du VPC10-GSK, ont diminué après l'introduction du VPC10-SII, ce déclin n'étant toutefois pas statistiquement significatif. On n'a détecté aucun cas de PI causé par les sérotypes 4 et 18C, qui sont inclus dans le VPC10-GSK mais pas dans le VPC10-SII. Ces résultats préliminaires suggèrent que le VPC10-SII a un effet comparable à celui du VPC10-GSK et du VPC13-PFZ sur la PI et le portage rhinopharyngé.

Examen des données sur les schémas de vaccination, les autres modalités de vaccination dans les pays dotés de programmes VPC bien établis, les campagnes de cohortes multi-âges et les VPC à valence élargie

Malgré les progrès réalisés dans la lutte contre les pneumocoques, des cas résiduels imputables à des sérotypes vaccinaux continuent d'être observés dans des populations où le taux d'adoption des VPC est élevé chez les enfants de <5 ans. Le nombre de cas de PI dus à des sérotypes non vaccinaux a également augmenté dans certains pays après l'introduction des vaccins. De plus, le coût élevé des VPC représente un obstacle majeur à l'utilisation durable de ces vaccins dans de nombreux pays. Afin d'étudier ces questions, d'optimiser l'administration des VPC chez les enfants et de permettre une certaine souplesse pour adapter les stratégies aux besoins programmatiques ou à l'épidémiologie locale, les questions suivantes ont été examinées: i) choix entre les schémas vaccinaux à 3 doses de VPC; ii) autres approches possibles dans les pays dotés de programmes VPC bien établis, y compris l'adoption de schémas prévoyant un nombre réduit de doses ou des doses fractionnées de VPC; iii) utilisation de campagnes de vaccination de cohortes multi-âges dans des contextes particuliers; et iv) utilisation de VPC à valence élargie.

1. Comparaison des schémas à ≥ 3 doses de VPC

En dépit des nombreuses analyses menées à partir de sources diverses, rien ne permet de conclure à la supériorité de l'un des deux schémas à 3 doses recommandés par l'OMS (3p+0 ou 2p+1) par rapport à l'autre.

L'analyse des données de surveillance issues du projet PSERENADE n'a pas révélé de différence significative du taux de déclin

vaccine-type IPD differed significantly by infant schedule (3p+1, 3p+0 or 2p+1) using either PCV10-GSK and PCV13-PFZ.^{8,13} Greater heterogeneity was observed in the trends for indirect protection against IPD among adults aged ≥ 65 years, with a suggestion that a 3p+1 schedule was associated with a greater decline than the 2p+1 schedule, which in turn appeared more effective than 3p+0. However, data for the 3p+0 schedule were limited, and most 3p+1 data came from the USA with PCV13-PFZ, restricting the generalizability of this observation. The incidence of serotype 1 IPD declined consistently across all age groups under each schedule. Cross-site comparisons may have been influenced by underlying epidemiological differences. For example, most 3p+0 data came from Africa, whereas the majority of 2p+1 data came from Europe.

Data from a systematic review on the impact of PCV10-GSK and PCV13-PFZ on pneumonia,²⁸ supplemented by data from 9 additional studies published up to 2023, were reviewed.¹³ No statistically significant differences were observed in the impact of PCV in a 2p+1 or 3p+0 schedule on pneumonia outcomes, including all-cause radiological pneumonia, pneumococcal pneumonia and pneumonia mortality.

A systematic review of community carriage studies (PCarriage) assessing the impact of PCV on pneumococcal carriage found that comparisons between the 2 schedules were subject to substantial confounding as studies using PCV10-GSK in a 2p+1 schedule were conducted in high-income countries, whereas studies using a 3p+0 schedule were mostly in low- and middle-income countries.^{13,29,30} Similar confounding was observed in PCV13-PFZ studies. The odds of VT carriage were lower in countries using a 2p+1 schedule compared to a 3p+0 schedule with both PCV10-GSK and PCV13-PFZ. The odds ratio for NVT carriage tended to be higher in countries using a 2p+1 schedule, though this trend was not found to be statistically significant. The data for countries using PCV13-PFZ in a 2+1 schedule were dominated by data from South Africa, where the post-PCV carriage trends differed from other countries in the same region or with similar income levels.

A 2010 systematic review on the immunogenicity and impact of different schedules using PCV7 supported the WHO recommendations for a 3-dose (3p+0 or 2p+1)

des cas de PI dus aux sérotypes vaccinaux entre les différents schémas vaccinaux du nourrisson (3p+1, 3p+0 ou 2p+1), que ce soit avec le VPC10-GSK ou le VPC13-PFZ.^{8,13} On a constaté une plus grande hétérogénéité dans l'évolution de la protection indirecte contre la PI chez les adultes âgés de ≥ 65 ans, avec des éléments indiquant que le schéma 3p+1 pourrait être associé à un déclin plus important que le schéma 2p+1, qui lui-même semblait plus efficace que le schéma 3p+0. Cependant, cette observation est difficilement généralisable, car les données relatives au schéma 3p+0 étaient limitées et la plupart des données sur le schéma 3p+1 portaient spécifiquement sur le VPC13-PFZ aux États-Unis d'Amérique. L'incidence de la PI due au sérotype 1 a systématiquement reculé, dans toutes les tranches d'âge et avec tous les schémas vaccinaux. Les comparaisons entre les sites peuvent avoir été influencées par des différences épidémiologiques sous-jacentes. Par exemple, la plupart des données sur le schéma 3p+0 provenaient d'Afrique, tandis que la majorité des données sur le schéma 2p+1 provenaient d'Europe.

Les données d'une revue systématique sur l'impact du VPC10-GSK et du VPC13-PFZ sur la pneumonie,²⁸ complétées par les données de 9 autres études publiées jusqu'en 2023, ont été examinées.¹³ Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les schémas 2p+1 et 3p+0 en ce qui concerne l'impact des VPC sur les issues liées à la pneumonie, y compris la pneumonie radiologiquement confirmée toutes causes confondues, la pneumonie pneumococcique et la mortalité liée à la pneumonie.

Une revue systématique d'études sur le portage communautaire (PCarriage), visant à évaluer l'impact des VPC sur le portage pneumococcique, a montré que les comparaisons entre les 2 schémas vaccinaux étaient sujettes à des facteurs de confusion importants, car les études utilisant le VPC10-GSK selon un schéma 2p+1 ont été menées dans des pays à revenu élevé, tandis que les études reposant sur un schéma 3p+0 ont principalement été réalisées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.^{13,29,30} Les études sur le VPC13-PFZ présentaient des facteurs de confusion similaires. La probabilité de portage des sérotypes vaccinaux était plus faible dans les pays appliquant un schéma 2p+1 que dans ceux utilisant un schéma 3p+0, tant avec le VPC10-GSK qu'avec le VPC13-PFZ. Pour le portage des sérotypes non vaccinaux, le rapport de cotes tendait à être plus élevé dans les pays utilisant un schéma 2p+1, mais cette tendance n'était pas statistiquement significative. Les données relatives à l'utilisation du VPC13-PFZ selon un schéma 2+1 provenaient principalement d'Afrique du Sud, où les tendances en matière de portage post-VPC différaient de celles d'autres pays appartenant à la même région ou ayant des niveaux de revenu similaires.

Une revue systématique réalisée en 2010 sur l'immunogénicité et l'impact de différents schémas d'administration du VPC7 avait étayé les recommandations formulées par l'OMS en faveur

²⁸ Reyburn R et al. Systematic review on the impact of the pneumococcal conjugate vaccine ten valent (PCV10) or thirteen valent (PCV13) on all-cause, radiologically confirmed and severe pneumonia hospitalisation rates and pneumonia mortality in children 0-9 years old. *J Glob Health*. 2023;13:05002. doi: 10.7189/jogh.13.05002.

²⁹ Neal EFG et al. Factors associated with pneumococcal nasopharyngeal carriage: a systematic review. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2:e0000327. doi: 10.1371/journal.pgph.0000327.

³⁰ Jagne I et al. A systematic review of pneumococcal conjugate vaccine impact on pneumococcal nasopharyngeal colonisation density in children under 5 years of age. *Vaccine*. 2023;41:3028–37. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.063.

²⁸ Reyburn R et al. Systematic review on the impact of the pneumococcal conjugate vaccine ten valent (PCV10) or thirteen valent (PCV13) on all-cause, radiologically confirmed and severe pneumonia hospitalisation rates and pneumonia mortality in children 0-9 years old. *J Glob Health*. 2023;13:05002. doi: 10.7189/jogh.13.05002.

²⁹ Neal EFG et al. Factors associated with pneumococcal nasopharyngeal carriage: a systematic review. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2:e0000327. doi: 10.1371/journal.pgph.0000327.

³⁰ Jagne I et al. A systematic review of pneumococcal conjugate vaccine impact on pneumococcal nasopharyngeal colonisation density in children under 5 years of age. *Vaccine*. 2023;41:3028–37. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.03.063.

schedule.³¹ This review was updated in 2017 to include PCV10-GSK and PCV13-PFZ, feeding into WHO recommendations published in 2019.³² This review was further updated to include studies published after 2017. Unpublished data from head-to-head comparisons in the updated review showed that, after the primary series, a 3p+0 schedule elicits higher GMCs of IgG antibodies than the 2 primary doses in a 2p+1 schedule for most serotypes.¹³ However, there was no significant difference between the percentage of seroresponders. One month after the third dose, GMCs were higher with a 2p+1 schedule than those receiving a 3p+0 schedule for all serotypes. Antibody levels after the third dose in a 2p+1 schedule (i.e. post-booster) are expected to be higher since the booster dose is given at an older age.

No additional studies assessing the impact on IPD with a 3p+0 schedule were found beyond that reported in the PSERENADE study.^{8,13} Head-to-head studies comparing the pneumococcal carriage prevalence following vaccine introduction showed no trends favouring either schedule.¹³

Data before and after a switch from a 3p+0 to a 2p+1 schedule in Burkina Faso and Mozambique showed declines in VT carriage after the schedule switch. However, the data were difficult to interpret due to concurrent COVID-19 public health and social measures potentially affecting carriage trends.¹³

2. Alternative approaches to PCV use in children in countries with mature PCV programmes

Evidence was reviewed on 2 potential alternate approaches for the sustained use of PCV in children in settings where high coverage with 3-dose schedules has already reduced the incidence of VT disease and carriage, namely: (i) a 2-dose schedules (one primary dose and a booster dose, 1p+1); and (ii) use of fractional doses of PCV.

2.1. Schedules with fewer doses (1p+1) PCV schedules

In the Gambia, PCV7 was introduced in 2009 and PCV13-PFZ in 2011. In 2017, 33 001 children from 68 clusters were enrolled in a cluster-randomized clinical trial comparing a 1p+1 schedule (6 weeks, 9 months) with a 3p+0 schedule (6, 10, 14 weeks) using PCV13-PFZ. The primary outcome was VT carriage in children with clinical pneumonia in year 4 of the trial, when enough children had been vaccinated to see a cluster-level effect. The secondary outcomes were the incidence of

d'un schéma à 3 doses (3p+0 ou 2p+1).³¹ Cette revue a été mise à jour en 2017 pour inclure le VPC10-GSK et le VPC13-PFZ, et a servi de base aux recommandations de l'OMS publiées en 2019.³² Cette revue a ensuite fait l'objet d'une nouvelle mise à jour pour inclure les études publiées après 2017. Des données non publiées issues de comparaisons directes incluses dans la version mise à jour de la revue systématique ont montré que pour la plupart des sérotypes, les MGT d'IgG induites après la série de primovaccination sont plus élevées avec le schéma 3p+0 qu'après les 2 doses de primovaccination du schéma 2p+1.¹³ Cependant, aucune différence significative du pourcentage de personnes présentant une séroréponse n'a été observée. Un mois après la troisième dose, les MGT étaient plus élevées avec le schéma 2p+1 qu'avec le schéma 3p+0, pour tous les sérotypes. Il est attendu que les taux d'anticorps soient plus élevés après la troisième dose d'un schéma 2p+1 (c.-à-d. après le rappel), étant donné que la dose de rappel est administrée à un âge plus avancé.

Aucune autre étude évaluant l'impact des VPC sur la PI avec un schéma 3p+0 n'a été trouvée, au-delà de celle rapportée dans le projet PSERENADE.^{8,13} Les études de comparaison directe de la prévalence du portage pneumococcique après l'introduction des vaccins n'ont révélé aucune tendance plus favorable à un schéma qu'à l'autre.¹³

Des données recueillies avant et après le passage d'un schéma 3p+0 à un schéma 2p+1 au Burkina Faso et au Mozambique ont mis en évidence une baisse du portage des sérotypes vaccinaux après cette transition. Cependant, ces données étaient difficiles à interpréter en raison de la mise en œuvre concomitante de mesures sociales et de santé publique liées à la COVID-19, qui ont pu avoir une incidence sur l'évolution du portage.¹³

2. Autres modalités d'utilisation des VPC chez l'enfant dans les pays dotés de programmes VPC bien établis

Il a été procédé à un examen des données disponibles sur 2 autres approches possibles pour une utilisation durable des VPC chez les enfants dans les zones où un schéma à 3 doses avec une couverture élevée a déjà abouti à une baisse de l'incidence de la maladie et du portage des sérotypes vaccinaux, à savoir: i) un calendrier à 2 doses (une dose de primovaccination et une dose de rappel, 1p+1); et ii) l'utilisation de doses fractionnées de VPC.

