



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET
DE PHARMACIE**



-RABAT-

Année : 2022

Thèse N°: 08/22/CSVS

Centre d'études doctorales des sciences de la vie et de la santé

Formation Doctorale : Epidémiologie clinique et sciences médico-chirurgicales

THESE DE DOCTORAT

Présentée par :

BENNANI MECHITA Nada

Titre :

**Impact de l'introduction du vaccin anti-pneumococcique
sur la morbi-mortalité par infections respiratoires chez les
enfants de moins de 5 ans au Maroc**

Date de soutenance : 17/10/2022

Jury

Pr Yahia Cherrah	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Président
Pr Rachid Razine	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Pr Majdouline Obtel	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Pr Naima Abda	Faculté de médecine et de Pharmacie d'Oujda	Rapporteur
Pr Redouane Abouqal	Faculté de médecine et de Pharmacie de Rabat	Directeur de thèse

Résumé

Contexte : L'infection respiratoire aiguë basse est une cause majeure de décès chez les enfants âgés de < 5 ans au Maroc. Le vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent a été introduit dans le programme national de vaccination marocain en 2010.

Objectif : Analyser l'impact de l'introduction du vaccin anti-pneumococcique sur l'évolution des infections respiratoires, et sur la mortalité par infection respiratoire chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc

Méthodes : Cette étude s'est déroulée en deux temps. Nous avons commencé par une analyse par régression pointjoint pour estimer la tendance de l'infection respiratoire aigues basse chez les enfants de moins de 5 ans entre 2005 et 2014, en utilisant les données publiées annuellement par le Ministère de la santé. Nous avons ensuite réalisé une analyse de série temporelle interrompue pour analyser l'évolution des taux de mortalité infantile d'origine respiratoire entre 2007 et 2013. Les taux de mortalité de causes congénitales et chromosomiques ont également été analysés à des fins de comparaison.

Résultats : L'incidence des infections respiratoires aiguës basses a augmenté significativement entre 2005 et 2011 : de 3,08 % par an chez les enfants de < 5 ans. Cependant, l'incidence était stable après 2011 (après l'introduction du vaccin) car les tendances observées n'étaient pas significatives.

Dans la période post-vaccinale, les taux de mortalité infantile d'origine respiratoire ont diminué de 28 % (Rapport des taux de mortalité (MRR) = 0,72, IC à 95 % : 0,58–0,83) Cependant, les taux de mortalité de causes congénitales et chromosomiques dans la période post-vaccinale étaient stables chez les enfants de moins de 5 ans (MRR = 1,19, IC à 95 % : 0,97–1,48),

Conclusion : Nos résultats démontrent l'impact de la réduction de la morbi-mortalité par infections respiratoire chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc.

Mots-clés : infections respiratoires aiguës basses, vaccin anti-pneumococcique conjugué, enfants, régression joinpoint, séries temporelles interrompues

Abstract

Background: Acute lower respiratory infection is a major cause of death in children aged < 5 years in Morocco. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was introduced to the Moroccan National Immunization Programme in 2010.

Objective: To analyze the impact of pneumococcal vaccine introduction on the evolution of respiratory infections, and on mortality by respiratory infection in children under 5 years of age in Morocco

Methods: This study was conducted in two stages. We started with a joinpoint regression analysis to estimate the trend of acute lower respiratory infection in children under 5 between 2005 and 2014, using data published annually by the Ministry of Health. Then we performed an interrupted time series analysis to analyze the evolution of respiratory infant mortality rates between 2007 and 2013. Mortality rates from congenital and chromosomal causes were also analyzed for comparison.

Results: The incidence of acute lower respiratory infections increased significantly between 2005 and 2011: by 3.08% per year in children < 5 years old. However, the incidence was stable after 2011 (after the introduction of the vaccine) because the trends observed were not significant.

In the post-vaccination period, respiratory infant mortality rates decreased by 28% (Mortality rate ratio (MRR) = 0.72, 95% CI: 0.58–0.83) However, mortality rates from congenital and chromosomal causes in the post-vaccination period were stable in children under 5 years of age (MRR = 1.19, 95% CI: 0.97–1.48),

Conclusion: Our results demonstrate the impact of reducing morbidity and mortality from respiratory infections in children under 5 years old in Morocco.

Key words: acute lower respiratory infections, pneumococcal conjugate vaccine, children, joinpoint regression, interrupted time serie analysis.

الملخص

السياق: عدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة هي سبب رئيسي للوفاة عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات في المغرب. تم إدخال لقاح المكورات الرئوية المتقارن المكون من 13 تكافؤاً إلى برنامج الوطني للتطعيم في المغرب في عام 2010.

الهدف: تحليل تأثير إدخال لقاح المكورات الرئوية على تطور التهابات الجهاز التنفسي ، وعلى الوفيات بسبب عدوى الجهاز التنفسي لدى الأطفال دون سن الخامسة في المغرب.

الطرق: أجريت هذه الدراسة على مرحلتين. بدأنا بتحليل الانحدار المشترك لتقدير اتجاه عدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة لدى الأطفال دون سن الخامسة بين عامي 2005 و 2014 ، باستخدام البيانات التي تنشرها وزارة الصحة سنوياً. ثم أجرينا تحليل السلاسل الزمنية المتقطعة لتحليل تطور معدلات وفيات الرضع من اصل تنفسي بين عامي 2007 و 2013. كما تم تحليل معدلات الوفيات من الأسباب الخلقية والكروموسومية للمقارنة

النتائج: زاد معدل حدوث التهابات الجهاز التنفسي السفلي بشكل ملحوظ بين عامي 2005 و 2011: بنسبة 3.08٪ سنوياً عند الأطفال أقل من 5 سنوات. ومع ذلك ، كان معدل الإصابة مستقرًا بعد عام 2011 (بعد إدخال اللقاح) لأن الاتجاهات التي لوحظت لم تكن ذات دلالة إحصائية.

في فترة ما بعد التطعيم ، انخفضت معدلات وفيات الرضع في الجهاز التنفسي بنسبة 28 ٪. ومع ذلك ، فإن معدلات الوفيات الناجمة عن الأسباب الخلقية والكروموسومية في فترة ما بعد التطعيم كانت مستقرة لدى الأطفال دون سن الخامس.

الخلاصة: تظهر نتائجنا تأثير خفض معدلات المراضة والوفيات الناجمة عن التهابات الجهاز التنفسي لدى الأطفال دون سن الخامسة في المغرب بعد إدخال لقاح المكورات الرئوية إلى برنامج الوطني للتطعيم في المغرب.

الكلمات الأساسية: التهابات الجهاز التنفسي السفلي الحادة ، لقاح المكورات الرئوية المتقارن ، الأطفال ، الانحدار المشترك ، تحليل سلسلة الوقت المتقطع.

REMERCIEMENTS

Je tiens avant tout à exprimer mes sincères remerciements à ceux qui ont rendu possible ce travail par leur encadrement, leur enseignement, leur soutien et leur confiance.

A Mon Maître Monsieur le Professeur Yahia cherrah,

Je voudrais à travers ces mots, vous exprimer mes vifs remerciements pour avoir accepté de présider cette soutenance

A Mon Maître Monsieur le Professeur Redouane Abouqal,

Je voudrais aujourd'hui vous exprimer ma très grande reconnaissance pour avoir dirigé les travaux de cette thèse. L'enseignement et l'encadrement dont vous m'avez fait bénéficier depuis le début de ma formation, m'ont été d'une très grande aide. Veuillez trouver, cher Maître, dans chaque lettre de ces mots le témoignage de ma plus profonde gratitude et mon précieux respect.

A Monsieur le Professeur Rachid Razine,

Je vous remercie pour vos encouragements ainsi que pour votre support durant ma formation.

C'était un honneur pour moi de vous avoir comme co-encadrant. Vos conseils et orientations m'ont été d'une grande aide.

A Madame le Professeur Majdouline Obtel,

C'était pour moi, une excellente chance de vous avoir autant que co-encadrante au cours de ce doctorat et cela m'a permis d'avancer à pas sûres pour arriver à la soutenir aujourd'hui avec la tête haute.

Je voudrai à travers ce travail vous exprimer ma profonde admiration, ma gratitude, et également mon respect le plus sincère.

A Mme le Professeur Naima Abda

Je vous remercie vivement de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail de thèse.

Je voudrais finir mes remerciements très chaleureux par les dernières personnes, mais pas les moindres, tous les membres de ma petite famille : Mes parents, mon mari et mes enfants, qui m'ont beaucoup soutenu et appuyé pour finir mes travaux de thèse.

Travaux : Articles et communication

Articles publiés dans le cadre de la thèse

Nada Bennani Mechita, Rachid Razine, Majdouline Obtel, Abdelilah Elmarnissi, Laila Lahlou, Imad Cherkaoui, Aziza Lyaghfour, Mustapha Mrabet, Redouane Abouqal. Evolution of acute lower respiratory infection in children under 5 years according to the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Morocco. EMHJ – Vol. 27 No. 4 – 2021

Nada Bennani Mechita, Majdouline Obtel, Abdelilah Elmarnissi, Laila Lahlou, Imad Cherkaoui, Aziza Lyaghfour, Mustapha Mrabet, Rachid Razine, Redouane Abouqal. Decline in child mortality after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Morocco. Journal of Infection and Public Health 13 (2020) 402–406.

Nada Bennani Mechita, Majdouline Obtel, Abdelilah Elmarnissi, Laila Lahlou, Aziza Lyaghfour, Imad Cherkaoui, Mustapha Mrabet, Rachid Razine, Redouane Abouqal. Corrigendum to ‘Decline in childhood respiratory-related mortality after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Morocco. J Infect Public Health. 2021 Mar;14(3):417

Autres articles publiés durant la période de thèses

A.Bakkali, I.Jaabari, H.Bouhdadi, R.Razine, N.Bennani Mechita, J.El Harrag, A.Belkhadir, C.Benlafqih, M.Laaroussi. Les kystes hydatiques cardiaques à propos de 17 cas opérés. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie. Volume 67, Issue 2, April 2018, Pages 67-73

Ibtissam Khoudri, Zainab Elyoussfi, Yassine Mourchid, Mohammed Youbi, Nada Bennani Mechita, Redouane Abouqal, Abderrahmane Maaroufi. Trend analysis of leprosy in Morocco between 2000 and 2017: Evidence on the single dose rifampicin chemoprophylaxis. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Dec; 12(12): e0006910.

Zakariae Cherrat, Rachid Razine, Nada Bennani Mechita, Hayat Sine, Abderrahmane Achbani, Redouane Abouqal, Majdouline Obtel. Tracking cancer in Morocco: A systematic review. Annals of Clinical & Analytical Medicine

Nada Bennani Mechita, Siham Cherkaoui, Loubna Abousselham, Sarra Benmiloud, Amina Kili, Maria El Kababri, Khadija Maani, Jamila El Houdzi, Noufissa Benajiba, Abdellah Madani, Maria Bennani, Latefa Belakhel, Eric Bouffet, Catherine Patte, Mhamed Harif, Mohammed Youbi, Laila Hessissen. Implementing WHO Global Initiative for Childhood Cancer in Morocco :Survival Study for the six indexed childhood cancers. Pediatr blood cancer 2022 Oct;69(10):e29788

Autres articles

Nada Bennani Mechita, Mohammed Adnane Tazi, Abdelouahed Er-Raki, Mustapha Mrabet, Asma Saadi, Noureddine Benjaafar, Rachid Razine. Survie au cancer du sein à Rabat (Maroc) 2005-2008.

Pan African Medical Journal 25, 144, 11/11/2016

Loubna Doukkali, Fatima Zahra laamiri, Nada Bennani Mechita, Laila Lahlou, Mouna Habibi, Amina Barkat. The Issue of Care Given to Premature Infants in the Provincial Hospital Center of Missouri

Journal of Biosciences and Medicines, 2016, 4, 76-88

Loubna Doukkali, Nada Bennani Mechita, Laila Lahlou, Fatima Zahra laamiri, Mouna Habibi, Amina Barkat. Factors of Neonatal Morbidity at the Provincial Hospital Center of Missouri

Journal of Biosciences and Medicines, 2016, 4, 48-57

Abstracts de congrés

N. Bennani Mechita, R. Razine, A. Elmarnissi, L. Lahlou, M. Obtel, I. Cherkaoui, M. Mrabet, R. Abouqal. Evaluation de l'impact de l'introduction du vaccin anti-pneumococcique sur l'évolution de la mortalité infanto-juvénile au Maroc. Communication Orale, EPICLIN 11/ 24èmes Journées des statisticiens de Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) 17, 18 et 19 mai 2017 à Saint-Etienne. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique Volume 65, Supplement 2, May 2017, Pages S49-S50

N. Bennani Mechita, R. Razine, A. Elmarnissi, L. Lahlou, M. Obtel, I. Cherkaoui, M. Mrabet, R. Abouqal. Evolution des Infections respiratoires aiguës basses chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc. Communication affichée

EPICLIN 11/ 24èmes Journées des statisticiens de Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) 17, 18 et 19 mai 2017 à Saint-Etienne. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique Volume 65, Supplement 2, May 2017, Pages S72-S73

N. Bennani Mechita, M. Obtel, A. Elmarnissi, L. Lahlou, I. Cherkaoui, M. Mrabet, R. Razine, R. Abouqal. Impact of the introduction of the anti-pneumococcal vaccine on the evolution of child mortality in Morocco. Communication affichée 5th isirv-AVG Conference in Shanghai 14-16 juin 2017

N. Bennani Mechita, M. Obtel, A. Elmarnissi, L. Lahlou, I. Cherkaoui, M. Mrabet, R. Razine, R. Abouqal. Evolution of Low Acute Respiratory Infections in children under 5 years after the introduction of the anti-pneumococcal vaccine in Morocco. Communication affichée 5th isirv-AVG Conference in Shanghai 14-16 juin 2017

LISTE DES ABREVIATIONS

IRAB : Infection respiratoire aigue basse

PCV : Vaccin anti-pneumococcique

EVN : Espérance de vie à la naissance

OMD : Objectifs du millénaire pour le développement

PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

IIP : Infections invasives à pneumocoque

ENPSF : Enquête nationale sur la population et la santé familiale

OMS : Organisation mondiale de la santé

EMRO : Eastern Mediterranean regional office

MRR : Mortality rate ratio

RR : Rate ratio

IC : Intervalle de confiance

APC : Annual percentage change

PNI : Programme National d'Immunisation

PCIE : Prise en charge intégrée de l'enfant

PCIME : Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant

VIH : Virus d'immunodéficience Humaine

Hib : Haemophilus Influenza b

S.pneumoniae : Streptocoque Pneumoniae

VTI : vaccin tri-valent inactivé

PPV : Vaccin antipneumococcique polysidique

PEV : Programme élargi de vaccination

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
ABSTRACT	2
الملخص	3
TRAVAUX : ARTICLES ET COMMUNICATION	6
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX	13
LISTES DES FIGURES.....	14
I. CONTEXTE ET JUSTIFICATION	16
1) INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGÜES BASSES CHEZ L'ENFANT.....	16
a. <i>Epidémiologie</i>	16
b. <i>Définition clinique</i>	16
c. <i>Facteurs de risque</i>	16
d. <i>Agents infectieux responsables</i>	17
e. <i>Prévention</i>	17
2) STREPTOCOCCUS PNEUMONIA (SPN).....	18
a. <i>Identification</i>	18
b. <i>Importance du portage nasopharyngé</i>	18
c. <i>Fardeau lié au S. pneumoniae</i>	19
d. <i>Serotypes</i>	20
e. <i>Anticorps anti-pneumococciques d'origine maternelle</i>	21
3) VACCINS ANTI-PNEUMOCOCCIQUES	21
a. <i>Historiques des différents vaccins</i>	21
b. <i>Sécurité des vaccins</i>	22
c. <i>Durée de protection</i>	23

d.	<i>Impact de la vaccination sur les IIP</i>	23
e.	<i>Evolution des sérotypes après l'introduction du PVC</i>	26
4)	INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGÜES BASSES AU MAROC	30
5)	DEMOGRAPHIE DU MAROC	30
a.	<i>Structure d'âge</i>	30
b.	<i>Fécondité</i>	31
c.	<i>Espérance de vie à la naissance (EVN)</i>	32
d.	<i>Mortalité Maternelle</i>	32
e.	<i>Mortalité infanto-juvénile</i>	33
6)	PROGRAMME DE PRISE EN CHARGE INTEGRE DES MALADIES DE L'ENFANT (PCIME)	35
7)	PROGRAMME NATIONAL D'IMMUNISATION AU MAROC	38
a.	<i>Historique du PNI</i>	38
b.	<i>Objectifs du PNI</i>	39
c.	<i>Principaux acquis [90]</i>	39
d.	<i>Perspectives du PNI [90]</i>	40
e.	<i>Calendrier du PNI</i>	40
f.	<i>Particularité du vaccin anti-pneumococcique</i>	40
II.	QUESTION DE RECHERCHE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	41
III.	MATERIEL ET METHODE	42
1)	PREMIERE ETAPE DE L'ETUDE	42
a.	<i>Lieu d'étude</i>	42
b.	<i>Schéma et population de l'étude</i>	42
c.	<i>Analyse statistique</i>	43
d.	<i>Les aspects éthiques et réglementaires :</i>	44
2)	DEUXIEME ETAPE DE L'ETUDE	45
a.	<i>Schéma et population de l'étude</i>	45
b.	<i>Collecte de données</i>	45
c.	<i>Analyses statistiques</i>	45

<i>d. Les aspects éthiques et réglementaires :</i>	48
IV RESULTATS	49
1) PREMIERE ETAPE DE L'ETUDE.....	49
2) DEUXIEME ETAPE DE L'ETUDE	57
V DISCUSSION	65
1) PREMIERE ETAPE DE L'ETUDE.....	65
2) DEUXIEME ETAPE DE L'ETUDE	68
VI. RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES DE NOUVELLES ETUDES	71
VII. CONCLUSION	72
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	73
IX. ANNEXES	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Historique de la vaccination au Maroc [90]	38
Tableau 2: Distribution des point joint et des APC avant et après les points joints au Maroc	55
Tableau 3: Taux de mortalité estimé pour 100 000 d'enfants de moins de 5 ans au Maroc, avant et après l'introduction du PCV en 2010.....	60
Tableau 4: Risque relatif de mortalité par causes respiratoires et congénitales et chromosomiques chez les enfants de moins de 5 ans par tranche d'âge au Maroc, 2007-2013.	61
Tableau 5: Données sur l'efficacité vaccinale du PVC sur la réduction de la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 29 mois, adaptée de la revue Cochrane	69

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : RR observés de taux d'IIPs attendus par groupe d'âge et année après l'introduction du PCV7 [70].	24
Figure 2 : Impact du PVC-7 sur les IIPs chez les enfants aux États-Unis [71].....	25
Figure 3: Evolution de l'incidence annuelle des IIPs causées par des souches sensibles et non sensibles à la pénicilline chez les enfants de moins de deux ans, 1996 à 2004, États-Unis [73]	26
Figure 4: Évolution de l'incidence mensuelle des IPP en France entre 2001 et 2017[76]	27
Figure 5: Évolution de l'incidence des IIP chez les enfants de moins de cinq ans et chez la population tous âges confondus aux États-Unis (1998-1999 par rapport à 2007) [78].....	29
Figure 6: Évolution de la structure par âge de la population au Maroc [84].....	31
Figure 7: Evolution des taux (en ‰) de fécondité par âge et de l'indice synthétique de fécondité (enfants par femme) au Maroc[84].....	32
Figure 8: Évolution du taux de mortalité maternelle (Décès pour 100.000 naissances vivantes) au Maroc [84]	33
Figure 9: Évolution du taux de mortalité infantile (en ‰) selon le milieu de résidence et le sexe au Maroc[84]	34
Figure 10: Evolution du taux de mortalité Juvénile (en ‰) selon le milieu de résidence et le sexe au Maroc [84]	35
Figure 11: Algorithme de prise en charge d'un enfant présentant une toux. PCIE [83]	37
Figure 12: Calendrier du Programme national d'immunisation au Maroc [90].....	40
Figure 13: Représentation des coefficients de l'analyse en série chronologique interrompue	47
Figure 14 : Répartition des IRAB par tranche d'âge chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc	49
Figure 15: Répartition des IRAB par milieu de résidence chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc	50
Figure 16: Répartition en pourcentage des IRAB par région chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc.....	50
Figure 17: Évolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5ans au Maroc	51
Figure 18: Evolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5ans au Maroc par groupe d'âge (18A : chez les enfants âgés de 1 à <5 ans et 18B : chez les enfants < 1an).....	52
Figure 19 : Évolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5ans au Maroc selon le milieu de résidence (19A : milieu urbain, 19B : milieu rural)	53
Figure 20: Distribution des APC selon les régions avant et après les points joints	56

Figure 21: Distribution des décès chez les enfants < 5ans au Maroc, par cause de décès (2007-2014).....	57
Figure 22: Distribution des décès par causes respiratoire chez les enfants < 5ans au Maroc, par tranche d'âge (2007-2014)	58
Figure 23: Distribution des décès par causes chromosomique ou congénitale chez les enfants < 5ans au Maroc, par tranche d'âge (2007-2014).....	58
Figure 24: Distribution du nombre de décès par cause et durant la période pré et post introduction de la vaccination chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc (2007-2014)	59
Figure 25: Tendance de la mortalité infantile par cause respiratoire avant et après l'introduction du PCVau Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité.....	61
Figure 26: Tendance de la mortalité infantile par causes respiratoire avant et après l'introduction du PCVau Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité, par classe d'âge (26 A : enfants < 1an, 26B enfants 1-> 5ans)...	62
Figure 27: Tendance de la mortalité infantile de causes congénitales et chromosomiques avant et après l'introduction du PCVau Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité.....	63
Figure 28: Tendance de la mortalité infantile de causes congénitales et chromosomiques avant et après l'introduction du PCVau Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité, par classe d'âge (28 A : enfants < 1an, 28 B enfants 1-> 5ans)	64

I. Contexte et justification

1) Infections respiratoires aiguës basses chez l'enfant

a. Epidémiologie

Les infections respiratoires aiguës basses (IRAB), notamment les pneumonies et les bronchiolites, sont la principale cause de morbi-mortalité chez les enfants âgés de moins de cinq ans. Selon des estimations récentes, chaque année, environ 120 à 156 millions de cas d'IRAB surviennent dans le monde, dont environ 1,4 million entraînant la mort. La majorité de ces décès soit 95 %, surviennent dans les pays à revenu faible et intermédiaire [1–3].

Autour de 451 000 décès ont été évités au cours de la dernière décennie, grâce à la promotion de l'allaitement maternel et au lavage des mains et aux efforts mondiaux pour accroître l'accès à une vaccination efficace et à la gestion des traitements [4].