2.1. Schéma vaccinal avec un nombre réduit de doses (1p+1)

En Gambie, le VPC7 a été introduit en 2009 et le VPC13-PFZ en 2011. En 2017, un essai clinique randomisé par grappes comparant un schéma 1p+1 (6 semaines, 9 mois) à un schéma 3p+0 (6, 10, 14 semaines) avec le VPC13-PFZ a été mené auprès de 33 001 enfants répartis en 68 grappes. Le critère de jugement principal était le portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants présentant une pneumonie clinique au cours de la 4^e année de l'essai, lorsque suffisamment d'enfants avaient été vaccinés pour qu'un effet puisse être observé au niveau des

³¹ Deloria Knoll M et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33 Suppl 2:S119–29. doi: 10.1097/INF.0000000000000079.

³² Cohen O et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) review of impact evidence (PRIME). Geneva: World Health Organization; 2017 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/9_session_PCV/Oct2019_session9_PCV_PRIMEsummary.pdf, accessed November 2024).

³¹ Deloria Knoll M et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33 Suppl 2:S119–29. doi: 10.1097/INF.0000000000000079.

³² Cohen O et al. Pneumococcal conjugate vaccine (PCV) review of impact evidence (PRIME). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2017 (https://terrance.who.int/mediacentre/data/sage/SAGE_Docs_Ppt_Oct2017/9_session_PCV/Oct2019_session9_PCV_PRIMEsummary.pdf, consulté en novembre 2024).

radiological pneumonia in children aged <5 years through years 1 to 4 of the study and community (all ages) VT carriage in year 4 of the trial.³³ Considering potential programmatic and cost benefits of a reduced dose schedule, a conservative 15% difference was chosen as the threshold for non-inferiority. The 1p+1 schedule was considered non-inferior if the upper limit of the 95% confidence interval for the carriage prevalence ratio was ≤ 1.38 .

Preliminary analyses showed that non-inferiority was demonstrated for VT carriage in children with clinical pneumonia and for community VT carriage. In year 4, the prevalence of vaccine-type carriage among children with clinical pneumonia who received the 1p+1 versus the 3p+0 schedule was 8.0% and 8.4% respectively (the adjusted prevalence ratio was 0.95; 95% CI 0.80, 1.13). In persons of all ages in the community, vaccine-type carriage was 11.0% and 11.3% respectively in the 2 cohorts (adjusted prevalence ratio 0.97; 95% CI: 0.24, 1.26). There was also no statistically significant difference in the adjusted incidence rate ratio of radiological pneumonia in children aged <5 years between the 1p+1 and 3p+0 cohorts (1.07; 95% CI: 0.81, 1.41).¹³

The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland introduced PCV7 in 2006 and PCV13-PFZ in 2010. On 1 January 2020, the recommended schedule for children was changed from 2p+1 (8 and 16 weeks with a booster at 12 months) to 1p+1 (12 weeks with a booster dose at 12 months). A comparison of the incidence of total cases, breakthrough cases and case fatality ratio in those who developed IPD was conducted among children eligible for the 1p+1 schedule (born 1 January 2020 – 31 December 2022) during April 2022–March 2023 (financial year), and 3 historical cohorts (born 2015–2019) who received the 2p+1 schedule and developed IPD during 3 respective pre-pandemic financial years 2017–2020.^{34,35} Years 2020–2022 were excluded from analysis due to the changes in pneumococcal epidemiology during the COVID-19 pandemic. The incidence rate ratio (IRR) of IPD showed no significant difference between the 2 cohorts (IRR 0.96, 95% CI: 0.8, 1.14, $p=0.63$), and the median age of IPD did not differ significantly by cohort. Breakthrough rates were not significantly different between children in the 2p+1 and 1p+1 cohorts (IRR: 1.42, 95% CI: 0.78, 2.49, $p=0.20$). The 30-day case fatality rates were also not statistically significantly different between the 2 cohorts – i.e. 5.7%

grappes. Les critères de jugement secondaires étaient l'incidence de la pneumonie radiologiquement confirmée chez les enfants de <5 ans au cours des années 1 à 4 de l'étude et le portage des sérotypes vaccinaux dans la communauté (tous âges confondus) au cours de la 4^e année.³³ Compte tenu des avantages programmatiques et économiques que pourrait présenter un schéma à nombre réduit de doses, une différence prudente de 15% a été choisie comme seuil de non-infériorité. Le schéma 1p+1 était considéré comme non inférieur si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le ratio de prévalence du portage était $\leq 1,38$.

Selon les analyses préliminaires, la non-infériorité a été démontrée pour le portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants atteints de pneumonie clinique, ainsi que pour le portage des sérotypes vaccinaux dans la communauté. Au cours de la 4^e année, la prévalence du portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants atteints de pneumonie clinique était de 8,0% avec le schéma 1p+1 et de 8,4% avec le schéma 3p+0 (le ratio de prévalence ajusté était de 0,95; IC à 95%: [0,80;1,13]). Dans la communauté, tous âges confondus, le portage des sérotypes vaccinaux se chiffrait respectivement à 11,0% et 11,3% dans les 2 cohortes (ratio de prévalence ajusté de 0,97; IC à 95%: [0,24;1,26]). Il n'y avait pas non plus de différence statistiquement significative dans le ratio ajusté des taux d'incidence de la pneumonie radiologiquement confirmée chez les enfants âgés de <5 ans entre les cohortes 1p+1 et 3p+0 (1,07; IC à 95%: [0,81; 1,41]).¹³

Au Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, le VPC7 a été introduit en 2006 et le VPC13-PFZ en 2010. Le 1^{er} janvier 2020, le schéma recommandé pour les enfants a été modifié, passant de 2p+1 (à 8 et 16 semaines, avec un rappel à 12 mois) à 1p+1 (à 12 semaines, avec un rappel à 12 mois). L'incidence totale des cas, le nombre de cas survenus malgré la vaccination et les taux de létalité chez les sujets ayant développé une PI ont été comparés parmi les enfants éligibles au schéma 1p+1 (nés entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2022) pendant l'exercice financier d'avril 2022-mars 2023 et parmi les enfants de 3 cohortes historiques (nés entre 2015 et 2019) ayant reçu le schéma 2p+1 et ayant développé une PI au cours des 3 exercices financiers prépandémiques respectifs de la période 2017-2020.^{34,35} Les années 2020-2022 ont été exclues de l'analyse en raison des changements survenus dans l'épidémiologie de la pneumococcie pendant la pandémie de COVID-19. Le ratio des taux d'incidence de la PI n'a montré aucune différence significative entre les 2 cohortes (ratio de 0,96, IC à 95%: [0,8; 1,14], $p=0,63$) et l'âge médian des sujets atteints de PI ne différait pas de manière significative selon la cohorte. Le taux de cas survenus malgré la vaccination n'était pas significativement différent entre les enfants des cohortes 2p+1 et 1p+1 (ratio: 1,42, IC à 95%: [0,78; 2,49], $p=0,20$). Le taux de létalité à 30 jours ne différait pas non plus de façon statistiquement significative

³³ Mackenzie GA et al. A cluster-randomised, non-inferiority trial of the impact of a two-dose compared to three-dose schedule of pneumococcal conjugate vaccination in rural Gambia: the PVS trial. *Trials*. 2022;23:71. doi: 10.1186/s13063-021-05964-5.

³⁴ Bertran M et al. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1 + 1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:546–56. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00706-5.

³⁵ Abdullahi F et al. Characteristics of children with invasive pneumococcal disease eligible for the 1+1 compared with the 2+1 PCV13 infant immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8:788–97. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00193-7.

³³ Mackenzie GA et al. A cluster-randomised, non-inferiority trial of the impact of a two-dose compared to three-dose schedule of pneumococcal conjugate vaccination in rural Gambia: the PVS trial. *Trials*. 2022;23:71. doi: 10.1186/s13063-021-05964-5.

³⁴ Bertran M et al. Invasive pneumococcal disease 3 years after introduction of a reduced 1 + 1 infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:546–56. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00706-5.

³⁵ Abdullahi F et al. Characteristics of children with invasive pneumococcal disease eligible for the 1+1 compared with the 2+1 PCV13 infant immunisation schedule in England: a prospective national observational surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024;8:788–97. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00193-7.

(95% CI: 2.6, 10.8) in the 1p+1 cohort and 3.7% (95% CI: 2.2, 5.7) in the 2p+1 cohort. Early data for 2023–2024 show a stable IPD incidence across all age groups, including infants and toddlers.

A systematic review and meta-analyses were conducted to determine the efficacy and effectiveness of 1p+1 schedules relative to 3-dose schedules (2p+1, 3p+0) and no vaccination.³⁶ Randomized controlled trials in 8 countries, including the cluster-randomized trial in the Gambia, as well as the observational study from the United Kingdom, were included in the review.^{33–35,37–43} In addition to the effects on IPD and pneumonia from the 2 single studies in the Gambia and the United Kingdom, the review included a meta-analysis of the prevalence of pneumococcal nasopharyngeal carriage (VT and NVT) and immunogenicity, as measured by the percentage of “seroresponders”, IgG GMCs and opsonophagocytic assay geometric mean titres in those receiving a 2-dose schedule (1p+1) or a 3-dose (2p+1 or 3p+0) schedule.

No differences in the prevalence of vaccine-type carriage were observed between either the 3-dose schedule and the 1p+1 schedule with PCV10-GSK or PCV13-PFZ, post-primary series or post-final dose. The IgG GMCs were higher at 4 weeks following the primary series for the 3-dose schedules (3p and 2p) compared to the 2-dose schedule (1p) for both PCV10-GSK and PCV13-PFZ. One month after the final dose of PCV10-GSK administered at 6–18 months of age, IgG GMCs were higher following the 2p+1 schedule compared to the 1p+1 schedule for 2/10 serotypes; no difference was observed for the others. When comparing the 1p+1

entre les 2 cohortes: il était de 5,7% (IC à 95%: [2,6; 10,8]) dans la cohorte 1p+1 et de 3,7% (IC à 95%: [2,2; 5,7]) dans la cohorte 2p+1. Les données préliminaires pour 2023–2024 indiquent une incidence stable de la PI dans toutes les tranches d'âge, y compris chez les nourrissons et les très jeunes enfants.

Une revue systématique et des méta-analyses ont été menées afin de déterminer l'efficacité potentielle et réelle des schémas 1p+1 par rapport aux schémas à 3 doses (2p+1, 3p+0) et à l'absence de vaccination.³⁶ La revue incluait des essais contrôlés randomisés menés dans 8 pays, y compris l'essai randomisé par grappes en Gambie, ainsi que l'étude observationnelle réalisée au Royaume-Uni.^{33–35,37–43} Outre les données relatives aux effets sur la PI et la pneumonie issues des 2 études individuelles menées en Gambie et au Royaume-Uni, la revue comprenait une méta-analyse de la prévalence du portage rhinopharyngé des pneumocoques (sérotypes vaccinaux et non vaccinaux) et de l'immunogénicité, mesurée par le pourcentage de personnes présentant une séroréponse, les MGT d'IgG et la moyenne géométrique des titres dans les tests d'opsonophagocytose chez les personnes recevant un schéma à 2 doses (1p+1) ou à 3 doses (2p+1 ou 3p+0).

Aucune différence n'a été observée dans la prévalence du portage des sérotypes vaccinaux entre les schémas à 3 doses et le schéma 1p+1 avec le VPC10-GSK ou le VPC13-PFZ, que ce soit après la série de primovaccination ou après la dose finale. Les MGT d'IgG étaient plus élevées 4 semaines après la série de primovaccination pour les schémas à 3 doses (3p et 2p) par rapport au schéma à 2 doses (1p) pour le VPC10-GSK et le VPC13-PFZ. Un mois après la dernière dose de VPC10-GSK administrée à l'âge de 6–18 mois, les MGT d'IgG étaient plus élevées avec le schéma 2p+1 qu'avec le schéma 1p+1 pour 2 des 10 sérotypes; aucune différence n'a été observée pour les autres sérotypes. Par rapport au schéma 3p+0, le schéma 1p+1 a

³⁶ Neal EFG et al. Report: Pneumococcal conjugate vaccine reduced dosing schedule – a systematic review and meta-analysis. Geneva: World Health Organization; 2025 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/agenda-sage/report-who-pcv-1-1.pdf?sfvrsn=3fe03a68_1, accessed May 2025).