Malgré cela, le lourd fardeau lié à la pneumonie reste important. La réduction du fardeau de la mortalité due à la pneumonie est essentielle pour atteindre le quatrième objectif du Millénaire pour le développement (OMD) de réduction de la mortalité infantile.

b. Définition clinique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la « pneumonie » chez les enfants comme la présence de toux ou de difficultés respiratoires associées à une respiration rapide (50 cycles/min ou plus chez les enfants âgés entre 2 et 12 mois ou 40 cycles /min ou plus chez les enfants âgés entre 12 mois et 5 ans) ou à un tirage sous-costal chez les enfants âgés de 2 à 59 mois, tandis que la « pneumonie grave » est définie comme une pneumonie plus une incapacité à boire, vomissements persistants, convulsions, léthargie, stridor ou malnutrition sévère [4].

c. Facteurs de risque

La majorité des enfants en bonne santé ont des défenses naturelles permettant de les protéger contre l'infection. Cependant les enfants ayant un système immunitaire affaibli sont plus exposés au risque de contracter une pneumonie. Le système immunitaire peut être amoindri par la malnutrition, notamment pour les nourrissons qui ne sont pas allaités exclusivement au sein.

Des maladies infectieuses, comme le VIH ou la rougeole, entraînent également un affaiblissement du système immunitaire.

Certains facteurs de risque environnementaux augmentent également le risque de contracter une pneumonie chez les enfants, notamment [4]:

- la pollution de l'air ambiant suite à l'utilisation de la biomasse pour les feux de cuisine ou le chauffage (bois ou bouses);

- habitation dans des logements surpeuplés;
- le tabagisme chez les parents.

d. Agents infectieux responsables

La pneumonie peut être causée par un certain plusieurs agents infectieux,. Les plus fréquents sont les suivants [4,5]:

- Streptococcus pneumoniae, l'agent pathogène le plus fréquemment en cause de la pneumonie bactérienne chez l'enfant;
- Haemophilus influenzae type b (Hib), deuxième agent bactérien à l'origine de pneumonies chez l'enfant;
- Le virus respiratoire syncytial, l'agent pathogène le plus fréquent, à l'origine des pneumonies virales.
- Pneumocystis jiroveci est un agent pathogène fréquemment à l'origine de pneumonie chez le nourrisson de moins de 6 mois infecté par le VIH/sida, il est responsable d'au moins un quart des décès chez les nourrissons séropositifs.

e. Prévention

Les vaccins contre le Hib, le pneumocoque, la rougeole et la coqueluche sont le moyen le plus efficace pour la prévention contre la pneumonie.

Une bonne alimentation reste importante pour améliorer les défenses naturelles d'un enfant, notamment l'allaitement exclusif au sein pendant les 6 premiers mois de la vie. Cette mesure de prévention permet également de réduire la durée de la maladie, quand elle survient [4].

La lutte contre les facteurs environnementaux, notamment la pollution de l'air ambiant dans les maisons (en installant des fourneaux propres, par exemple) et le respect des règles d'hygiène dans les logements surpeuplés, permet également de prévenir la survenue de la pneumonie.

2) Streptococcus pneumonia (Spn)

a. Identification

Identifié pour la première fois en 1881 par Sternberg (USA) et Pasteur (France) [5], le *Streptococcus pneumoniae* est agent bactérien de la famille des Streptococcacées, genre *Streptococcus*. C'est un cocci gram positif anaérobie, possédant de nombreux facteurs de virulence notamment la capsule.

Les pneumocoques comportent plusieurs sérotypes, en fonction de la structure chimique du polysaccharide de la capsule, qui varie en terme de composition, de liaison et d'ordre des unités répétitives de sucre. A partir du premier sérotype découvert, le sérotype 1, le développement des tests de sérotypage et des tests moléculaires a permis de découvrir près de 100 sérotypes pneumococciques [6].

b. Importance du portage nasopharyngé

La colonisation du nasopharynx par le *S. pneumoniae* (également connue sous le nom de portage pneumococcique) est le principal facteur de risque pour le développement d'une infection pneumococcique [7].

La transmission du pneumocoque d'un hôte humain à un autre se fait généralement à travers les gouttelettes infectieuses émises par la toux ou les éternuements ou par un contact rapproché [7]

Les pneumocoques peuvent coloniser le nasopharynx de façon asymptomatique et co-coloniser avec d'autres bactéries respiratoires, notamment *Moraxella catarrahalis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Staphylococcus aureus* et divers streptocoques hémolytiques.

La colonisation reste généralement asymptomatique; parfois, elle entrainer une infection des voies respiratoires supérieures (otite moyenne et sinusite) et une infection des voies respiratoires inférieures et des maladies systémiques [8]. Chaque individu présentera au moins un épisode de colonisation dans sa vie [9].

Différents facteurs de risque ont été rapportés pour le portage nasopharyngé du pneumocoque, notamment le jeune âge. Les taux de portage de *S. pneumoniae* augmentent au cours de la première année après la naissance, atteignant le maximum durant la deuxième et troisième année de vie, puis connaissent une baisse progressive par la suite [10]. Dans les pays en voie de développement, le portage apparait plus à un âge plus jeune ; quelques jours après la naissance, pour atteindre un maximum (environ 90%) chez les nourrissons de moins de deux ans [11-12].

Dans les pays développés, en particulier en Europe et aux États-Unis, le portage survient à un âge plus avancé, le pic atteint généralement 40 à 60 % chez les enfants de deux ans et il connaît une baisse à moins de 10 % à l'âge de dix ans [13]. L'âge moyen de la première acquisition dans ces populations est de six mois [14].

Le surpeuplement (en particulier avec d'autres jeunes enfants), constitue également un facteur de risque.

D'autres facteurs de risque ont été relevés, notamment, l'origine ethnique (enfants de pays à faible revenu comme l'Inde, la Gambie, la Nouvelle-Guinée), le statut socio-économique, le tabagisme, l'absence d'allaitement maternel, l'utilisation récente d'antibiotiques et les troubles respiratoires récents ou infections des voies respiratoires, y compris les infections virales [10,12].

c. Fardeau lié au *S. pneumoniae*

Les infections à pneumocoque comprennent des infections invasives à pneumocoque (IIP), comme la méningite, la pneumopathie et la bactériémie et des infections non invasives comme l'otite, la sinusite et la bronchite [15]. Ces infections constituent une gravité et un réel problème de santé publique lorsqu'elles sont invasives.

L'otite moyenne aiguë résulte de la propagation directe du pneumocoque par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache et entraîne une inflammation de l'oreille moyenne et du tympan.

La pneumonie non bactériémique résulte d'une propagation directe via la trachée vers les voies respiratoires basses sans isolement du pneumocoque à l'hémoculture et elle est diagnostiquée par la radiographie du poumon.

Les infections plus graves surviennent quand le pneumocoque atteint les sites stériles comme le sang ou le liquide céphalo-rachidien, entraînant une septicémie ou une méningite [16].

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque d'avoir une IIP, notamment l'âge, l'origine ethnique et la fréquence élevée du portage ainsi que l'acquisition de nouveaux sérotypes [16-17]. Des facteurs prédisposants tels qu'une immunité humorale affaiblie, une infection par des virus respiratoires et les antécédents de maladies chroniques tels les maladies cardiaque ou le diabète sont également des facteurs augmentant le risque de développer une IIP [8].

Par exemple, la co-infection par le pneumocoque et le virus de la grippe A peut donner une pneumonie grave ou mortelle chez l'homme [18].

La charge de morbidité pneumococcique est principalement élevée chez les enfants de moins de 5 ans et chez les personnes âgées [19-21]. En 2000, avant l'introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué (PVC), l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que les

maladies pneumococciques étaient responsable de 1,6 million de morts dans le monde tous âges confondus. Plus de la moitié de ces décès (0,83 million) étaient enregistrés chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

La morbidité et la mortalité par pneumocoque est également influencé par une augmentation du niveau de résistance du *S.pneumoniae* aux antibiotiques et à une diffusion des souches résistantes dans la population.

Naturellement, le *S. pneumoniae* est sensible aux antibiotiques notamment aux bêta-lactamines, mais depuis quelques années, une augmentation croissante des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) et aux macrolides a été enregistrée dans le monde [18].

d. Serotypes

Il existe environ 90 différents sérotypes pneumococciques, leur fréquence varie en fonction de la symptomatologie clinique et la répartition géographique. En général, l'immunité aux pneumocoques est spécifique à un sérotype donné, mais il peut y avoir des réactions croisées au sein de certains sérogroupe [32].

Dans une revue systématique publiée en 2010, étudiant les sérotypes responsables d'IIP chez les enfants âgés de moins de 5 ans, six à 11 sérotypes pneumococciques représentaient plus de 70 % d'IIP. Le sérotype 14 était le plus fréquent. Le sérotype 6B classé en deuxième position dans toutes les régions sauf en Afrique [33].

Le sérotype 1 était essentiellement responsable d'épidémies de méningite dans la ceinture africaine de la méningite [33].

Les pourcentages de couverture des serotypes circulants par les vaccins PVC 10 et PVC 13 étaient différents selon la répartition géographique. Le pourcentage le plus élevé était observés en Amérique du Nord et en Europe [33].

e. Anticorps anti-pneumococciques d'origine maternelle

L'exposition au pneumocoque des femmes enceintes peut entraîner la production d'anticorps naturels dirigés contre les souches pneumococciques rencontrées [19,20,34]. Ces anticorps peuvent être transmis passivement au fœtus par voie transplacentaire en fin de grossesse [34-35].

Ces anticorps circulants d'origine maternelle pourraient potentiellement protéger les nourrissons contre la colonisation, [36]. Cependant, plusieurs études ont montré que ces anticorps ont un rôle limité dans la protection des nourrissons contre la colonisation pneumococcique [35,37,38].

Trois limites pouvant biaiser les résultats de ces études [34,37,39,40] :

- Les enfants nés de mères porteuses ont un risque plus élevé d'être infectés par la mère, par conséquent, les études n'ayant pas tenu compte du statut de colonisation de la mère à la naissance pourraient biaiser les résultats.
- Les prélèvements ont été fait à l'âge de 1 mois au plus tôt [34,37,41-42]. Or, la durée de portage de certains sérotypes pneumococciques chez le jeune nourrisson peut être inférieure à un mois [43-44].
- Les échantillons de ces études étaient de faible effectif pouvant entraîner un manque de puissance.

3) Vaccins anti-pneumococciques

a. Historiques des différents vaccins

Les premiers vaccins anti-pneumococciques à être développés étaient dérivés de polysaccharides capsulaires purifiés regroupés , pouvant offrir une protection contre plusieurs sérotypes.

Un vaccin polysidique encore utilisé actuellement est le vaccin anti-pneumococcique polysidique 23-valent I (PPV23). Il protège contre 23 sérotypes de pneumocoque (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, et 33F). Cependant, ces vaccins polysidiques ne sont pas très immunogènes chez les jeunes nourrissons [45,46]. Les anticorps développées suite au contact avec les antigènes polysaccharidiques libres sont des anticorps thymo-indépendantes, et ne sont pas complètement développés chez les nourrissons [47-49].

Un essai clinique étudiant l'effet du vaccin polysidique 14-valent, chez des enfants âgés de moins de deux ans au moment de la primo-vaccination et ayant reçu une deuxième dose de rappel après six, a montré qu'il n'y avait pas eu d'augmentation significative des anticorps après la dose de rappel, [45].