³⁷ Kawade A et al. Effect of reduced two-dose (1+1) schedule of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (Synflorix(TM) and Prevenar13(TM)) on nasopharyngeal carriage and serotype-specific immune response in the first two years of life: results from an open-labelled randomized controlled trial in Indian children. *Vaccine*. 2023;41(19):3066–79

³⁸ Yoshida LM et al. Effect of a reduced PCV10 dose schedule on pneumococcal carriage in Vietnam. *N Engl J Med*. 2024 Nov 28;391(21):1992–2002. doi: 10.1056/NEJMoa2400007.

³⁹ Goldblatt D et al. Pneumococcal carriage following PCV13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared to two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants. *Vaccine*. 2023;41(19):3019–23

⁴⁰ Olwage CP et al. Single priming and booster dose of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and *Streptococcus pneumoniae* colonisation in children in South Africa: a single-centre, open-label, randomised trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(5):326–35.

⁴¹ Sadarangani M. A randomized controlled trial to compare a one-dose versus two-dose priming schedule of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canadian infants; a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. 2017 [updated 2024 Mar 2004] (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03384589#study-record-dates>).

⁴² Smith-Vaughan H et al. Effect of different schedules of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in Vietnamese infants: results from a randomised controlled trial. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;32:100651. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.

⁴³ Madhi SA et al. Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1426–36. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30289-9. (Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e275. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30741-6).

³⁶ Neal EFG et al. Report: Pneumococcal conjugate vaccine reduced dosing schedule – a systematic review and meta-analysis. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2025 (https://cdn.who.int/media/docs/default-source/agenda-sage/report-who-pcv-1-1.pdf?sfvrsn=3fe03a68_1, consulté en mai 2025).

³⁷ Kawade A et al. Effect of reduced two-dose (1+1) schedule of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines (Synflorix(TM) and Prevenar13(TM)) on nasopharyngeal carriage and serotype-specific immune response in the first two years of life: results from an open-labelled randomized controlled trial in Indian children. *Vaccine*. 2023;41(19):3066–79

³⁸ Yoshida LM et al. Effect of a reduced PCV10 dose schedule on pneumococcal carriage in Vietnam. *N Engl J Med*. 2024 Nov 28;391(21):1992–2002. doi: 10.1056/NEJMoa2400007.

³⁹ Goldblatt D et al. Pneumococcal carriage following PCV13 delivered as one primary and one booster dose (1 + 1) compared to two primary doses and a booster (2 + 1) in UK infants. *Vaccine*. 2023;41(19):3019–23

⁴⁰ Olwage CP et al. Single priming and booster dose of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines and *Streptococcus pneumoniae* colonisation in children in South Africa: a single-centre, open-label, randomised trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(5):326–35.

⁴¹ Sadarangani M. A randomized controlled trial to compare a one-dose versus two-dose priming schedule of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Canadian infants; a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. 2017 [updated 2024 Mar 2004] (<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03384589#study-record-dates>).

⁴² Smith-Vaughan H et al. Effect of different schedules of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage in Vietnamese infants: results from a randomised controlled trial. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;32:100651. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.

⁴³ Madhi SA et al. Immunogenicity of a single-dose compared with a two-dose primary series followed by a booster dose of ten-valent or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in South African children: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(12):1426–36. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30289-9. (Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e275. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30741-6).

against the 3p+0 schedule, the IgG GMCs were higher for all serotypes following the 1p+1 schedule after the final dose. One month after the final dose of PCV13-PFZ was administered at 6–18 months of age, the results were mixed when comparing the immunogenicity of the 2p+1 and 1p+1 schedules. The 2p+1 schedule was favoured for some serotypes for some outcomes and 1p+1 for others. When comparing the 1p+1 versus the 3p+0 schedule, the 1p+1 schedule was favoured for IgG GMC and the percentage of seroresponders for all serotypes.

A transmission model using data on the reduction of pneumococcal nasopharyngeal carriage from a reduced-dose schedule trial conducted in Nha Trang, Viet Nam, was used to predict the impact of a switch from a 2p+1 to a 1p+1 schedule on VT carriage and IPD.¹³ The model predicted that, in settings where a 3-dose schedule has largely eliminated vaccine-type carriage, switching to a 1p+1 schedule would not result in a measurable loss of control of VT IPD. In settings where a 3-dose schedule has not controlled vaccine-type carriage, the model predicted that a switch to 1p+1 would result in some loss of impact against carriage and IPD. The decrease in impact against vaccine-type IPD would be greater where vaccine serotypes continue to circulate widely despite adequate coverage with a 3-dose schedule. However, even in these settings, modelled loss of impact tended to be low; in settings with very high residual vaccine-type carriage (e.g. 40%), the switch to a 2-dose schedule is modelled to result in a loss in impact of about 15%. When the model was fitted to the recent data from the Gambia 1p+1 study, the predicted vaccine effectiveness of a 1p+1 schedule against IPD and carriage was higher, and the loss of impact was less, compared to the model that extrapolated the findings from the Viet Nam trial.

2.2. Use of fractional doses of PCV

The basis for considering the use of fractional doses of PCV was that early studies with a pentavalent PCV showed that 0.5 µg of the capsular polysaccharide per dose was adequate to elicit an IgG antibody response > 0.35 µg/ml.⁴⁴ This is lower than the polysaccharide amount in all 3 currently prequalified PCVs.

A randomized non-inferiority clinical trial in Kenya allocated 2097 infants aged 6–8 weeks to one of 7 groups to assess the immunogenicity of fractional intramuscular doses (20% or 40% of the full dose) of PCV13-PFZ or PCV10-GSK compared to a full-dose schedule administered in a 2p+1 schedule.⁴⁵ The secondary objectives of the trial were to assess the functionality of the anti-

donné des MGT d'IgG plus élevées pour tous les sérotypes après la dernière dose. Un mois après la dernière dose de VPC13-PFZ administrée à l'âge de 6-18 mois, la comparaison de l'immunogénicité des schémas 2p+1 et 1p+1 a donné des résultats mitigés. Le schéma 2p+1 a donné des résultats plus favorables pour certains sérotypes et certains critères de jugement, et le schéma 1p+1 pour d'autres. Par rapport au schéma 3p+0, le schéma 1p+1 a donné des résultats plus favorables en ce qui concerne les MGT d'IgG et le pourcentage de personnes présentant une séroréponse, pour tous les sérotypes.

Une modélisation de la transmission, effectuée à partir de données sur la réduction du portage rhinopharyngé des pneumocoques recueillies lors d'un essai sur les schémas à nombre réduit de doses mené à Nha Trang (Viet Nam), a été utilisée pour prédire l'impact du passage d'un schéma 2p+1 à un schéma 1p+1 sur le portage des sérotypes vaccinaux et sur la PI.¹³ Selon les prévisions de ce modèle, dans les zones où le portage des sérotypes vaccinaux a déjà en grande partie été éliminé par l'administration d'un schéma vaccinal à 3 doses, le passage à un schéma 1p+1 n'entraînerait pas de recul mesurable dans la lutte contre la PI due aux sérotypes vaccinaux. Dans les zones où l'utilisation d'un schéma à 3 doses n'a pas permis d'endiguer le portage des sérotypes vaccinaux, le modèle a prédit qu'un passage au schéma 1p+1 se traduirait par un certain déclin de l'impact contre le portage et la PI. Cette perte d'impact contre la PI due aux sérotypes vaccinaux serait plus importante là où les sérotypes vaccinaux continuent de circuler largement malgré une couverture adéquate avec un schéma à 3 doses. Cependant, même dans ces zones, la perte d'impact modélisée tendait à être faible; dans les zones enregistrant un niveau très élevé de portage résiduel des sérotypes vaccinaux (p. ex. 40%), le passage à un schéma à 2 doses entraînerait une perte d'impact d'environ 15% selon la modélisation. Lorsque le modèle a été ajusté pour tenir compte des données récentes de l'étude 1p+1 en Gambie, l'efficacité vaccinale prédite d'un schéma 1p+1 contre la PI et le portage était plus élevée, et la perte d'impact moindre, que dans le modèle fondé sur l'extrapolation des résultats de l'essai mené au Viet Nam.

2.2. Utilisation de doses fractionnées de VPC

La raison pour laquelle il a été envisagé d'utiliser des doses fractionnées de VPC tient au fait que les premières études menées avec un VPC pentavalent avaient montré qu'une quantité de 0,5 µg de polysaccharide capsulaire par dose était suffisante pour induire une réponse en anticorps IgG >0,35 µg/ml.⁴⁴ Cette quantité est inférieure à la quantité de polysaccharides contenue dans les 3 VPC actuellement préqualifiés.

Dans un essai clinique randomisé de non-infériorité mené au Kenya, 2097 nourrissons âgés de 6-8 semaines ont été répartis dans 7 groupes distincts en vue d'évaluer l'immunogénicité de doses fractionnées intramusculaires (correspondant à 20% ou 40% de la dose complète) de VPC13-PFZ ou de VPC10-GSK, par rapport à des doses complètes administrées selon un schéma 2p+1.⁴⁵ Les objectifs secondaires de cet essai étaient d'évaluer

⁴⁴ Lucinde RK et al. Pneumococcal conjugate vaccine dose-ranging studies in humans: a systematic review. *Vaccine*. 2021;39:5095–105. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.033.

⁴⁵ Gallagher KE et al. Fractional doses of pneumococcal conjugate vaccine – a noninferiority trial. *N Engl Med*. 2024;391:2003–13. doi: 10.1056/NEJMoa2314620.

⁴⁴ Lucinde RK et al. Pneumococcal conjugate vaccine dose-ranging studies in humans: a systematic review. *Vaccine*. 2021;39:5095–105. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.033.

⁴⁵ Gallagher KE et al. Fractional doses of pneumococcal conjugate vaccine – a noninferiority trial. *N Engl Med*. 2024;391:2003–13. doi: 10.1056/NEJMoa2314620.

bodies elicited and the effect on nasopharyngeal carriage of the PCV10 serotypes plus serotypes 6A and 19A. The assessment of non-inferiority was based on the lower limit of a 2-sided 95% confidence interval (CI) being $> -10\%$ for the percentage of seroresponders following the primary series and a lower limit of IgG GMR > 0.5 after the booster dose. To deem the fractional dose schedule as non-inferior, both the primary series and booster criteria had to be met for non-inferiority for 8 of 10 serotypes in PCV10-GSK or 10 of 13 serotypes in PCV13-PFZ.

Following the primary series with a 40% fractional dose (0.2 ml of a standard 0.5 ml dose) of PCV13-PFZ, non-inferiority criteria for individual serotypes were met for 12 of 13 serotypes. For PCV10-GSK, non-inferiority criteria were met for only 7 of 10 serotypes. Following a primary series with a 20% fractional dose (0.1 ml of a standard 0.5 ml dose), for PCV13-PFZ and PCV10-GSK, non-inferiority criteria were met for only 7 of the 13 and 10 serotypes, respectively. Following the booster dose, the non-inferiority criteria for the ratios of GMC of IgG antibodies were met for all 13 serotypes with the 40% dose of PCV13-PFZ and for 6 of 13 serotypes with the 20% dose. For PCV10-GSK, the non-inferiority criteria were met for 6 of 10 and 1 of 10 serotypes with the 40% and 20% doses respectively.

There were no statistically significant differences in the prevalence of vaccine-type carriage in any of the study arms at 9 months of age. At 18 months of age, there were no statistically significant differences between the PCV13-PFZ arms. However, there was a statistically significant higher prevalence of carriage of the PCV10 serotypes in the PCV10-GSK 20% fractional dose arm compared to the full-dose arm ($p=0.008$). There were no significant differences in adverse events across the study arms.

No data on fractional doses of PCV10-SII as part of routine immunization are available. Currently, fractional PCV doses are not used for routine immunization in any country.

3. Multi-age cohort (MAC) PCV vaccination campaigns

3.1. Multi-age cohort campaigns in response to pneumococcal outbreaks

A mathematical model predicted the impact of reactive vaccination with PCV in response to pneumococcal serotype 1 meningitis outbreaks in the African meningitis belt.⁴⁶ The model predicted that outbreak response vaccination with PCV13-PFZ could prevent 10–20% of outbreak cases. The estimated impact and the number needed to vaccinate (NNV) to prevent one case varied greatly according to the size of the outbreak and timing of the outbreak response. Large (≥ 80 cumulative cases

la fonctionnalité des anticorps induits et l'effet sur le portage rhinopharyngé des sérotypes du VPC10 et des sérotypes 6A et 19 A. L'évaluation de la non-infériorité était fondée sur les éléments suivants: limite inférieure d'un intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95% $> -10\%$ pour le pourcentage de personnes présentant une séroréponse après la série de primovaccination, et limite inférieure du ratio des MGT d'IgG $> 0,5$ après la dose de rappel. Pour que le schéma à doses fractionnées soit considéré comme non inférieur, les critères de non-infériorité devaient être remplis à la fois pour la série de primovaccination et la dose de rappel pour 8 des 10 sérotypes contenus dans le VPC10-GSK ou pour 10 des 13 sérotypes du VPC13-PFZ.

Après la série de primovaccination par des doses fractionnées de 40% de VPC13-PFZ (soit 0,2 ml sur une dose standard de 0,5 ml), les critères de non-infériorité étaient remplis pour 12 des 13 sérotypes individuels. Pour le VPC10-GSK, les critères de non-infériorité n'étaient satisfaits que pour 7 des 10 sérotypes. Après la série de primovaccination avec des doses fractionnées de 20% (soit 0,1 ml sur une dose standard de 0,5 ml), les critères de non-infériorité n'ont été remplis que pour 7 des 13 sérotypes avec le VPC13-PFZ et pour 7 des 10 sérotypes avec le VPC10-GSK. Après la dose de rappel, les critères de non-infériorité relatifs au ratio des MGT d'IgG ont été atteints pour l'ensemble des 13 sérotypes avec la dose de 40% de VPC13-PFZ et pour 6 des 13 sérotypes avec la dose de 20%. Pour le VPC10-GSK, les critères de non-infériorité ont été remplis pour 6 sérotypes sur 10 et pour 1 sérotype sur 10 avec les doses de 40% et de 20% respectivement.

Aucun des groupes de l'étude ne présentait de différence statistiquement significative dans la prévalence du portage des sérotypes vaccinaux à l'âge de 9 mois. À l'âge de 18 mois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu le VPC13-PFZ. Cependant, on a constaté que la prévalence du portage des sérotypes du VPC10 était statistiquement plus élevée dans le groupe ayant reçu des doses fractionnées de 20% du VPC10-GSK que dans celui ayant reçu la dose complète ($p=0,008$). Aucune différence significative n'a été observée entre les différents groupes de l'étude en termes d'événements indésirables.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de doses fractionnées de VPC10-SII dans le cadre de la vaccination systématique. Actuellement, aucun pays n'a recours à des doses fractionnées de VPC aux fins de la vaccination systématique.

3. Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges par les VPC

3.1. Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges en riposte aux épidémies de pneumocoque

Un modèle mathématique a permis de prédire l'impact qu'aurait la vaccination réactive par des VPC en riposte à des flambées épidémiques de méningite à pneumocoque de sérotype 1 dans la ceinture africaine de la méningite.⁴⁶ Selon les prévisions de ce modèle, la mise en œuvre d'une vaccination de riposte aux épidémies avec le VPC13-PFZ pourrait prévenir 10–20% des cas liés à l'épidémie. Les estimations de l'impact et du nombre de personnes à vacciner pour prévenir un cas variaient considérablement en fonction de l'ampleur de la flambée épidémique et

⁴⁶ Hadley L et al. Modelling control strategies for pneumococcal meningitis outbreaks in the African meningitis belt. *Vaccine*. 2024;42:125983. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.05.031.

⁴⁶ Hadley L et al. Modelling control strategies for pneumococcal meningitis outbreaks in the African meningitis belt. *Vaccine*. 2024;42:125983. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.05.031.

per 100 000) and/or prolonged outbreaks (exceeding a response threshold of 10 suspected cases per 100 000 per week for ≥ 4 weeks) had an NNV $< 10\,000$, whereas outbreaks not meeting these criteria had NNV ranging from 23 800 to 701 600. For comparison, the NNVs for routine infant vaccination with PCV were lower in Burkina Faso (3100–5600) and Ghana (1500–2600). Since the size and duration of an outbreak would be difficult to predict in time for an effective vaccination response to be implemented (i.e. within 2 weeks of onset), the efficient use of reactive vaccination in response to an outbreak would be challenging.

3.2. Multi-age cohort campaigns in communities with suspected low vaccination coverage

A cluster-randomized trial in Niger assessed whether use of a single full or 20% fractional dose of PCV10-SII targeting children 1 through 9 years of age in a setting with suspected low routine vaccination coverage would control the circulation of VT pneumococci.⁴⁷

The baseline characteristics of the different groups were similar. Vaccination coverage, based on vaccination cards or verbal reports, was higher than anticipated from administrative data. This was also reflected in the low baseline VT carriage prevalence. The risk difference in the prevalence of VT carriage between the full-dose arm and the control arm (no vaccination) was -16.2% (95% CI: -28.6 to -3.0, $p=0.002$ for superiority). The risk difference between the full-dose versus the fractional-dose arms was -3.8% (95% CI: -6.1 to -1.6); non-inferiority was demonstrated since the lower limit of the 95% CI was not below the prespecified lower limit of -7.5%.

3.3. Multi-age cohort campaigns in settings with humanitarian emergencies

In 2024, an estimated 300 million people needed humanitarian assistance.⁴⁸ The incidence of pneumococcal disease in such settings is expected to be higher because of the higher prevalence of risk factors.

Cross-sectional pneumococcal nasopharyngeal carriage surveys were conducted in an Internally Displaced Population camp near Hargeisa, Somaliland. Data from these studies were used in a transmission model to simulate the impact of a single-dose campaign with PCV10-SII targeting children up to 15 years of age with an assumed coverage of 85%.¹³

du moment auquel la riposte est menée. Pour les épidémies de grande ampleur (≥ 80 cas cumulés pour 100 000 personnes) et/ou prolongées (dépassant le seuil de 10 cas suspects pour 100 000 personnes par semaine pendant ≥ 4 semaines), le nombre de personnes à vacciner pour prévenir un cas était $< 10\,000$, tandis que pour les épidémies ne répondant pas à ces critères, il était compris entre 23 800 et 701 600. À titre de comparaison, dans le cadre de la vaccination systématique des nourrissons par les VPC, les estimations du nombre de personnes à vacciner pour prévenir un cas étaient plus faibles au Burkina Faso (3100–5600) et au Ghana (1500–2600). Étant donné qu'il est difficile de prédire l'ampleur et la durée d'une flambée épidémique suffisamment tôt pour mettre en œuvre une riposte vaccinale efficace (c.-à-d. dans les 2 semaines suivant l'apparition de la flambée), il n'est pas aisé d'utiliser efficacement la vaccination réactive en riposte à une flambée.

3.2. Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges dans les communautés où la couverture vaccinale est présumée faible

Un essai randomisé par grappes a été mené au Niger pour déterminer si, dans les zones où la couverture de la vaccination systématique est présumée faible, l'administration d'une seule dose complète ou fractionnée de VPC10-SII aux enfants âgés de 1-9 ans permettrait d'endiguer la circulation des pneumocoques de sérotypes vaccinaux.⁴⁷

Les caractéristiques de base des différents groupes étaient similaires. La couverture vaccinale estimée à partir des cartes de vaccination et des déclarations orales était plus élevée que ce que laissaient présager les données administratives. Cette constatation était également reflétée dans la faible prévalence de base du portage des sérotypes vaccinaux. La différence de risque entre le groupe ayant reçu la dose complète et le groupe témoin (pas de vaccination), en termes de prévalence du portage des sérotypes vaccinaux, était de -16,2% (IC à 95%: [-28,6; -3,0], $p=0,002$ pour la supériorité). Entre le groupe ayant reçu la dose complète et celui ayant reçu une dose fractionnée, la différence de risque était de -3,8% (IC à 95%: [-6,1; -1,6]); la non-infériorité était démontrée puisque la limite inférieure de l'IC à 95% ne se situait pas en dessous de la limite inférieure prédéfinie de -7,5%.

3.3. Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges dans les situations d'urgence humanitaire

On estime qu'en 2024, 300 millions de personnes ont eu besoin d'une aide humanitaire.⁴⁸ Dans les situations d'urgence humanitaire, on peut s'attendre à ce que l'incidence des pneumocoques soit plus élevée en raison de la plus grande prévalence des facteurs de risque.

Des enquêtes transversales sur le portage rhinopharyngé des pneumocoques ont été menées dans un camp de personnes déplacées à l'intérieur de leur propre pays près de Hargeisa, au Somaliland. Les données tirées de ces études ont été intégrées dans une modélisation de la transmission pour simuler l'impact qu'aurait une campagne de vaccination par une dose unique de VPC10-SII ciblant les enfants jusqu'à 15 ans, avec un taux de couverture présumé de 85%.¹³

⁴⁷ Coldiron ME et al. Effect of mass campaigns with full and fractional doses of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumasil) on the reduction of nasopharyngeal pneumococcal carriage in Niger: a three-arm, open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(6): 634–42. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00719-9.

⁴⁸ United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Global Humanitarian Overview 2024 (<https://www.unocha.org/publications/report/world/global-humanitarian-overview-2024-enarfrs>, accessed August 2025).

⁴⁷ Coldiron ME et al. Effect of mass campaigns with full and fractional doses of pneumococcal conjugate vaccine (Pneumasil) on the reduction of nasopharyngeal pneumococcal carriage in Niger: a three-arm, open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2025;25(6): 634–42. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00719-9.

⁴⁸ United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs (OCHA). Global Humanitarian Overview 2024 (<https://www.unocha.org/publications/report/world/global-humanitarian-overview-2024-enarfrs>, consulté en août 2025).

The model predicted a reduction in IPD of 33% (95% CI: 29, 37), 42% (95% CI: 37, 48) and 45% (95% CI: 39, 52) with campaigns targeting children aged <5 years, <10 years and <15 years respectively. The impact was greatest 1-year post-campaign, with a gradual return to the baseline prevalence over 5 years in the absence of further vaccination, and with a slower return to baseline with wider age targeting. Campaigns targeting children aged <5 years have the lowest NNV, while the campaigns with a wider age range have a bigger impact in terms of reduction in total IPD cases, though with a higher NNV.

The model was fitted to the data from the PCV MAC study in Niger. The modelled efficacy of reducing vaccine-type pneumococcal carriage in a full dose relative to the control arm (routine vaccination only) was 54% (95% CI: 47, 61) and for a fractional dose was 41% (95% CI: 35, 48).

4. Extended valency PCV products

All 3 licensed extended valency products – i.e. PCV14, PCV15 and PCV20 – were licensed on the basis of immunobridging studies. No data are available on their efficacy or effectiveness against clinical outcomes.

PCV14

The results of a phase 3 safety and immunogenicity non-inferiority trial comparing PCV14 with PCV13-PFZ when used in a 3p+0 schedule were published recently.⁴⁹ The vaccine had a safety profile similar to that of PCV13-PFZ, and no serious adverse events were reported. After 3 primary doses, PCV14 was deemed non-inferior based on predefined criteria for both the percentage of seroresponders and the IgG geometric mean ratios (GMRs) for all 12 shared serotypes and met non-inferiority criteria for the 2 unique serotypes (i.e. 22F and 33F).

PCV15

A systematic review of 7 randomized controlled trials among infants showed that the immune responses elicited by PCV15 when administered in a 3p+1 or 2p+1 schedule were non-inferior (based on GMRs) to PCV13-PFZ for 12 of 13 shared serotypes (except serotype 6A) after the primary series and all 13 shared serotypes after the booster dose. However, GMRs tended to be lower for PCV15; the upper confidence interval for the pooled IgG GMR was below 1 for 10 and 11 of 13 shared serotypes after dose 3 and dose 4, respectively. In contrast, the confidence intervals were above 1 for serotype 3 after both dose 3 and dose 4. For the unique

Le modèle a prédit que des campagnes ciblant les enfants âgés de <5 ans, <10 ans et <15 ans entraîneraient respectivement une réduction de 33% (IC à 95%: [29; 37]), 42% (IC à 95%: [37; 48]) et 45% (IC à 95%: [39; 52]) des cas de PI. L'impact était maximal 1 an après la campagne, avec un retour progressif à la prévalence de base sur une période de 5 ans en l'absence de vaccination supplémentaire, ce retour à la valeur initiale se faisant plus lentement lorsque la tranche d'âge ciblée était plus large. Les campagnes ciblant les enfants âgés de <5 ans sont celles pour lesquelles le nombre de personnes à vacciner pour prévenir un cas était le plus faible; les campagnes visant une tranche d'âge plus large ont un impact plus important en termes de réduction du nombre total de cas de PI, mais le nombre de personnes à vacciner pour prévenir un cas est plus élevé.

Le modèle a été ajusté aux données issues de l'étude menée au Niger sur la vaccination de cohortes multi-âges par les VPC. En termes de réduction du portage des pneumocoques de type vaccinal, l'efficacité modélisée d'une dose complète, par rapport au bras témoin de l'étude (vaccination systématique unique), était de 54% (IC à 95%: [47; 61]); pour une dose fractionnée, elle était de 41% (IC à 95%: [35; 48]).