Actuellement, les vaccins polysidiques ne sont plus recommandés chez les enfants de moins de deux ans. Le PPV23 peut être utilisé chez les personnes immunodéprimées ou les personnes âgées de plus de 65 ans.

A cet effet, les chercheurs ont eu l'idée de conjuguer les polysaccharides à une protéine porteuse immunogène au début des années 1930 [50]. Ceci a entraîné le développement, du premier vaccin glycoconjugué à usage humain, le vaccin anti- Hib, et introduit dans le calendrier américain de vaccination des nourrissons en 1987 [51].

Par la suite, des vaccins anti-pneumococciques conjugués (PCV) ont ensuite été développés en conjuguant des polysaccharides aux protéines porteuses. Les protéines porteuses permettant de stimuler le système immunitaire [52-54], rendant ainsi les vaccins conjugués immunogènes même chez les nourrissons et les jeunes enfants.

Cependant, le processus de conjugaison est complexe limitant le nombre de sérotypes à inclure dans un vaccin [55].

Le premier PCV comprenait des antigènes contre sept sérotypes - 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. ensuite, plus de sérotypes ont été introduits dans les PCV, le PCV- 10 valent incluant les sérotypes 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F et 13-valent couvrants les sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F.

D'autres types de vaccins anti-pneumococciques sont en cours de développement, il s'agit de vaccins à cellules entières et des vaccins protéiques [56,57]. Ils ne ciblent pas de polysaccharides capsulaires spécifiques, ils sont donc censés protéger contre tous les sérotypes de pneumocoques.

b. Sécurité des vaccins

Homologué en 2000, le PCV-7 a une innocuité prouvée lorsqu'il est administré aux nourrissons et aux jeunes enfants [58,59]. Les effets secondaires du PCV sont généralement légers et comprennent une douleur au site d'injection et une fièvre dans moins de 5% des cas. Des réactions locales plus graves (3 % des cas) ont été rapportées, comme « une sensibilité qui entrave le mouvement des bras ou des jambes » [60,61]. Plusieurs études de divers pays ont démontré que le PCV10 et le PCV13 ont un profil d'innocuité semblable à celui du PCV7 [62,63].

L'OMS déclare que « les PCV sont considérés comme sûrs pour tous les groupes cibles de la vaccination, y compris les personnes immunodéprimées. [32]

Les PCV peuvent être co-administrés en toute sécurité avec d'autres vaccins du programme élargi de vaccination (PEV). Cependant, sa co-administration avec le vaccin trivalent inactivé

contre la grippe peut augmenter le risque à court terme de fièvre et de convulsions fébriles chez les jeunes enfants [64-65].

c. Durée de protection

Le données concernat la durée de protection après l'administration du PCV sont limitées. Certaines études ont montré que les taux d'anticorps restaient élevés chez les enfants vaccinés pendant la petite enfance, mais ceci pourrait être biaisé par le rôle de la stimulation naturelle à la suite d'une exposition à des sérotypes pneumococciques en circulation [66].

Dans un essai clinique randomisé (ECR) étudiant l'effet du PCV9, l'efficacité du vaccin est restée significative contre les IIP de sérotypes vaccinaux après six ans [67]. Cependant, les enfants séropositifs présentaient un déclin de l'immunité après environ 2 ans avec des concentrations d'IgG inférieures au seuil de protection [67].

Les résultats d'un ECR finlandais ont également montré que les taux d'anticorps étaient plus importants chez les enfants vaccinés par rapport aux non vaccinés quatre ans après la dernière dose de PCV-7 [68].

En revanche, d'autres études n'ont pas montré de différences significatives entre les enfants vaccinés et non vaccinés [69].

d. Impact de la vaccination sur les IIP

Les pays d'Amérique du Nord et d'Europe ont été les premiers à introduire le PCV-7 et à mesurer l'impact de son introduction.

Une méta-analyse étudiant les données de surveillance des IIP dans des pays à revenu élevé, a objectivé que l'utilisation du PCV-7 a entraîné une diminution de 45 % des IIPs (tous sérotypes confondus) chez les enfants de moins de 5 ans au cours de la première année suivant son introduction. [70].

Cette méta-analyse a montré que la réduction des IIPs tous sérotypes confondus, s'est maintenue jusqu'à l'année 7 après l'introduction (RR= 0,49), et ce malgré une augmentation des IIP de sérotypes non vaccinaux [70]. L'incidence des IIP de sérotypes vaccinaux a rapidement diminué de 91 % après la 3^{ème} année de l'introduction du vaccin, ensuite le déclin s'est ralenti jusqu'à la 7^{ème} année. (Figure 1).

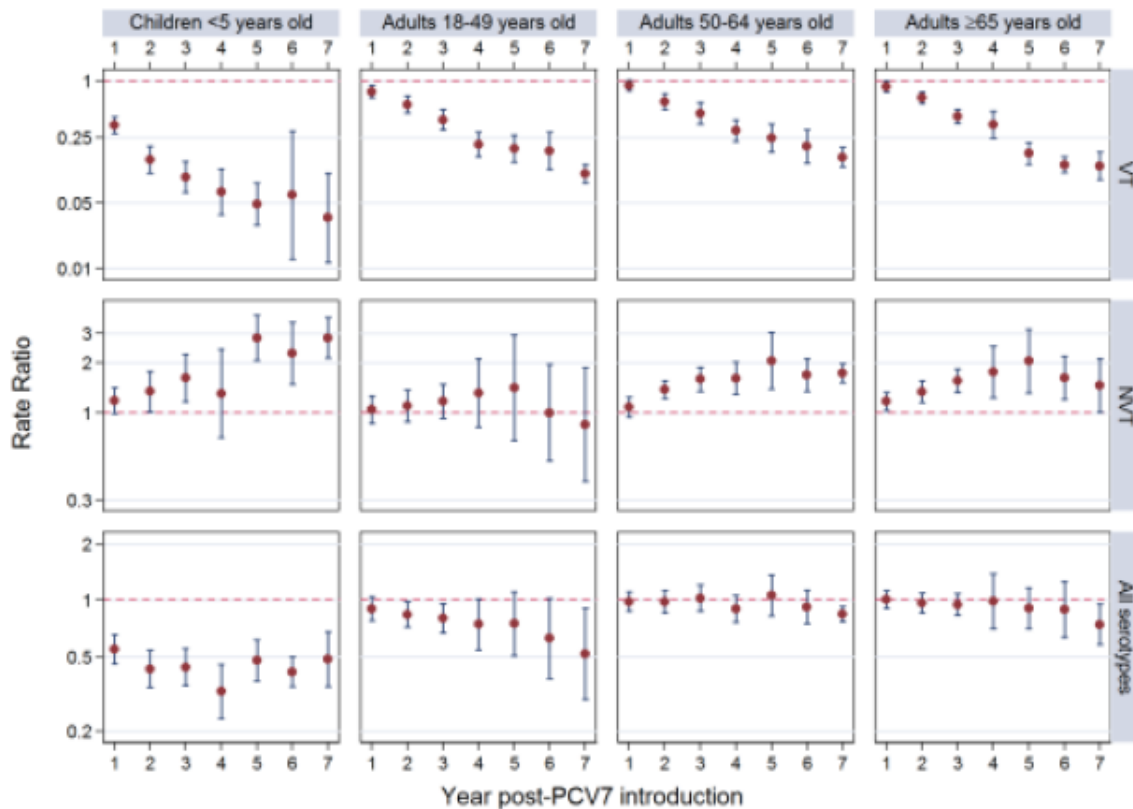


Figure 1 : RR observés de taux d'IIPs attendus par groupe d'âge et année après l'introduction du PCV7 [70].

Les données des États-Unis, ont également montré un déclin rapide de l'incidence des IIPs au cours des trois premières années après l'introduction du vaccin, passant d'un taux de 80 à moins d'1 cas pour 100 000 enfants de moins de 5 ans entre 2000 et 2007. (Figure 2) [71].

L'OMS a également mis en évidence la diminution des IIPs de sérotypes vaccinaux après l'introduction du PCV7 [72].

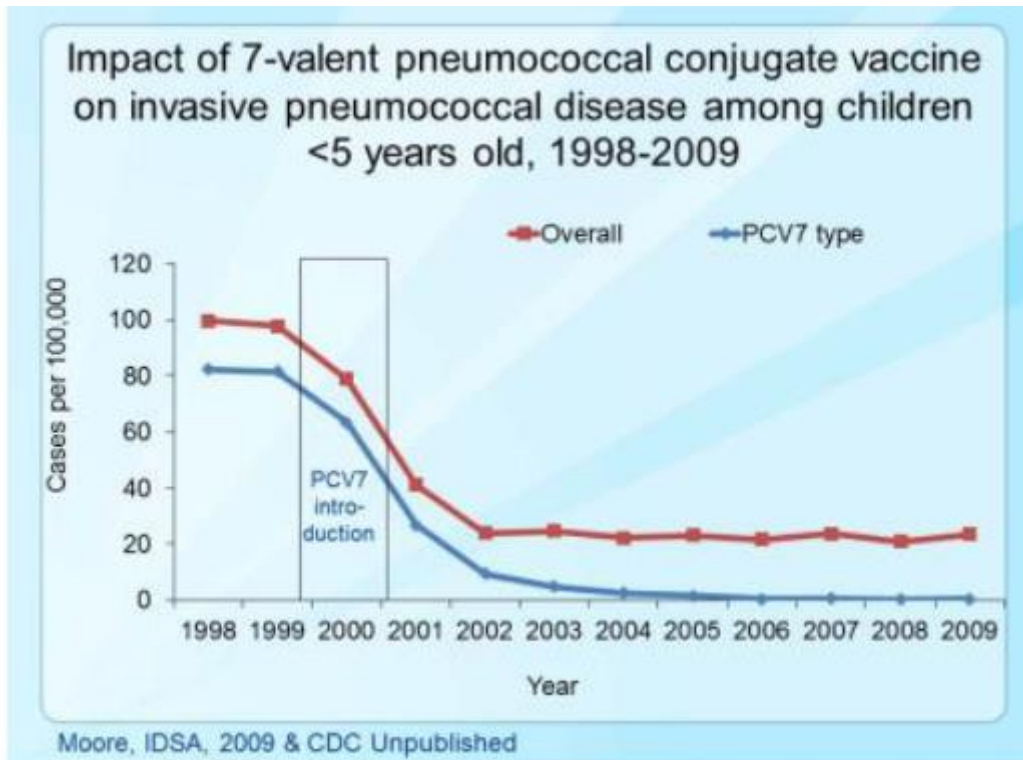


Figure 2 : Impact du PVC-7 sur les IIPs chez les enfants aux États-Unis [71]

L'introduction du PCV-7 avait également un impact sur la réduction des infections à PSDP. Aux États-Unis, l'incidence des infections à PSDP a diminué chez les enfants de moins de 2 ans, quatre ans après l'introduction du PCV-7 (Figure 3) [73]. Ce déclin était principalement lié à la baisse des sérotypes vaccinaux (PVC-7) [73]. Huit ans après l'introduction du PCV7 (2008), les taux d'IIP à PSDP ont diminué pour atteindre 64 % chez les enfants de moins de 5 ans et 45 % chez les adultes de plus de 65 ans. Plus des trois quarts des IIP à PSDP étaient dues à des sérotypes PCV7 non- PCV13, donc positivement impactés par l'introduction ultérieure du PCV13 [74]