4. Vaccins VPC à valence élargie

Les 3 produits à valence élargie qui sont homologués à ce jour, à savoir le VPC14, le VPC15 et le VPC20, l'ont été sur la base d'études d'immunobridging. On ne dispose pas de données sur leur efficacité potentielle ou réelle au regard de critères de jugement cliniques.

VPC14

Les résultats d'un essai de non-infériorité de phase 3, portant sur l'innocuité et l'immunogénicité du VPC14 par rapport au VPC13-PFZ dans le cadre d'un schéma vaccinal 3p+0, ont été publiés récemment.⁴⁹ Le vaccin présentait un profil d'innocuité similaire à celui du VPC13-PFZ, et aucun événement indésirable grave n'a été signalé. Après 3 doses de primovaccination, le VPC14 a été jugé non inférieur sur la base de critères prédéfinis, portant sur le pourcentage de personnes présentant une séroréponse et sur les ratios des MGT d'IgG, pour l'ensemble des 12 sérotypes communs aux deux vaccins; il satisfaisait également aux critères de non-infériorité pour les 2 sérotypes qui lui sont propres (c.-à-d. 22F et 33F).

VPC15

Une revue systématique de 7 essais contrôlés randomisés menés chez des nourrissons a montré que les réponses immunitaires induites par le VPC15 lorsqu'il est administré selon un schéma 3p+1 ou 2p+1 étaient non inférieures (sur la base des ratios des MGT) à celles du VPC13-PFZ pour 12 des 13 sérotypes communs aux deux vaccins (le sérotype 6A faisant exception) après la série de primovaccination, et pour l'ensemble des 13 sérotypes communs après la dose de rappel. Cependant, les ratios des MGT tendaient à être plus faibles avec le VPC15; la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour le ratio combiné des MGT d'IgG était inférieure à 1 pour 10 des 13 sérotypes communs après la 3^e dose et pour 11 des 13 sérotypes

⁴⁹ Matur RV et al. Immunogenicity and safety of a 14-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PNEUBEVAX 14) administered to 6–8 weeks old healthy Indian infants: a single blind, randomized, active-controlled, Phase-III study. *Vaccine*. 2024;42:3157–65. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.056.

⁴⁹ Matur RV et al. Immunogenicity and safety of a 14-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PNEUBEVAX 14) administered to 6–8 weeks old healthy Indian infants: a single blind, randomized, active-controlled, Phase-III study. *Vaccine*. 2024;42:3157–65. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.056.

PCV15 serotypes 22F and 33F, higher antibody concentrations were observed in the PCV15 group compared to the PCV13-PFZ group after doses 3 and 4.⁵⁰

PCV20

Two studies have been conducted to compare the immunogenicity of PCV20 against PCV13-PFZ using a 3p+1 or a 2p+1 schedule in healthy children.^{51,52} When used in a 3p+1 schedule, one month post-dose 3 and post-dose 4, the non-inferiority criteria based on IgG GMR were met for all 20 serotypes.⁵¹ However, the observed IgG GMR were below 1 for all the serotypes shared with PCV13-PFZ. At one month post-dose 3, PCV20 was non-inferior based on the percentage of responders for 8 of 13 shared serotypes and 6 of the 7 additional serotypes.

When used in a 2p+1 schedule,⁵² 1 month after dose 2, 16 of 20 vaccine serotypes met non-inferiority criteria based on IgG GMR and/or the percentage of seroreponders. Of the shared serotypes with PCV13-PFZ, non-inferiority criteria were not met for serotypes 6A, 6B, 9V and 23F. One month post-booster, PCV20 was non-inferior for 12 of 13 shared serotypes (i.e. except 6B). All 7 additional serotypes were deemed non-inferior to the lowest IgG threshold for the PCV13-PFZ serotypes, and the IgG GMCs were higher compared with the PCV13-PFZ group.

Use of the WHO immunobridging criteria for extended-valency PCVs

The criteria used for the evaluation of newer PCV products based on immunobridging studies have several limitations. The criteria are based on immunological correlates of protection against IPD. Immunological correlates of protection against other outcomes, including pneumococcal carriage, which is an important determinant of the indirect effects of the vaccine, are likely to be higher. In addition, immunogenicity creep (the term used to characterize the phenomenon of the incremental decrease in the immune response to the shared serotypes with the inclusion of more serotypes in the PCV) has been observed in immunobridging studies.¹³ This highlights the need to evaluate the effectiveness (direct and indirect) of extended-valency PCV products through post-marketing studies. Such studies may be required in different epidemiological settings to account for differences in the prevalence of pneumococcal carriage and the force of infection.

après la 4^e dose. En revanche, les intervalles de confiance étaient supérieurs à 1 pour le sérotype 3, tant après la 3^e dose que la 4^e dose. Pour les sérotypes 22F et 33F propres au VPC15, des concentrations d'anticorps plus élevées ont été observées dans le groupe ayant reçu le VPC15 que dans celui ayant reçu le VPC13-PFZ après les doses 3 et 4.⁵⁰

VPC20

Deux études ont été réalisées pour comparer l'immunogénicité du VPC20 à celle du VPC13-PFZ selon un schéma d'administration 3p+1 ou 2p+1 chez des enfants en bonne santé.^{51,52} Avec le schéma 3p+1, un mois après la 3^e dose et après la 4^e dose, les critères de non-infériorité relatifs aux ratios des MGT d'IgG étaient satisfaits pour l'ensemble des 20 sérotypes.⁵¹ Cependant, les ratios observés étaient inférieurs à 1 pour tous les sérotypes que le vaccin a en commun avec le VPC13-PFZ. Un mois après l'administration de la 3^e dose, le VPC20 remplissait les critères de non-infériorité relatifs au pourcentage de personnes présentant une séroréponse pour 8 des 13 sérotypes communs aux deux vaccins et 6 des 7 autres sérotypes.

Avec un schéma 2 p + 1,⁵² 1 mois après la 2^e dose, 16 des 20 sérotypes vaccinaux répondaient aux critères de non-infériorité relatifs aux ratios des MGT d'IgG et/ou au pourcentage de personnes présentant une séroréponse. Parmi les sérotypes communs avec le VPC13-PFZ, ceux pour lesquels les critères de non-infériorité n'étaient pas satisfaits étaient les sérotypes 6A, 6B, 9V et 23F. Un mois après la dose de rappel, les critères de non-infériorité du VPC20 étaient remplis pour 12 des 13 sérotypes communs (exception faite de 6B). Les 7 sérotypes supplémentaires ont été jugés non inférieurs au seuil d'IgG le plus faible pour les sérotypes du VPC13-PFZ, et les MGT d'IgG étaient plus élevées que dans le groupe ayant reçu le VPC13-PFZ.

Application des critères d'immunobridging établis par l'OMS pour les VPC à valence élargie

Les critères utilisés pour évaluer les nouveaux VPC sur la base d'études d'immunobridging présentent plusieurs limites. Ces critères reposent sur des corrélats immunologiques de la protection contre la PI. Les corrélats immunologiques de la protection contre d'autres manifestations, notamment le portage pneumococcique, qui est un déterminant important des effets indirects des vaccins, sont susceptibles d'être plus élevés. De plus, dans les études d'immunobridging, on a observé un phénomène de diminution progressive de la réponse immunitaire aux sérotypes communs à mesure que le nombre de sérotypes inclus dans les VPC augmente.¹³ Cela souligne la nécessité d'évaluer l'efficacité (directe et indirecte) des vaccins VPC à valence élargie au moyen d'études post-commercialisation. Il peut être nécessaire de mener ces études dans différents contextes épidémiologiques afin de tenir compte des différences en matière de prévalence du portage pneumococcique et de la force de l'infection.

⁵⁰ Wagner G et al. Immunogenicity and safety of the 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, a systematic review and meta-analysis. *NPJ Vaccines*. 2024;9:257. doi: 10.1038/s41541-024-01048-y.

⁵¹ Senders S et al. A phase three study of the safety and immunogenicity of a four-dose series of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43:596–603. doi: 10.1097/INF.0000000000004334.

⁵² Korbal P et al. Phase 3 safety and immunogenicity study of a three-dose series of twenty-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43:587–95. doi: 10.1097/INF.0000000000004300.

⁵⁰ Wagner G et al. Immunogenicity and safety of the 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, a systematic review and meta-analysis. *NPJ Vaccines*. 2024;9:257. doi: 10.1038/s41541-024-01048-y.

⁵¹ Senders S et al. A phase three study of the safety and immunogenicity of a four-dose series of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43:596–603. doi: 10.1097/INF.0000000000004334.

⁵² Korbal P et al. Phase 3 safety and immunogenicity study of a three-dose series of twenty-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43:587–95. doi: 10.1097/INF.0000000000004300.

Safety of PCVs

The safety profiles of PCV10-GSK and PCV13-PFZ are as favourable as that of PCV7 when they are administered to infants and young children.^{53,54} The most common adverse reactions observed after administration of PCV10-GSK to infants were redness at the injection site and irritability, which occurred after approximately 41% and 55% of all doses, respectively. These adverse reactions were more common after booster vaccination. Fever was reported in 30–40% of infants with solicited adverse events, although grade 3 fever (>40 °C) occurred after no more than 3.9% of primary doses, 2.9% of booster doses and 2.2% of catch-up doses. Similarly, redness (24–42%) and swelling (20–32%) were the most common local adverse events observed after PCV13-PFZ, with higher rates of local reactions after the booster dose. Irritability, observed in up to 85.6% of infants, was the most common systemic adverse event. Fever was reported in 24–36% of recipients of PCV13-PFZ, although severe fever was reported in only 0.1–0.3%.

In the clinical trials of the newer PCVs, PCV10-SII had a similar safety profile compared to that of PCV10-GSK^{26,27} and PCV13-PFZ²⁷. The extended-valency PCVs (i.e. PCV14-BE, PCV15 and PCV20) had a similar safety profile to PCV13-PFZ.^{49–52}

Vaccination of special risk groups, contraindications and precautions

Children with impaired immune responsiveness may exhibit reduced antibody response to PCV10-GSK, PCV13-PFZ and PCV15, which were the only PCVs evaluated in this population. The available data suggest that all 3 vaccines have comparable safety profiles in these high-risk groups, including among children with HIV infection and sickle cell disease, and among healthy children.^{20,21,55,56}

Vaccine co-administration

The immunogenicity and reactogenicity of PCVs are not significantly altered when the PCVs are given concomitantly with monovalent or combination vaccines against diphtheria, tetanus, pertussis (acellular and whole-cell vaccines), hepatitis B, polio (inactivated and live oral vaccines), *H. influenzae* type b, measles, mumps, rubella, varicella, meningococcus serogroup C (conjugate vaccine) or rotavirus.^{22,23,24} Sparse data is available on the coadministration of pre-qualified PCVs with yellow fever vaccine, although

Innocuité des VPC

Le VPC10-GSK et le VPC13-PFZ ont des profils d'innocuité aussi favorables que le VPC7 lorsqu'ils sont administrés aux nourrissons et aux jeunes enfants.^{53,54} Après l'administration du VPC10-GSK aux nourrissons, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient une rougeur au point d'injection (environ 41% de toutes les doses administrées) et une irritabilité (environ 55% des doses). Ces réactions étaient plus fréquemment observées après la vaccination de rappel. La fièvre représentait 30–40% des réactions indésirables signalées sur demande chez le nourrisson. Toutefois, une fièvre de grade 3 (>40 °C) n'a été observée que pour 3,9% des doses de primovaccination, 2,9% des doses de rappel et 2,2% des doses de rattrapage. De même pour le VPC13-PFZ, les rougeurs (24–42%) et les œdèmes (20–32%) étaient les réactions indésirables locales les plus couramment observées et elles étaient plus fréquentes après la dose de rappel. L'irritabilité, signalée chez près de 85,6% des nourrissons, était la réaction indésirable systémique la plus fréquente. L'apparition de fièvre a été signalée chez 24–36% des sujets vaccinés par le VPC13-PFZ, mais seulement 0,1–0,3% présentaient une fièvre sévère.

Dans les essais cliniques portant sur les nouveaux VPC, le VPC10-SII présentait un profil d'innocuité comparable à celui du VPC10-GSK^{26,27} et du VPC13-PFZ.²⁷ Les VPC à valence élargie (VPC14-BE, VPC15 et VPC20) avaient un profil d'innocuité similaire à celui du VPC13-PFZ.^{49–52}

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

Les enfants dont la réactivité immunitaire est affaiblie peuvent avoir une réponse en anticorps réduite au VPC10-GSK, au VPC13-PFZ et au VPC15, qui sont les seuls VPC à avoir été évalués dans cette population. Les données disponibles laissent penser que ces 3 vaccins ont des profils d'innocuité comparables dans ces groupes à haut risque, y compris chez les enfants présentant une infection à VIH ou une drépanocytose, ainsi que chez les enfants en bonne santé.^{20,21,55,56}

Coadministration avec d'autres vaccins

Aucune modification notable de l'immunogénicité et de la réactogénicité des VPC n'est observée lorsque ces vaccins sont administrés en même temps que les vaccins monovalents ou combinés contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccins acellulaires et à germes entiers), l'hépatite B, la poliomyélite (vaccin inactivé et vaccin oral vivant), *H. influenzae* type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, les méningocoques du séro groupe C (vaccin conjugué) ou les rotavirus.^{22,23,24} On ne dispose que de peu de données sur la coadministration des VPC préqualifiés avec le vaccin contre la fièvre jaune, mais

⁵³ Tseng HF et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine*. 2013;31:2578–83. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.040.

⁵⁴ Silfverdal SA et al. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHID-CV). *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:109–21. doi: 10.1586/14760584.2016.1164044.

⁵⁵ Wilck M et al. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *AIDS*. 2023;37:1227–37. doi: 10.1097/QAD.0000000000003551.

⁵⁶ Quinn CT et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*. 2023;7:414–21. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008037.

⁵³ Tseng HF et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Vaccine*. 2013;31:2578–83. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.040.

⁵⁴ Silfverdal SA et al. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHID-CV). *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:109–21. doi: 10.1586/14760584.2016.1164044.

⁵⁵ Wilck M et al. A phase 3 study of safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, in children with HIV. *AIDS*. 2023;37:1227–37. doi: 10.1097/QAD.0000000000003551.

⁵⁶ Quinn CT et al. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in children with SCD: a V114-023 (PNEU-SICKLE) study. *Blood Adv*. 2023;7:414–21. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008037.

no contraindication to coadministration has arisen during clinical trials or real-world use.

Cost-effectiveness

The cost-effectiveness of PCV use depends on many factors, including the burden of disease, vaccine effectiveness, indirect effects, vaccination coverage, vaccine price, delivery costs and schedule.⁵⁷ An analysis of data from 22 studies in low- and middle-income countries showed that vaccination with PCV10-GSK and PCV13-PFZ using a 3p+0 or 2p+1 schedule is cost-effective from the perspectives of both the health-care system and society.^{58,59} The cost-effectiveness according to product choice will depend on country characteristics, including local serotype distribution and coverage rates achieved with different schedules.⁶⁰

WHO position

WHO recommends the use of PCVs in childhood immunization programmes worldwide. The single most effective approach for preventing pneumococcal disease is to ensure high coverage of 3 doses of PCV in the routine childhood immunization schedule.

Choice of 3-dose schedules

The available evidence does not indicate a clear superiority of either of the 3-dose schedules (2p+1 or 3p+0) over the other for protection from pneumococcal disease or carriage.

WHO recommends the use of either schedule, depending on the local context. The choice of schedule may be influenced by other programmatic factors relevant at the country level (e.g. optimization of the vaccination schedule or coverage likely to be achieved with the final dose) and epidemiological factors that would make one schedule optimal (e.g. age-specific disease incidence or outbreaks involving older children and adults).

For either schedule, the first dose may be administered at ≥ 6 weeks of age. If the 2p+1 schedule is selected, an interval of ≥ 8 weeks is recommended between the 2 primary doses; the interval may be shortened if there is a compelling reason to do so, such as improving timeliness of the second dose and/or achieving higher coverage with a 4-week interval. For the 2p+1 schedule, the booster dose should be given at 9–18 months of age according to programmatic considerations; there is no

aucune contre-indication à la coadministration n'a été relevée dans le cadre des essais cliniques ou de l'utilisation en conditions réelles.

Rapport coût/efficacité

Le rapport coût/efficacité des VPC dépend de nombreux facteurs, notamment de la charge de morbidité, de l'efficacité du vaccin en conditions réelles, des effets indirects de la vaccination, de la couverture vaccinale, du prix des vaccins, des coûts de distribution et du schéma d'administration.⁵⁷ Une analyse des données tirées de 22 études menées dans les pays à revenu faible ou intermédiaire a montré que la vaccination par le VPC10-GSK et le VPC13-PFZ selon un schéma 3p+0 ou 2p+1 présentait un bon rapport coût/efficacité, tant du point de vue du système de santé que sur le plan sociétal.^{58,59} Le rapport coût/efficacité selon le produit choisi dépendra des caractéristiques du pays, notamment de la distribution locale des sérotypes et des taux de couverture atteints avec les différents schémas d'administration.⁶⁰

Position de l'OMS

L'OMS recommande l'utilisation des VPC dans les programmes de vaccination de l'enfant à l'échelle mondiale. La stratégie la plus efficace pour prévenir la pneumococcie consiste en l'administration de 3 doses de VPC, avec une couverture élevée, dans le cadre de la vaccination systématique de l'enfant.

Choix entre les schémas d'administration à 3 doses

Les données disponibles ne permettent pas de conclure à la supériorité manifeste de l'un ou l'autre des schémas à 3 doses (2p+1 ou 3p+0) en termes de protection contre la pneumococcie ou le portage.

L'OMS recommande l'utilisation de l'un ou l'autre schéma, en fonction du contexte local. Le choix du schéma peut être motivé par d'autres facteurs programmatiques pertinents au niveau national (p. ex., optimisation du calendrier de vaccination ou couverture susceptible d'être atteinte avec la dose finale) et par des facteurs épidémiologiques susceptibles de rendre l'un des schémas optimal (p. ex., incidence de la maladie selon l'âge ou présence de flambées épidémiques touchant les enfants plus âgés et les adultes).

Quel que soit le schéma choisi, la première dose peut être administrée à l'âge de ≥ 6 semaines. Si le schéma 2p+1 est utilisé, un écart de ≥ 8 semaines est recommandé entre les 2 doses de primovaccination; cet intervalle peut être raccourci si une raison impérieuse le justifie, par exemple l'administration en temps utile de la deuxième dose et/ou l'obtention d'une meilleure couverture vaccinale en espaçant les doses de 4 semaines. Dans le schéma 2p+1, la dose de rappel doit être administrée entre les âges de 9 et 18 mois, en tenant compte des considé-

⁵⁷ Chaiyakunapruk N et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. BMC Med. 2011;9:53. doi: 10.1186/1741-7015-9-53.

⁵⁸ Saokaew S et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination in children in low- and middle-income countries: a systematic review. Pharmacoeconomics. 2016;34:1211–25. doi: 10.1007/s40273-016-0439-3.

⁵⁹ Krishnamoorthy Y et al. Impact and cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in India. Vaccine. 2019;37:623–30. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.004.

⁶⁰ Dilokthornsakul P et al. An updated cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine among children in Thailand. Vaccine. 2019;37:4551–60. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.015.

⁵⁷ Chaiyakunapruk N et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. BMC Med. 2011;9:53. doi: 10.1186/1741-7015-9-53.

⁵⁸ Saokaew S et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination in children in low- and middle-income countries: a systematic review. Pharmacoeconomics. 2016;34:1211–25. doi: 10.1007/s40273-016-0439-3.

⁵⁹ Krishnamoorthy Y et al. Impact and cost effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in India. Vaccine. 2019;37:623–30. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.12.004.

⁶⁰ Dilokthornsakul P et al. An updated cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine among children in Thailand. Vaccine. 2019;37:4551–60. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.06.015.

defined minimum or maximum interval between the primary series and the booster dose. If the 3p+0 schedule is used, a minimum interval of 4 weeks should be maintained between doses.

Catch-up vaccination

For unvaccinated children aged 1–5 years, catch-up vaccination is recommended. Catch-up vaccination can be done with a single dose of PCV for children aged ≥ 24 months. Current data are insufficient for a firm recommendation on the optimal number of doses (1 or 2) required in 12–23-month-olds as part of catch-up vaccination, so countries choosing to use one dose should monitor for impact and vaccine failures.

Choice of PCV product

Epidemiological evidence to date confirms that a PCV programme with any of the 3 currently WHO-prequalified products – PCV13-PFZ, PCV10-GSK, or PCV10-SII – delivered with high coverage using a 3p+0 or 2p+1 schedule for routine immunization of infants will control vaccine-type IPD and reduce the incidence of childhood pneumococcal pneumonia.

Interchangeability

There is no evidence on the interchangeability between all available PCV products. Once a PCV vaccination programme has been initiated, product switching is not generally recommended unless there are substantial changes in the epidemiological, programmatic or financial situation that determined the original choice of product (e.g. an increasing burden of serotype 19A). Switching to another WHO-prequalified vaccine demonstrating similar immunogenicity to the currently-used PCVs may be acceptable on the basis of cost-saving considerations. If the series cannot be completed with the same vaccine, the available PCV product can be used. Restarting a series with a different PCV is not recommended, even for the primary series.

Extended-valency PCVs

Countries should consider extended-valency PCVs if they offer a better match to the range of serotypes causing disease in their setting. In doing so, the trade-offs that may exist should be considered carefully including in terms of: (i) potential higher price; (ii) potential partial loss of some direct or indirect protection against serotypes included in PCV10-GSK and PCV13-PFZ due to reduced immunogenicity leading to higher disease and/or higher acquisition of carriage; and (iii) potential need for an increased number of doses used to compensate for the loss in immunogenicity (e.g. moving from a 2p+1 to a 3p+1 schedule). If a switch to an extended-valency PCV is planned, serotype-specific surveillance is recommended to monitor the direct and indirect impact on the pneumococcal disease burden.

rations programmatiques; il n'y a pas d'intervalle minimal ou maximal à respecter entre la série de primovaccination et la dose de rappel. Si le schéma 3p+0 est employé, un intervalle d'au moins 4 semaines doit être respecté entre les doses.

Vaccination de rattrapage

Il est recommandé de procéder à une vaccination de rattrapage des enfants non vaccinés âgés de 1 à 5 ans. Chez les enfants de ≥ 24 mois, on pourra administrer une dose unique de VPC aux fins de la vaccination de rattrapage. Pour les enfants de 12 à 23 mois, on ne dispose actuellement pas de données suffisantes pour formuler une recommandation ferme quant au nombre optimal de doses (1 ou 2) à administrer dans le cadre de la vaccination de rattrapage; les pays ayant décidé d'utiliser une seule dose doivent donc surveiller l'impact de la vaccination et les échecs vaccinaux.

Choix du vaccin VPC

Les données épidémiologiques recueillies à ce jour confirment qu'un programme de vaccination avec l'un quelconque des 3 VPC actuellement préqualifiés par l'OMS (VPC13-PFZ, VPC10-GSK ou VPC10-SII), administré avec une couverture élevée selon un schéma 3p+0 ou 2p+1 dans le cadre de la vaccination systématique des nourrissons, permet d'endiguer la PI due aux sérotypes vaccinaux et de réduire l'incidence de la pneumonie à pneumocoque chez l'enfant.

Interchangeabilité des vaccins

On ne dispose d'aucune donnée sur l'interchangeabilité des différents VPC disponibles. Une fois qu'un programme de vaccination par les VPC a été mis en place, il est généralement déconseillé de passer d'un produit à l'autre à moins d'une évolution majeure de la situation épidémiologique, programmatique ou financière sur laquelle s'est fondé le choix initial du produit (p. ex. en cas d'augmentation de la charge du sérotype 19A). Le passage à un autre vaccin préqualifié par l'OMS présentant une immunogénicité similaire à celle des VPC actuellement utilisés peut être acceptable pour des raisons d'économie. Si une série ne peut être menée à terme avec le même vaccin, on pourra utiliser le VPC qui est disponible. Il est déconseillé de recommencer une série avec un VPC différent, même s'il s'agit de la série de primovaccination.

Vaccins VPC à valence élargie

Les pays devraient envisager l'utilisation de vaccins VPC à valence élargie si ces derniers correspondent mieux à l'éventail des sérotypes responsables de la maladie dans le contexte national. Ce faisant, ils doivent examiner attentivement les compromis que cela peut impliquer, notamment: i) un prix potentiellement plus élevé; ii) la perte potentielle d'une partie de la protection directe ou indirecte contre les sérotypes inclus dans le VPC10-GSK et le VPC13-PFZ en raison d'une immunogénicité réduite, entraînant une recrudescence de la maladie et/ou du portage; et iii) la nécessité potentielle d'augmenter le nombre de doses administrées pour compenser la perte d'immunogénicité (p. ex., transition d'un schéma 2p+1 à un schéma 3p+1). Si le passage à un VPC à valence élargie est prévu, il est recommandé d'assurer une surveillance de chaque sérotype afin de suivre l'impact direct et indirect du nouveau vaccin sur la charge de la pneumocoque.