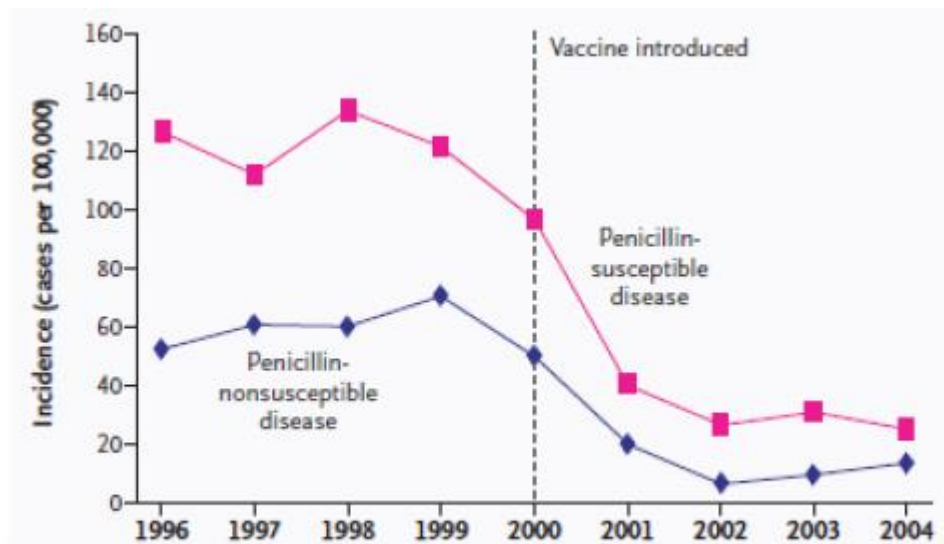


Figure 3: Evolution de l'incidence annuelle des IIPs causées par des souches sensibles et non sensibles à la pénicilline chez les enfants de moins de deux ans, 1996 à 2004, États-Unis [73]

e. Evolution des sérotypes après l'introduction du PVC

L'efficacité du PCV7 contre les IIPs tous sérotypes confondus a été réduite, en partie, par une augmentation des IIPs à sérotypes non vaccinaux dans certains contextes ; appelé remplacement de sérotype [72] Le remplacement de sérotypes dans le portage nasopharyngé est défini comme « une augmentation de la proportion d'individus dans une population qui hébergent des sérotypes non vaccinaux dans leur nasopharynx après l'introduction du vaccin » [75].

Le remplacement des sérotypes dans les IIPs peut également se produire et il est défini comme une "augmentation de l'incidence des IIP causées par les sérotypes non vaccinaux après l'introduction du vaccin". L'introduction du PCV réduit le risque de colonisation par les sérotypes vaccinaux, en contrepartie il augmente le risque de colonisation par les sérotypes non vaccinaux en ouvrant une niche biologique dans le nasopharynx [75].

En France, une analyse des données de surveillance épidémiologique des IIP depuis le début des années 2000, a permis d'évaluer la tendance de leur incidence et de mettre en évidence les sérotypes en cause. L'analyse a porté sur l'ensemble des cas d'IIP dont le diagnostic microbiologique a été fait dans 250 laboratoires hospitaliers français entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2017[76].

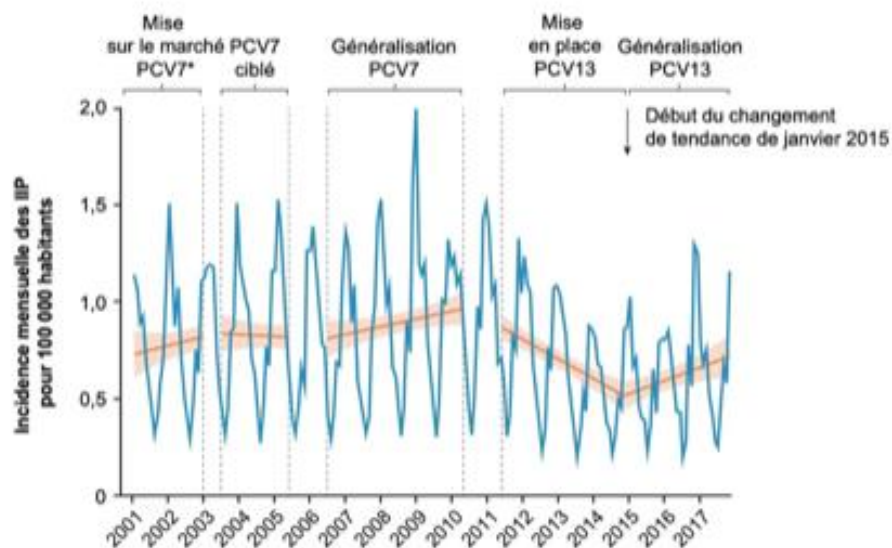
Depuis l'introduction du PCV7, l'incidence mensuelle des IIP est restée stable jusqu'à mai 2010, elle était de 0,78 cas pour 100 000 habitants. Ensuite, l'introduction du PCV13 en 2010 a entraîné un déclin de leur incidence de 1,5 % par mois atteignant une incidence mensuelle de 0,52 cas par 100 000 Habitants, en décembre 2014 [76].

Une reprise vers la tendance haussière a été observé à partir de janvier 2015, où il a été noté une augmentation de l'incidence des IIP de 1,8 % par mois. L'incidence a atteint 0,73 cas/100 000 en décembre 2017.

Cette incidence est passée 0,83 à 1,73 pour 100 000 enfants âgés de moins de 2 ans, entre décembre 2014 en décembre 2017; chez les sujets âgés de plus de 65 ans, l'incidence est passée de 1,54 à 2,08.

Cette augmentation était essentiellement due à l'émergence de nouveaux sérotypes non couverts par le PCV 13 valent (Figure 4) [76].

Incidence des infections invasives à pneumocoque



* Les sérotypes non vaccinaux responsables de ces infections sont le 24F chez les jeunes enfants et les 12F, 22F, 9N et 8 chez la population âgée.

Figure 4: Évolution de l'incidence mensuelle des IPP en France entre 2001 et 2017[76]

Au Canada, l'étude des données de surveillance active de l'immunisation (IMPACT) [77], menée dans 12 centres de soins tertiaires pédiatriques, a mis en évidence une augmentation de la proportion d'IIP causées par des sérotypes non vaccinaux depuis 2000. Cette proportion est passée de 17 à 82 %, entre 2000 et 2007, chez les enfants de moins de cinq ans.

Les principaux nouveaux sérotypes étaient le sérotype 19A (21 % de tous les cas en 2007), de même que les sérotypes 3, 5, 6A, 7F et 22F. Il est à noter que tous ces sérotypes, à part le

sérotype 22F, sont couvert par au moins l'un des deux derniers vaccins conjugués 10 et 13 valent [77].

Aux Etats UNIS, L'étude ABC [78] a montré, qu'en 2007, on a noté une diminution de 100 % des cas d'IPP à sérotypes vaccinaux et de 76 % d'IIP causées par les sérotypes tous types confondus chez les enfants de moins de cinq ans, par rapport à 1998-1999. Ceci a été accompagné par une augmentation de la proportion des d'IPP causées par des sérotypes non vaccinaux, passant de 17 à 98 % de 1999 en 2007. La proportion des cas attribuables au sérotype 19A est passée de 3 % à 47 % (Figure 5) [78].

Cependant, il n'est pas clairement élucidé que l'émergence du sérotype 19A est uniquement liée à l'introduction du vaccin PCV7. Cette émergence pourrait également être associée à une modification périodique à long terme des sérotypes prédominants. Il a été démontré que la distribution des sérotypes connaît une fluctuation cyclique répartie sur un certain nombre d'années [79]. Concernant le sérotype 19A, des données de surveillance émanant de certains pays notamment la Corée du Sud et l'Israël, ont mis en évidence son émergence avant que le vaccin PCV7 y soit introduit [80,81].

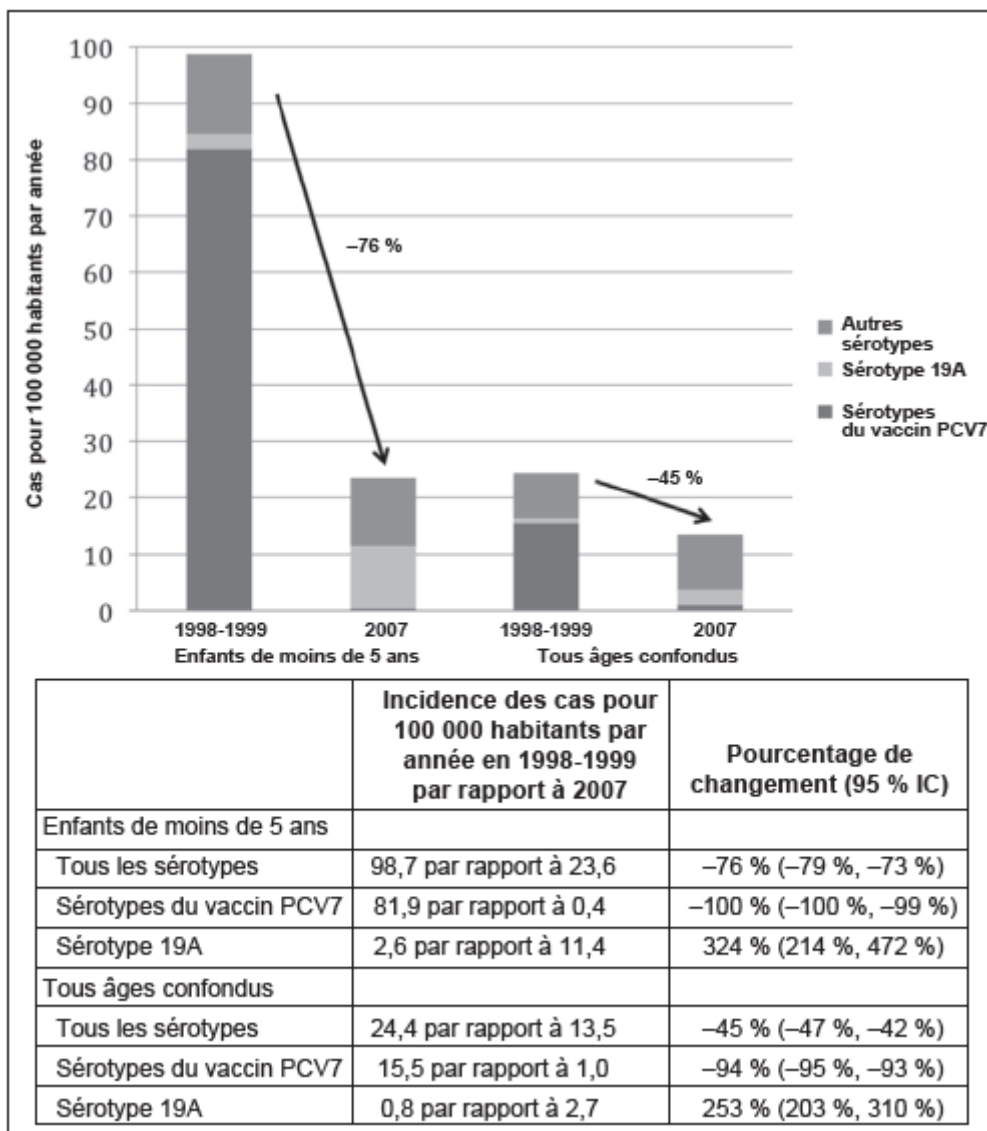


Figure 5: Évolution de l'incidence des IIP chez les enfants de moins de cinq ans et chez la population tous âges confondus aux États-Unis (1998-1999 par rapport à 2007) [78]

4) Infections respiratoires aiguës basses au Maroc

Au Maroc, les infections respiratoires aiguës (IRA) sont l'une des principales causes de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, L'OMS rapporte que les IRA sont la première cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans, représentant 13% de tous les cas de décès dans ce groupe d'âge en 2012 [82].