Alternative PCV strategies in settings with mature PCV programmes

Noting that countries can economize on vaccine costs by choosing to use less expensive PCVs for the 3-dose schedule, there are additional approaches that may be considered in mature PCV programmes. As another way to reduce costs and possibly reduce programmatic complexity, WHO recommends that alternative PCV strategies could be implemented. However, these strategies should be considered only in settings with mature 3-dose PCV programmes and/or well-established population immunity, as described below.

Currently, there is limited real-world evidence for the use of alternative strategies, including in certain high-risk populations (e.g. immunocompromised and malnourished children). The quantity and quality of evidence will improve if these strategies are implemented and evaluated in real-world settings.

Schedules with fewer doses (1p+1)

Countries wishing to reduce the cost of their PCV programme or reduce the number of injections in the infant immunization schedule may switch to a 1p+1 schedule as an off-label alternative to a 3-dose schedule, provided that both of the following criteria are met:

a. There is well-established population immunity among children aged <5 years. This can be indicated by one of the following:

- having a mature 3-dose PCV programme with average routine third-dose PCV coverage of $\geq 80\%$ during the 5 preceding years;
- a recent multi-age cohort PCV campaign, with $\geq 80\%$ coverage among children aged <5 years;
- having low levels of vaccine-type carriage or disease, as indicated by high-quality surveillance or carriage surveys.

b. Evidence of capacity to administer vaccination between the ages of 9 and 18 months (e.g. PCV booster, measles-containing vaccine, yellow fever, meningococcal conjugate vaccine) with average coverage of $\geq 80\%$ during the 5 preceding years.

In addition to the above, the following criteria would be desirable before implementing a 1p+1 schedule:

- an evaluation to weigh the costs, risks and benefits, including potentially reduced protection that would be considered acceptable for the given cost-savings;
- adequate surveillance for vaccine-type IPD or carriage to monitor for the occurrence of unexpec-

Stratégies parallèles de vaccination par les VPC dans les pays dotés de programmes VPC bien établis

Sachant que les pays peuvent économiser sur les coûts des vaccins en choisissant d'utiliser des vaccins VPC moins chers dans le cadre d'un schéma à 3 doses, d'autres approches peuvent être envisagées dans les pays dotés de programmes VPC bien établis. Comme autre moyen de réduire les coûts, voire de simplifier les activités programmatiques, l'OMS recommande d'envisager d'autres stratégies de vaccination par les VPC. Toutefois, ces stratégies parallèles ne doivent être envisagées que dans des pays où les programmes de vaccination par 3 doses de VPC sont bien établis et/ou où l'immunité de la population est forte, comme décrit ci-dessous.

Pour l'instant, on ne dispose que de données limitées sur l'utilisation de ces stratégies en situation réelle, notamment chez certaines populations à haut risque (p. ex., les enfants immunodéprimés ou souffrant de malnutrition). La quantité et la qualité des données probantes s'amélioreront si ces stratégies sont mises en œuvre et évaluées dans des conditions réelles.

Schéma vaccinal avec un nombre réduit de doses (1p+1)

Les pays désireux de réduire le coût de leur programme de vaccination antipneumococcique ou le nombre d'injections prévues dans le calendrier de vaccination des nourrissons peuvent adopter un schéma 1p+1, à titre de remplacement hors indication d'un schéma à 3 doses, à condition que les deux critères suivants soient remplis:

a. Il existe une immunité collective bien établie chez les enfants de <5 ans, attestée par l'un des éléments suivants:

- un programme bien établi de vaccination par les VPC selon un schéma à 3 doses, avec une couverture moyenne de la troisième dose $\geq 80\%$ dans le cadre de la vaccination systématique au cours des 5 années précédentes;
- la tenue récente d'une campagne de vaccination de cohortes multi-âges par les VPC, avec une couverture $\geq 80\%$ chez les enfants de <5 ans;
- un faible taux de portage des sérotypes vaccinaux ou une faible incidence de maladies dues aux sérotypes vaccinaux, comme en témoignent des données de qualité issues de la surveillance ou d'enquêtes sur le portage.

b. Au cours des 5 années précédentes, le pays a démontré sa capacité à administrer la vaccination entre les âges de 9 et 18 mois (p. ex. dose de rappel de VPC, vaccin à valence rougeole, fièvre jaune, vaccin antiméningococcique conjugué) avec une couverture moyenne $\geq 80\%$.

Outre les critères qui précèdent, il serait souhaitable que les critères suivants soient remplis avant de mettre en œuvre un schéma 1p+1:

- une évaluation visant à mesurer les coûts, les risques et les avantages de cette stratégie, notamment à déterminer dans quelle mesure la réduction potentielle de la protection pourrait être jugée acceptable au regard des économies réalisées;
- une surveillance adéquate du portage ou de la PI due aux sérotypes vaccinaux afin de surveiller l'apparition d'aug-

ted increases in pneumococcal disease and/or transmission over the medium- or long-term after the schedule change.

The first dose of the 1p+1 schedule can be given at ≥ 6 weeks of age, and the booster dose can be given at ≥ 9 months of age. For programmatic simplicity, both doses can be given at time points in the current immunization schedule. Evidence supporting the use of the 1p+1 schedule is based on studies with PCV10-GSK or PCV13-PFZ. There is currently no evidence supporting a 1p+1 schedule using PCV10-SII, although immunogenicity data show non-inferiority with PCV10-GSK and PCV13-PFZ in 3-dose schedules, indicating that PCV10-SII would also be likely to be effective in a 1p+1 schedule. Countries wishing to use PCV10-SII in a 1p+1 schedule should evaluate its effectiveness against carriage and/or disease. The use of extended-valency PCVs needs further evaluation before being recommended for use in a 1p+1 schedule because of the “immunogenicity creep” phenomenon.

Fractional dose PCV

Countries wishing to reduce costs could implement the off-label use of $\geq 40\%$ fractional doses of PCV13-PFZ in their routine immunization schedule using a 3-dose schedule. The route of administration (i.e. intramuscular) remains the same; the number of doses per vial would increase (e.g. a 4-dose vial is used as a 10-dose vial for a 40% fractional dose).

A fractional dose schedule should be considered only in countries that meet the criterion for well-established population immunity among children aged < 5 years, as indicated for a switch to a 1p+1 schedule.

Trade-offs of alternative PCV strategies

Countries considering either of the alternative dosing strategies should balance the trade-offs between the savings in programme costs with the potential reduction of pneumococcal disease control, as well as the increased need for surveillance. Uncertainties should be considered, including the potential reduced impact on disease outcomes and potential reduced duration of protection. Subnational areas with lower routine immunization coverage and higher baseline VT carriage prevalence need to be considered when making programme decisions. In early adopter countries of an alternate strategy, serotype-specific surveillance of pneumococcal disease or nasopharyngeal carriage should be implemented to monitor the impact. If monitoring reveals an unacceptable increase in VT carriage, increased VT IPD, or last-dose coverage substantially below 80% for more than one year, population immunity should be re-established through a single-dose PCV multi-age cohort campaign and/or reversion to a 3-dose schedule. Implementing multiple adjustments to the PCV programme at the same time (e.g. reducing the number of doses and introducing a

mentations inattendues de cas de pneumococcie et/ou de la transmission à moyen ou long terme après le changement de schéma.

La première dose du schéma 1p+1 peut être administrée à l'âge de ≥ 6 semaines, et la dose de rappel à l'âge de ≥ 9 mois. Pour simplifier les activités programmatiques, les deux doses peuvent être administrées à des moments déterminés dans le calendrier de vaccination existant. Les données étayant l'utilisation du schéma 1p+1 sont tirées d'études menées avec le VPC10-GSK ou le VPC13-PFZ. On ne dispose actuellement d'aucune donnée à l'appui de l'utilisation d'un schéma 1p+1 avec le VPC10-SII, bien que les données d'immunogénicité démontrent la non-infériorité de ce vaccin par rapport au VPC10-GSK et au VPC13-PFZ dans les schémas à 3 doses, ce qui laisse penser qu'il pourrait également être efficace dans un schéma 1p+1. Les pays qui souhaitent utiliser le VPC10-SII selon un schéma 1p+1 devront évaluer son efficacité contre le portage et/ou la maladie. Les VPC à valence élargie doivent faire l'objet d'une évaluation plus approfondie avant d'être recommandés pour une utilisation dans un schéma 1p+1, compte tenu du phénomène de diminution progressive de la réponse immunitaire à mesure que le nombre de sérotypes inclus dans les vaccins augmente.

Doses fractionnées de VPC

Les pays soucieux de réduire les coûts de la vaccination pourraient recourir à une utilisation hors indication de doses fractionnées de $\geq 40\%$ de VPC13-PFZ, administrées selon un schéma à 3 doses dans le cadre de la vaccination systématique. La voie d'administration (intramusculaire) resterait inchangée, mais le nombre de doses par flacon augmenterait (p. ex., un flacon de 4 doses permet d'obtenir 10 doses fractionnées de 40%).

Un schéma à doses fractionnées ne doit être envisagé que dans les pays où il existe une immunité collective bien établie chez les enfants de < 5 ans, conformément au critère défini ci-dessus dans la section traitant du passage à un schéma 1p+1.

Compromis résultant des stratégies parallèles de vaccination par les VPC

Les pays qui envisagent d'adopter l'une ou l'autre des stratégies parallèles de vaccination par les VPC doivent mettre en balance la réduction des coûts programmatiques avec le recul potentiel de la maîtrise des pneumococcies, ainsi que le besoin accru de surveillance. Ils doivent tenir compte de certaines incertitudes, notamment la baisse éventuelle de l'impact de la vaccination sur les issues de la maladie et la diminution potentielle de la durée de la protection. Les décisions programmatiques doivent être prises en tenant compte des zones infranationales où la couverture de la vaccination systématique est plus faible et où la prévalence de base du portage des sérotypes vaccinaux est plus élevée. Les pays qui sont parmi les premiers à adopter une stratégie parallèle doivent en évaluer l'impact en mettant en place une surveillance par sérotype de la pneumococcie ou du portage rhinopharyngé. Si la surveillance révèle une augmentation inacceptable du portage des sérotypes vaccinaux, une recrudescence de la PI due aux sérotypes vaccinaux ou une couverture de la dernière dose nettement inférieure à 80% pendant plus d'un an, l'immunité collective doit être rétablie par une campagne de vaccination de cohortes multi-âges au moyen d'une dose unique de VPC et/ou par le retour à un schéma à 3 doses. La mise en œuvre simultanée

new PCV product) may have unpredictable results and is not recommended.

Complementary strategies to improve population immunity

WHO continues to recommend catch-up campaigns for children aged 1–5 years at the time of introduction of PCVs in the infant immunization schedule to accelerate their impact. Additionally, in some settings, MAC campaigns with a single dose of PCV could be used (e.g. in subnational regions with lower 3-dose coverage), without diverting resources from maintaining and/or strengthening routine immunization with PCVs.

MAC campaigns in settings with reduced population immunity

Reduced population immunity may be indicated by: (i) evidence or suspicion of high or increasing incidence of vaccine-type pneumococcal disease; (ii) recurrent outbreaks of vaccine-type pneumococcal disease; or (iii) evidence or suspicion of persistent low coverage (<50% coverage of the final dose of PCV).⁶¹

In these circumstances, population immunity can be rapidly restored with a MAC campaign using a full or fractional single-dose of PCV10-SII in an off-label use. In most settings, these campaigns should include children aged 6 weeks to 5 years; a broader age range may be appropriate in some settings, such as those with a high prevalence of vaccine-type disease or carriage, vaccine-type outbreaks among older children or adults, or humanitarian settings with high migration rates. If a fractional PCV dose is being considered, in order to maintain uniformity with the use of fractional doses in routine immunization, ≥40% fractional doses of PCV10-SII may be used in campaigns in settings with at least moderate routine PCV coverage, where a sizeable proportion of the target population for a MAC is likely to be immunologically primed. Evidence indicates that a fractional 20% dose administered in a MAC temporarily reduces VT carriage in such settings: therefore, a 20% fractional dose may be considered in exceptional situations, to increase the number of doses available for a MAC and possibly extend the age range covered.

Since PCV13-PFZ has similar polysaccharide amounts and immunogenicity, data suggest that PCV13-PFZ could also be used despite the lack of empirical evidence

de plusieurs modifications du programme de vaccination par les VPC (p. ex., réduction du nombre de doses et introduction d'un nouveau VPC) peut avoir des effets imprévisibles et n'est pas recommandée.

Stratégies complémentaires pour améliorer l'immunité collective

L'OMS continue de recommander la mise en œuvre de campagnes de rattrapage pour les enfants âgés de 1 à 5 ans au moment de l'introduction des VPC dans le calendrier de vaccination des nourrissons afin d'accélérer leur impact. En outre, des campagnes de vaccination de cohortes multi-âges avec une dose unique de VPC peuvent être envisagées dans certains contextes (p. ex. dans les zones infranationales où la couverture par 3 doses est faible), sans détourner les ressources nécessaires au maintien et/ou au renforcement de la vaccination systématique par les VPC.

Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges dans les zones où l'immunité collective est réduite

Une immunité collective réduite peut être indiquée par: i) la preuve ou la suspicion d'une incidence élevée ou croissante des pneumocoques imputables aux sérotypes vaccinaux; ii) des flambées épidémiques récurrentes de pneumocoque due aux sérotypes vaccinaux; ou iii) la preuve ou la suspicion d'une faiblesse persistante de la couverture (couverture <50% par la dose finale de VPC).⁶¹

Dans ces situations, l'immunité collective peut être rapidement rétablie par une campagne de vaccination de cohortes multi-âges avec une dose unique complète ou fractionnée de VPC10-SII dans le cadre d'une utilisation hors indication. Dans la plupart des cas, ces campagnes doivent inclure les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans; une tranche d'âge plus large peut être pertinente dans certains contextes, notamment en cas de prévalence élevée de la maladie ou du portage des sérotypes vaccinaux, d'épidémies dues aux sérotypes vaccinaux chez les enfants plus âgés ou les adultes ou de situations de crise humanitaire caractérisées par de forts taux de migration. Si l'administration de doses fractionnées de VPC est envisagée dans ces campagnes, on peut, par souci de cohérence avec leur utilisation dans le cadre de la vaccination systématique, avoir recours à des doses fractionnées de ≥40% de VPC10-SII dans des zones où la couverture de la vaccination systématique par les VPC est au moins modérée et où une proportion importante de la population cible des campagnes de cohortes multi-âges est susceptible d'être déjà immunisée. Les données indiquent qu'une dose fractionnée de 20% administrée dans le cadre d'une campagne de cohortes multi-âges réduit temporairement le portage des sérotypes vaccinaux dans de tels contextes; par conséquent, une dose fractionnée de 20% peut être envisagée dans des situations exceptionnelles en vue d'accroître le nombre de doses disponibles pour la campagne et éventuellement d'élargir la tranche d'âge couverte.

Étant donné que la quantité de polysides et l'immunogénicité du VPC13-PFZ sont comparables à celles du VPC10-SII, les données laissent penser que le VPC13-PFZ pourrait également

⁶¹ A MAC campaign is unlikely to be cost-efficient in a humanitarian setting with documented evidence of high existing coverage with 3 doses of PCV.

⁶¹ Il est peu probable qu'une campagne de cohortes multi-âges soit rentable dans les zones en situation de crise humanitaire où il existe des preuves documentées d'une couverture élevée de la vaccination par 3 doses de VPC.

of effectiveness against carriage and/or disease. PCV campaigns should be coordinated with vaccination campaigns against other diseases and/or other relevant health interventions.

MAC campaigns in humanitarian emergencies

In humanitarian emergencies, a full childhood series of PCV is recommended if the population is sufficiently stable. If the population is not likely to be stable, single-dose MAC campaigns may be considered. Repeated preventive PCV campaigns could be considered when there is a high rate of in-migration and low routine immunization coverage. Routine immunization of infants with a 3-dose PCV schedule should be re-established as soon as logistically possible.

Reactive MAC campaigns for pneumococcal meningitis outbreaks

Available evidence does not support recommending reactive campaigns against pneumococcal meningitis outbreaks since it is challenging to predict whether outbreaks are likely to be of sufficient magnitude and duration to make a responsive vaccination campaign efficient. In exceptional situations, where an outbreak is detected early and a rapid response (e.g. within 2 weeks of outbreak confirmation) is possible, a reactive campaign could be considered. In settings with recurrent outbreaks of vaccine-type disease, a preventive MAC campaign is recommended in preference to a reactive campaign.

Vaccination of special populations

Children living with HIV and pre-term neonates who have received 3 primary vaccine doses before 12 months of age may benefit from a booster dose in the second year of life. Given the absence of data, the use of schedules with fewer or fractional doses of PCV in immunocompromised children is not recommended.

Vaccination of travellers

Travelling children are generally not at special risk of pneumococcal disease unless they travel to a setting with a known outbreak. Ideally, children travelling to such settings or to settings with low routine PCV coverage should complete their vaccination schedule before travelling.

Vaccination of health-care workers

This position paper provides recommendations only on the use of PCV in children. All health-care workers should be up to date with all immunizations, as recommended in their national immunization schedules.

être utilisé, malgré l'absence de preuves empiriques de l'efficacité de cette approche contre le portage et/ou la maladie. Les campagnes de vaccination par les VPC devraient être coordonnées avec des campagnes de vaccination contre d'autres maladies et/ou avec d'autres interventions sanitaires pertinentes.

Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges dans les situations d'urgence humanitaire

Dans les situations d'urgence humanitaire, il est recommandé d'administrer une série complète de VPC aux enfants si la situation de la population est suffisamment stable. Dans le cas contraire, des campagnes de vaccination de cohortes multi-âges avec une dose unique peuvent être envisagées. Des campagnes préventives répétées de vaccination par les VPC peuvent être envisagées lorsque le taux de migration entrante est élevé et que la couverture de la vaccination systématique est faible. La vaccination systématique des nourrissons selon un schéma à 3 doses de VPC doit être rétablie dès que cela est logistiquement possible.

Campagnes réactives de vaccination de cohortes multi-âges en cas d'épidémie de méningite à pneumocoque

Les données probantes disponibles ne permettent pas de recommander la mise en œuvre de campagnes réactives contre les épidémies de méningite à pneumocoque, car il est difficile de prédire si une épidémie sera d'une ampleur et d'une durée suffisantes pour garantir l'efficacité d'une campagne de vaccination réactive. Dans des situations exceptionnelles, lorsqu'une épidémie est détectée tôt et qu'une riposte rapide est possible (p. ex. dans les 2 semaines suivant la confirmation de l'épidémie), une campagne réactive peut être envisagée. Dans les zones sujettes à des épidémies récurrentes de maladie due aux sérotypes vaccinaux, il est recommandé de privilégier les campagnes préventives de cohortes multi-âges, plutôt que les campagnes réactives.

Vaccination de populations particulières

Chez les enfants vivant avec le VIH et les prématurés qui ont reçu 3 doses de primovaccination avant d'atteindre l'âge de 12 mois, un rappel au cours de la deuxième année de vie peut être bénéfique. Faute de données, l'utilisation de schémas vaccinaux prévoyant un nombre réduit de doses ou des doses fractionnées de VPC n'est pas recommandée chez les enfants immunodéprimés.

Vaccination des voyageurs

Les enfants qui partent en voyage ne sont généralement pas exposés à un risque particulier de pneumocoque, sauf s'ils se rendent dans une zone touchée par une flambée épidémique. Dans l'idéal, les enfants qui se rendent dans ces zones ou dans des zones où la couverture de la vaccination systématique par les VPC est faible devraient avoir achevé leur calendrier vaccinal avant de voyager.

Vaccination du personnel soignant

La présente note de synthèse fournit des recommandations portant exclusivement sur l'utilisation des VPC chez les enfants. Tous les agents et agentes de santé doivent être à jour dans leurs vaccinations, conformément au calendrier national de vaccination.

Surveillance recommendations

WHO recommends that the epidemiological impact of PCVs can be monitored via sustained serotype-specific IPD surveillance or periodic nasopharyngeal carriage surveys, which may be more feasible. Such surveillance and surveys should be conducted to monitor the effect of different PCV products and schedules in different geographical or epidemiological settings. In particular, establishing surveillance of alternative schedules and extended valency PCVs, in early-adopter countries, and, ideally some countries in each WHO region, is desirable **to further assess any unintended rebound of carriage or disease** and to generate real-world evidence for these strategies and products. Changes in the epidemiology of pneumococcal disease of an established programme may not be observed for 5–10 years. Consequently, long-term surveillance is recommended to further assess any unintended rebound of carriage or disease.

Research priorities

Three-dose schedules

- Clarify the relationship between circulating IgG levels and protection against carriage and disease in fully vaccinated individuals beyond the first month after vaccination.
- Ascertain the duration of protection following 3p+0 and 2p+1 schedules.

Extended valency PCV products

- Update the serotype distribution of disease data in settings that use different PCV products.
- Gather real-world effectiveness data for extended-valency PCV products, particularly evaluating the potential re-emergence of shared PCV10/13 serotypes in populations using WHO-recommended vaccination schedules.
- Assess the comparative effectiveness of extended-valency vaccines and PCV10/13 against carriage acquisition to predict their indirect effects.

Reduced-dose and fractional dose schedules

- Compile vaccine effectiveness data in multiple settings with medium- and long-term monitoring.
- Generate more data on fractional dose PCV use in other routine immunization schedules besides 2p+1, as well as with PCV10-SII and higher valent PCVs.
- Assess the serotype-specific prevalence of carriage following the use of fractional doses in routine immunization schedules.
- Conduct economic evaluation and cost-effectiveness studies of schedules with fewer or fractional doses of PCV according to the programmatic delivery strategy (routine childhood schedule; single-dose campaigns).

Recommandations relatives à la surveillance

L'OMS recommande de suivre l'impact épidémiologique des VPC au moyen d'une surveillance continue de la PI pour chaque sérotype ou d'enquêtes périodiques sur le portage rhinopharyngé, ce qui peut s'avérer plus aisément réalisable. Cette surveillance et ces enquêtes viseront à évaluer l'effet des différents VPC et schémas d'administration dans divers contextes géographiques ou épidémiologiques. Il est notamment souhaitable de mettre en place une surveillance relative aux schémas vaccinaux parallèles et aux VPC à valence élargie dans les pays qui sont parmi les premiers à les adopter **pour évaluer plus en détail tout rebond involontaire du portage ou de la maladie**, idéalement dans chaque Région de l'OMS, afin de générer des données en situation réelle sur ces stratégies et ces produits. Il faut parfois attendre 5 à 10 ans avant que l'évolution épidémiologique de la pneumococcie puisse être observée dans le cadre d'un programme établi. Par conséquent, une surveillance à long terme est recommandée afin d'évaluer plus en détail tout rebond involontaire du portage ou de la maladie.

Priorités pour la recherche

Schémas d'administration à 3 doses

- Clarifier la relation entre les taux d'IgG circulants et la protection contre le portage et la maladie chez les personnes entièrement vaccinées au-delà du premier mois suivant la vaccination.
- Déterminer la durée de la protection conférée par les schémas vaccinaux 3p+0 et 2p+1.

Vaccins VPC à valence élargie

- Mettre à jour les données sur la distribution des sérotypes responsables de la maladie dans les pays où des VPC différents sont utilisés.
- Recueillir des données sur l'efficacité des VPC à valence élargie en conditions réelles, en évaluant en particulier la réémergence potentielle des sérotypes communs avec les VPC10/13 dans les populations où sont utilisés les calendriers de vaccination recommandés par l'OMS.
- Évaluer l'efficacité comparative des vaccins à valence élargie, par rapport aux VPC10/13, dans la prévention du portage, afin de prédire les effets indirects de ces vaccins.

Schémas à nombre réduit de doses et à doses fractionnées

- Compiler des données sur l'efficacité de ces schémas en conditions réelles dans différents contextes en assurant un suivi à moyen et long terme.
- Générer davantage de données sur l'utilisation de doses fractionnées de VPC avec des schémas autres que 2p+1, ainsi qu'avec le VPC10-SII et les VPC à valence élargie.
- Évaluer la prévalence du portage de chaque sérotype après l'utilisation de doses fractionnées dans le cadre de la vaccination systématique.
- Réaliser une évaluation économique et des études du rapport coût/efficacité des schémas prévoyant un nombre réduit de doses ou des doses fractionnées de VPC, en fonction de la stratégie programmatique d'administration du vaccin (vaccination systématique des enfants; campagnes à dose unique).

MAC campaigns

- Evaluate optimal target age groups and frequency of campaigns in different settings.
- Evaluate the use of MAC campaigns in populations with low baseline PCV coverage.
- Further assess the impact of timely PCV campaigns in response to outbreaks.
- Evaluate the effectiveness of MAC PCV campaigns combined with other vaccines (e.g. meningococcal conjugate vaccines).
- Evaluate of the use of PCV products that have not been evaluated in MAC campaigns. ■

Campagnes de vaccination de cohortes multi-âges

- Déterminer les tranches d'âge cibles et la fréquence optimales des campagnes dans différents contextes.
- Évaluer l'utilisation des campagnes de cohortes multi-âges dans les populations dont la couverture de base par les VPC est faible.
- Évaluer plus en détail l'impact des campagnes de vaccination par les VPC menées en temps utile en riposte aux flambées épidémiques.
- Évaluer l'efficacité des campagnes de vaccination de cohortes multi-âges par les VPC associées à l'administration d'autres vaccins (p. ex. vaccin antiméningococcique conjugué).
- Étudier l'utilisation de vaccins VPC qui n'ont pas encore été évalués dans le cadre de campagnes de cohortes multi-âges. ■