Devant l'importance de ces infections, le Maroc a mis en place en 1993 un programme national de lutte contre les infections respiratoires aiguës chez l'enfant. En 1997, le ministère marocain de la santé a commencé à mettre en œuvre progressivement la stratégie de prise en charge intégrée de l'enfant (PCIE) de l'Organisation mondiale de la santé. La stratégie promeut l'utilisation par les agents de santé de directives cliniques fondées sur des données probantes en milieu ambulatoire en utilisant des définitions de cas cliniques normalisées pour identifier et traiter les causes courantes de décès d'enfants.

Dans les formations sanitaires de premier niveau, la définition de cas clinique de la pneumonie, qui est la principale cause d'IRAB, repose sur deux critères cliniques simples : la respiration rapide et l'aspiration de la paroi thoracique inférieure [83].

5) Démographie du Maroc

Le Maroc, est situé au Nord-Ouest de l'Afrique. Il est délimité au Nord par le Détroit de Gibraltar et la Mer Méditerranée, au Sud par la Mauritanie, à l'Est par l'Algérie et à l'Ouest par l'Océan Atlantique.

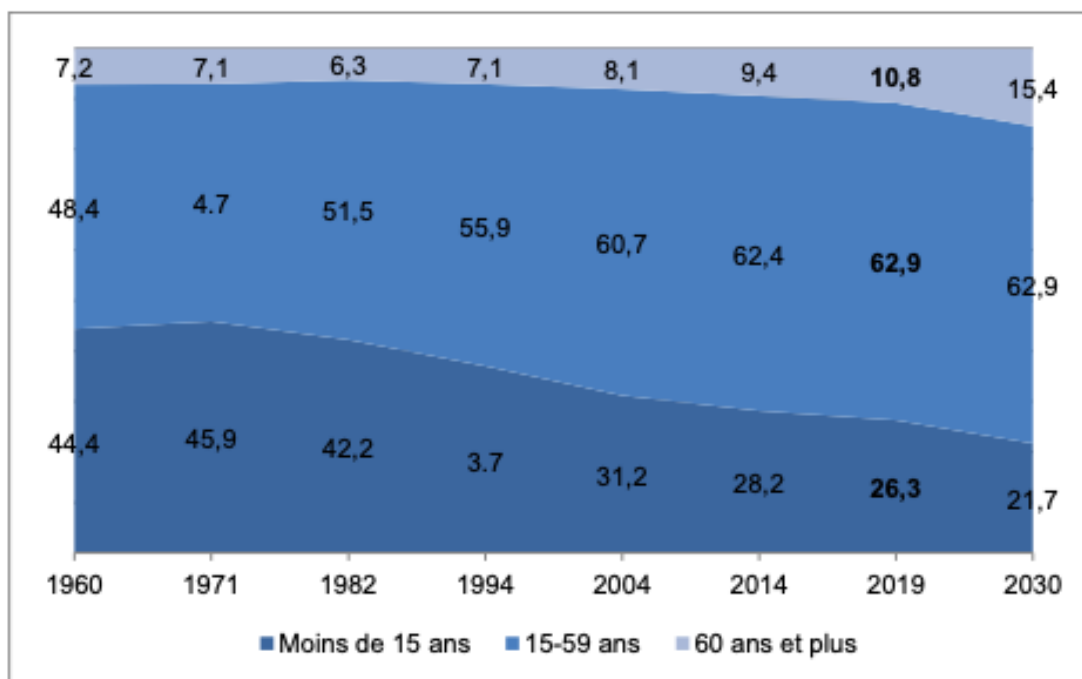
Selon le découpage administratif actuel, le Maroc est divisé en 12 régions (Région de Tanger-Tétouan-Al Hoceïma, Région de L'oriental, Région de Fès-Meknès, Région de Rabat-Salé-Kénitra, Région de Béni Mellal-Khénifra, Région de Casablanca-Settat, Région de Marrakech-Safi, Région de Drâa-Tafilalet, Région de Souss-Massa, Région de Guelmim-Oued Noun, Région de Laâyoune Sakia El Hamra, Région de Dakhla-Oued Ed Dahab).

Au 1er juillet 2019 et selon les projections du Centre d'Etudes et de Recherches Démographiques (CERED), la population du Royaume s'élève à 35,6millions. Avec un taux de féminisation de 50,2% de femmes et un taux d'urbanisation de 62,9% (62,4% en 2018) [84].

a. Structure d'âge

La distribution selon l'âge en 2019, révèle une baisse du pourcentage des enfants âgés de moins de 15 ans depuis 1960, pour atteindre 26,3% en 2019, ceci est dû en grande partie à la baisse de la fécondité et l'allongement de l'espérance de vie. Ceci est associé à une hausse de la population âgée de 60 ans et plus et celle en âge d'activité (15- 59 ans). Ainsi, la part de cette

dernière tranche de population, qui ne dépassait pas la moitié depuis les années 60 jusqu'en 1982, a atteint 62,9% en 2019 (Figure 6) [84].



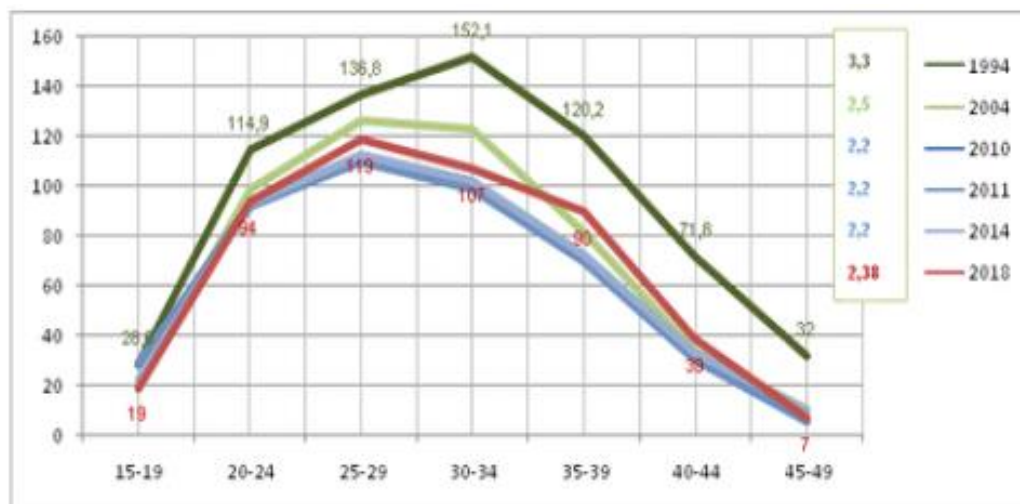
Source : HCP : RGPH de 1960, 1971, 1982, 1994, 2004, 2014 et projections 2019 et 2030 du CERED.

Figure 6: Évolution de la structure par âge de la population au Maroc [84]

b. Fécondité

L'indice synthétique de fécondité (ISF) ou le nombre moyen d'enfants par femme a connu une augmentation en 2018, soit 2,38 enfants par femme par rapport en 2014 où il était à 2,21 enfants par femme. Par milieu de résidence, les données confirment la même tendance avec un niveau plus faible de la fécondité en milieu urbain comparé au milieu rural.

La même tendance a été observée pour l'ensemble des tranches d'âges, à l'exception de la tranche d'âge 15-19 ans, ayant connu une baisse importante, passant de 29% à 19 % entre 2011 et 2018 (Figure7) [84].



Source : HCP (RGPH : 1994, 2004, 2014 et END-2010) et Ministère de la santé ENPSF : 2011 et 2018.

Figure 7: Evolution des taux (en %) de fécondité par âge et de l'indice synthétique de fécondité (enfants par femme) au Maroc[84]

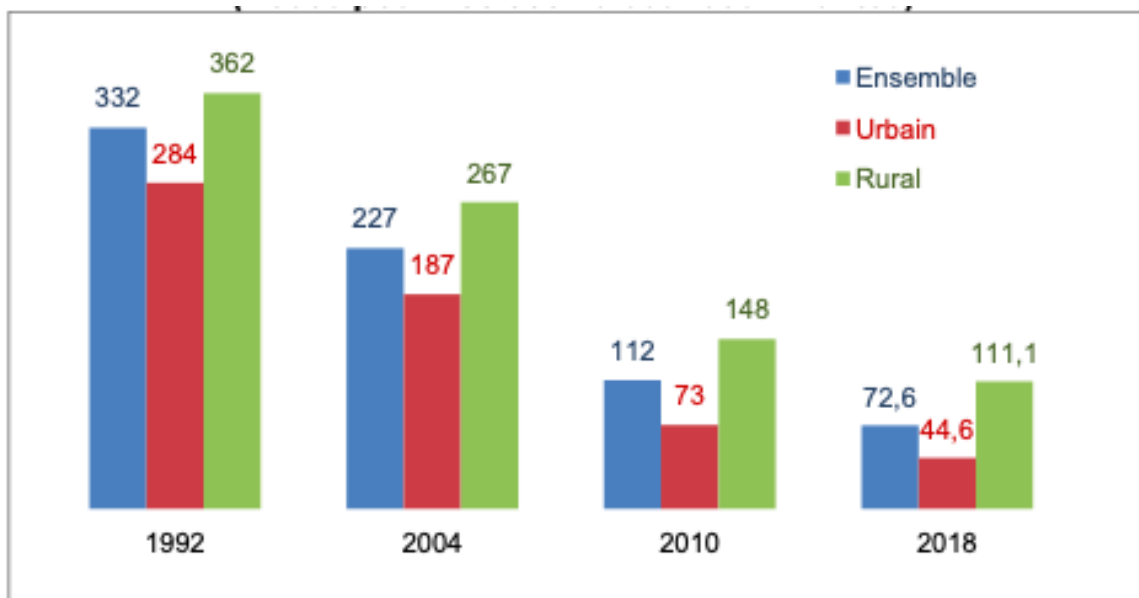
c. Espérance de vie à la naissance (EVN)

En 2019, l'espérance de vie à la naissance était estimée à 76,4 ans, soit 74,8 ans pour les hommes et 78,2 ans pour les femmes. Cette EVN a connu une nette amélioration par rapport aux années soixante, elle était à 47 ans, ce qui correspond à un prolongement de plus de trente ans. Cette amélioration est due en grande partie à la baisse de la mortalité chez les différents groupes d'âges ainsi qu'à l'amélioration des conditions de vie [84].

d. Mortalité Maternelle

Selon des données de l'enquête nationale sur la population et la santé familiale l'ENPSF-2018 [16] réalisée par le Ministère de la santé, le taux de mortalité maternelle a connu une baisse notable.

Il est passé de 332 à 112, entre 1992 et 2010 pour atteindre 72,6 en 2018. Malgré cette baisse importante, un écart important demeure entre le milieu urbain et rural (soit 44,6 en milieu urbain et 111,1 en milieu rural) (Figure 8) [84].

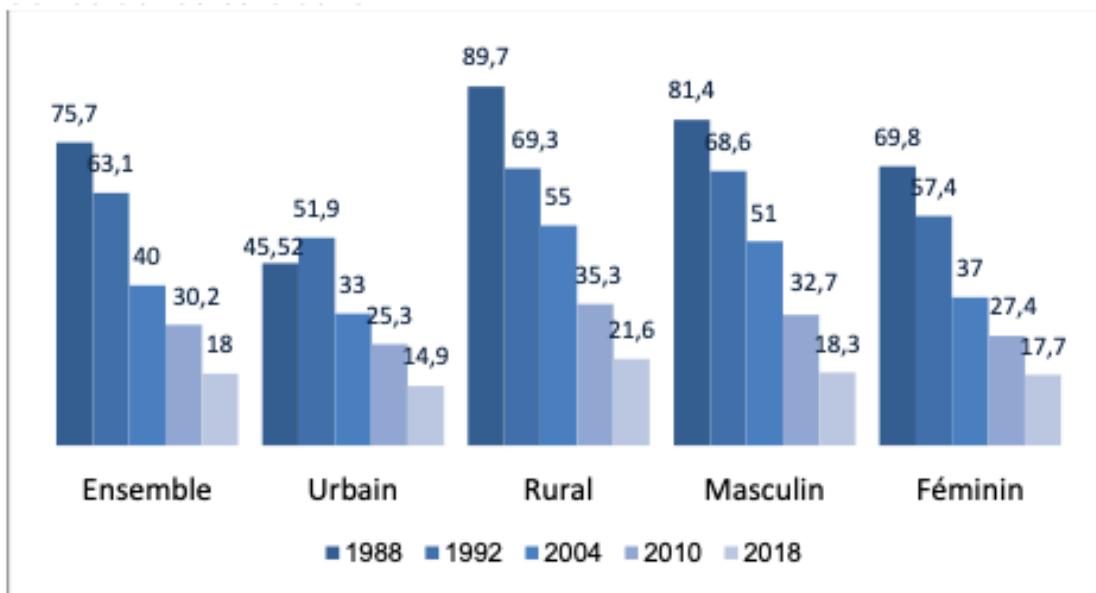


Sources : HCP (END2009/2010) et Ministère de la santé ENPS (1992, 2004 et 2018).

Figure 8: Évolution du taux de mortalité maternelle (Décès pour 100.000 naissances vivantes) au Maroc [84]

e. Mortalité infanto-juvénile

Les données de l'ENPSF-2018 [16] montrent que le taux de mortalité infantile a baissé en 2018 avec un taux de 18,0 pour mille enfants vivants, enregistrant une baisse de 12,2% par rapport à 2010. Cette baisse était plus importante chez le sexe masculin (soit un recul de 14,4 points) (Figure 9) [84].

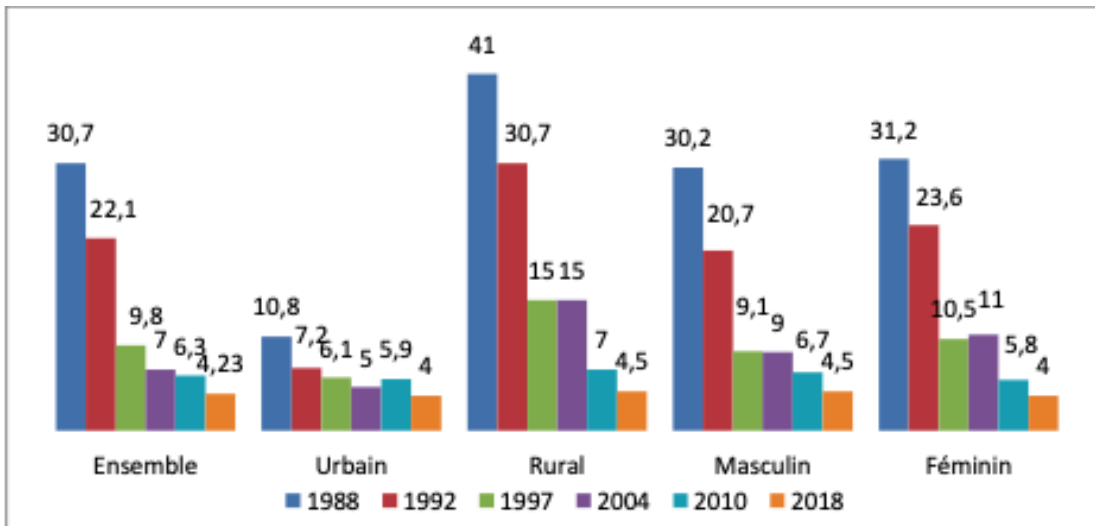


Sources : HCP (END2009/2010) et Ministère de la santé ENPS (1988, 1992, 2004 et 2018).

Figure 9: Évolution du taux de mortalité infantile (en %) selon le milieu de résidence et le sexe au Maroc[84]

Par ailleurs, et pour ce qui est de la mortalité juvénile [85], ce taux est de 4,23 %, enregistrant une baisse de 2,07 points par rapport à 2010.

Au niveau national, cette baisse était plus importante chez le sexe masculin (- 2,2 points, et en milieu rural (soit un recul de 2,5 points) (Figure 10) [84].



Sources : HCP (END2009/2010) et Ministère de la santé ENPS (1988, 1992, 2004 et 2018).

Figure 10: Evolution du taux de mortalité Juvénile (en %) selon le milieu de résidence et le sexe au Maroc [84]

6) Programme de prise en charge intégré des maladies de l'enfant (PCIME)

Afin de réduire la mortalité infantile dans les pays en développement, l'OMS a élaboré la stratégie de Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfance (PCIME) au cours des années 1990 [86].

La PCIME a trois principaux objectifs [87]:

- L'amélioration des compétences des personnels de santé grâce à des directives de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant adaptées aux circonstances.
- L'amélioration du système de santé pour assurer la prise en charge efficace des maladies de l'enfant
- L'amélioration des pratiques familiales et communautaires

Cette stratégie se base sur un nombre de signes cliniques, définis sur la base des avis d'experts et des résultats de recherche bibliographique. Les traitements sont déterminés selon une classification des cas plutôt que selon un diagnostic précis [87].

La PCIME peut être réalisée par des médecins, des infirmiers ou d'autres agents de santé qui soignent des nourrissons et des enfants malades âgés de 1 semaine à 5 ans. Elle est conçue pour les établissements de premier niveau, tels que les dispensaires, les centres de soins et les [87].

Depuis l'introduction de la PCIME au milieu des années 1990, plus de 100 pays ont adopté et mis en œuvre cette stratégie, soit en partie soit en totalité avec ses trois composantes. Les données de la littérature montrent que la mise en œuvre de la PCIME contribue à la réduction

de la mortalité infantile. Une revue Cochrane en 2016 a mis en évidence l'impact positif de la stratégie sur la réduction de la mortalité infanto-juvénile, elle a objectivé une réduction de 15 % de la mortalité infantile lorsque les activités de la PCIME étaient mises en œuvre à grande échelle dans les établissements de santé et les communautés [88].

L'adoption de la PCIME peut également être un moyen pour les pays, pour atteindre la cible 3.2 de l'objectif de développement durable consistant à réduire la mortalité infantile à au moins 25 décès ou moins pour 1 000 naissances vivantes d'ici 2030 [88].

Le Maroc a été le deuxième pays de la Région EMRO à adopter en 1997 cette stratégie qui répond grâce à ses trois composantes, à savoir clinique, organisationnelle et communautaire en matière de santé de l'enfant [89].

Parmi les arguments qui ont amené le Ministère de la Santé à adopter cette approche, le besoin de réviser l'offre de soins, de renforcer les soins de santé primaire et de mettre en synergie les programmes verticaux de santé infantile en adoptant une approche globale et intégrée, et ainsi de réduire d'avantage la mortalité et la morbidité infanto-juvéniles [89].

Depuis 2006, les directives cliniques de la PCIME ont été élargies au nouveau-né et depuis 2007, au suivi médical de l'enfant sain nommé prise en charge intégrée de l'enfant (PCIE) [89].

La PCIE comporte plusieurs algorithmes de prise en charge de l'enfant en fonction de sa symptomatologie, nous donnons comme exemple l'algorithme de prise en charge de la toux (Figure 11) [83].

L'enfant a-t-il une toux ou des difficultés respiratoires ?

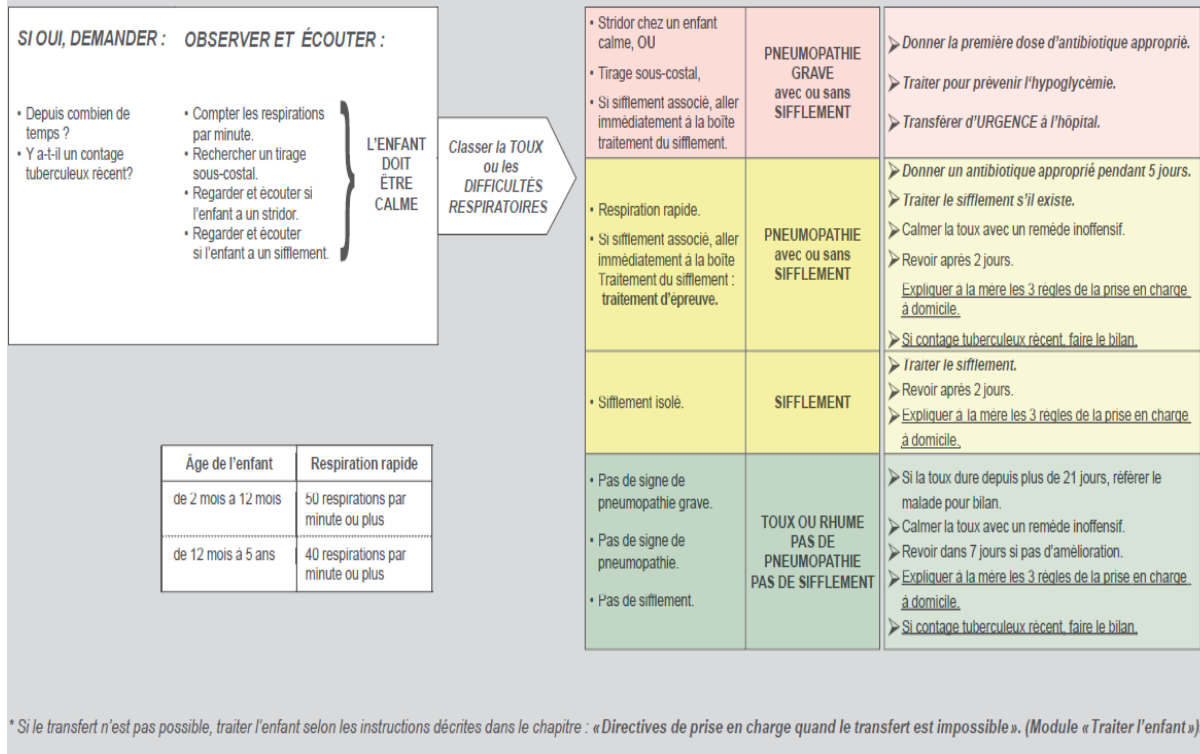


Figure 11: Algorithme de prise en charge d'un enfant présentant une toux. PCIE [83]

7) Programme national d'immunisation au Maroc

a. Historique du PNI

Depuis la première loi inscrite dans le Bulletin Officiel du 2 décembre 1918, plusieurs décrets et circulaires se sont succédés pour instituer les campagnes de vaccination [90].

Tableau 1: Historique de la vaccination au Maroc [90]

1929	Introduction du vaccin anti variolique
1949	Introduction du BCG
1963	Introduction du vaccin antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheux (DTC)
1964- 1967	Organisation de campagnes de vaccination contre la poliomyélite
1967	Lancement des premières activités de vaccination de masse et de vaccination au niveau des points fixes.
1980	Evaluation des stratégies vaccinales qui a montré une faible couverture vaccinale
1981	Instauration du Programme Elargi de Vaccination (PEV) qui avait pour objectif de vacciner 80% des enfants.
1986	Evaluation du PEV qui a montré que la couverture vaccinale était inférieure à 50%
1987	Restructuration du PEV en Programme National d'Immunisation (PNI)
1987 - 1994	Lancement des premières Journées Nationales de Vaccination (JNV) et de la vaccination des femmes en âge de reproduction pour prévenir le tétanos néonatal et maternel Mise en place des campagnes nationales de vaccination annuelles
1995 - 1998	Organisation de mini campagnes de vaccination ciblant les provinces à faible couverture notamment le milieu rural Mise en place de la stratégie nationale d'éradication de la poliomyélite
1999	Introduction du vaccin anti-hépatite B
2003	Introduction du vaccin combiné contre la Rougeole et la Rubéole (RR) en milieu scolaire et du 1er rappel DTC-VPO à l'âge de 18 mois
2007	Introduction du vaccin anti-Haemophilus Influenza type b (Hib)
2008	Organisation de la campagne nationale de vaccination contre la rougeole et la Rubéole pour les enfants de 9mois à 15ans et la rubéole pour les filles de 15ans à 24ans. Introduction du deuxième rappel DTC- VPO à l'âge de 5 ans
2010	Introduction des vaccins contre le Pneumocoque et le Rotavirus
2012	Introduction du vaccin pentavalent DTC-Hib-HB.
2013	Organisation de la campagne nationale contre la rougeole et la Rubéole (9mois à 19 ans)
2014	Introduction de la deuxième dose du vaccin contre la rougeole et la rubéole (RR) à l'âge de 18 mois
2015	Introduction du vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)

b. Objectifs du PNI

Objectif général [90]:

Contribuer à la réduction de la mortalité et de la morbidité néonatales et infanto-juvéniles.

Objectifs spécifiques :

- Atteindre et maintenir une couverture vaccinale supérieure ou égale à 95 % par antigène, par milieu (urbain et rural) et par niveau (national, régional, délégation, circonscription sanitaire et secteur).
- Obtenir, avec les autres pays de la Région EMRO de l’OMS, la certification de l’éradication de la poliomyélite vers l’an 2015.
- Maintenir l’élimination du tétanos néonatal.
- Eliminer la rougeole, la rubéole et le Syndrome de Rubéole Congénitale (SRC) vers l’an 2015.
- Renforcer le calendrier national de vaccination par l’Introduction d’autres vaccins et des rappels.
- Contribuer à l’amélioration de la sécurité des injections.
- Contribuer au renforcement de la surveillance épidémiologique des maladies cibles.
- Contribuer à l’implication du secteur privé dans les activités de vaccination, de surveillance épidémiologique y compris la déclaration des événements indésirables post vaccinaux.

c. Principaux acquis [90]

- **En matière de mortalité infanto-juvénile** :Le PNI a nettement contribué à la réduction de la mortalité infanto-juvénile qui a régressé de : 95% pour le tétanos ; 84% pour la rougeole ; et 86 % pour la coqueluche chez les enfants de 1 à 12 mois,

- **En matière de la morbidité** :

- Le Maroc est le premier pays à avoir validé la certification de l’élimination du tétanos néonatal en 2002 (Région EMRO).
- Aucun cas de poliomyélite n ’a été déclaré depuis 1987 : dossier d’éradication de la poliomyélite prêt pour la certification.
- Aucun cas de diphtérie depuis 1991.
- Diminution des cas de méningites à Haemophilus influenzae b depuis son introduction en 2007 à plus de 85% (MS- CDC d’Atlanta & OMS /EMRO- 2010).
- Contrôle de la rougeole et élimination en perspective ainsi que du syndrome de rubéole congénitale

d. Perspectives du PNI [90]

- Consolider les acquis avec le maintien d'une couverture vaccinale uniforme par antigène supérieure ou égale à 95 % par milieu (urbain et rural) et par niveau (national, régional, délégation, circonscription sanitaire et secteur) ;
- Introduction de nouveaux vaccins et élargir les prestations vaccinales à d'autres populations cibles.
- Harmonisation du calendrier de vaccination entre les secteurs public et privé.
- Informatisation du système d'information du PNI.
- Renforcer les compétences et assurer l'accompagnement (technique, formation) des professionnels de santé.
- Développement de la recherche pour évaluer l'impact des interventions et identifier les nouveaux besoins pour mieux cibler les actions.

e. Calendrier du PNI

Programme National d'Immunisation
Nouveau Calendrier de vaccination
Vaccinations recommandées chez les enfants de moins de 5 ans

Age / Antigènes	Naissance	Durant le premier mois	2 Mois	3 Mois	4 Mois	9 Mois	12 Mois	18 Mois	5 ans
Vaccin contre l'hépatite B (HB)	HB1n (24h) administrée à la maison d'accouchement ou maternité hospitalière ou clinique privée. Dose non administrée durant les 24 heures	Dose 1							
Vaccin anti BCG (tuberculose)		Dose 1							
Vaccin anti Polio Oral		Dose 0	Dose 1	Dose 2	Dose 3			Dose 4	Dose 5
Vaccin anti Pneumococcique			Dose 1		Dose 2		Dose 3		
Vaccin anti Rotavirus (Série de 3 doses)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
Vaccin anti DTC-Hib-HB (Vaccin Pentavalent)			Dose 1	Dose 2	Dose 3				
VPI*					Dose 1				
Vaccin combiné RR						Dose 1		Dose 2	
Vaccin anti DTC								Rappel 1	Rappel 2

*VPI: Vaccin Anti poliomyélique Inactive, sera utilisée à partir de la deuxième moitié de 2015.

Figure 12: Calendrier du Programme national d'immunisation au Maroc [90]

f. Particularité du vaccin anti-pneumococcique

Le PCV 13-valent a été introduit dans le programme national de vaccination marocain en 2010 [90]. La vaccination consiste en trois injections : la première à deux mois, la seconde à quatre mois et la troisième à 12 mois [90]. La couverture en PCV était de 15% en 2010, 23% en 2011 et, à partir de 2012, la couverture en PVC a atteint 70-80% (données du ministère marocain de la Santé). [90].

II. Question de recherche et objectifs de l'étude

Peu de données sont disponibles concernant l'impact de l'introduction du PCV dans le PNI au Maroc, d'où l'intérêt de ce travail.

La question de recherche est la suivante :

Quel impact a eu l'introduction du PCV sur la mortalité et la morbidité par infection respiratoire chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc

L'objectif de cette étude était donc :

- Analyser l'impact de l'introduction du vaccin anti-pneumococcique sur l'évolution des infections respiratoires, et sur la mortalité par infection respiratoire chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc

Afin de répondre à cet objectif, nous avons réalisé une étude en deux étapes .

- L'objectif de la première étape était d'étudier la tendance de l'incidence des infections respiratoires aiguës basses (IRAB) chez les enfants âgés de < 5 ans entre 2005 et 2014 au Maroc, en conséquence à l'introduction du vaccin anti-pneumococcique en 2010 au Maroc.
- La deuxième étape de cette étude avait comme objectif d'analyser l'effet de l'introduction en 2010 du vaccin anti-pneumococcique conjugué (PCV) sur la réduction de la mortalité d'origine respiratoire chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc

III. Matériel et méthode

Pour répondre aux objectifs précités, nous avons réalisé une étude en deux étapes. La première étape a concerné l'analyse de l'évolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc en utilisant la point joint régression.

La deuxième étape de l'étude a concerné l'analyse de l'évolution de la mortalité par cause respiratoire chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc, en utilisant une analyse en séries chronologiques interrompues.

La méthodologie de chaque étude est développée dans les chapitre suivants.

1) Première étape de l'étude

a. Lieu d'étude

Cette étude a été menée au Maroc, situé au nord-ouest de l'Afrique. Nous avons considéré la division administrative du Maroc en 16 régions, car l'étude portait sur la période précédant le changement de division en 2015.

b. Schéma et population de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à partir des données fournies par le programme national de lutte contre les infections respiratoires aiguës basses (IRAB) de l'enfant et publiées annuellement dans le rapport santé en chiffre par le Ministère de la Santé marocain [91].

Le document « Santé en Chiffres » est un document annuel présentant une synthèse des données et des statistiques sur le système national de santé notamment sur l'offre de soins de santé publique et privée et la production des établissements publics de santé au niveau national, régional et provincial/préfectoral. Il est considéré l'une des sources de données officielles du Ministère de la Santé et constitue une référence en termes de données sanitaires pour les gestionnaires, praticiens, chercheurs, étudiants et tout utilisateur des données de santé. [91].

Les données présentées dans ce document sont issues principalement des sources d'information suivantes [91]:

- Les systèmes d'information sanitaire de routine permettant de collecter des données sur les performances des établissements publics de santé (activités des ESSP, activités hospitalières, surveillance épidémiologique...);
- Le système d'information de la carte sanitaire pour toutes les données relatives à l'offre de soins (ressources humaines, infrastructures, équipements et matériels biomédicaux);

- Les enquêtes et études nationales particulièrement l'Enquête Nationale sur la Population et la Santé Familiale et les Comptes Nationaux de la Santé ;

- Les données des autres départements ministériels en particulier le Haut-Commissariat au Plan

La définition de l'IRAB reposait uniquement sur des critères cliniques. Les cas ont été principalement signalés dans les hôpitaux publics et les centres de santé publics. Les formations sanitaires privées participent peu au système de surveillance. Tous les niveaux de gravité d'IRAB ont été rapportés. Malheureusement, nous n'avons pas de données stratifiées par stade de gravité.

Les données sur les IRAB chez les enfants de moins de 5 ans de 2005 à 2014, ainsi que les populations cibles au cours de ces années, ont été recueillies à partir des données publiées annuellement par le ministère marocain de la Santé [91].

Les données sur le nombre de cas d'IRAB et les populations cibles ont été recueillies par région, groupe d'âge (<1 an et 1-<5 ans) et milieu de résidence (urbaine et rurale)

c. Analyse statistique

La tendance de l'incidence des IRAB a été évaluée par une analyse en point joint régression à l'aide du programme de régression Joinpoint, version 4.2.0.2 [92]. Ce programme est un outil permettant de réaliser des inférences sur les changements de tendances au fil du temps et peut être utilisé dans différents domaines.

Nous donnons l'exemple d'une étude ayant utilisé cet outil pour estimer les changements dans les taux de décès des conducteurs suite à des accidents de la voie publique après la mise en place de nouvelles règles de circulation [93]. D'autres études l'ont utilisé pour estimer les variations dans les tendances de l'incidence du cancer au cours du temps [94,95] et une autre étude pour analyser l'évolution des taux de suicide au Danemark [96].

Ces études, qui évaluent toutes les changements dans la tendance des données de séries chronologiques se produisant à la suite de diverses interventions ou de changements dans les conditions externes, suggèrent l'utilité potentielle de la régression joinpoint pour identifier et évaluer quand/si des changements dans les paramètres de la population se produisent.

Le programme de régression Joinpoint est un logiciel statistique basé sur Windows qui calcule et analyse les tendances non linéaires et par segments de séries chronologiques [92]. La tendance est calculée en segments, ces segments sont reliés entre eux par des « points de jonction » (avec un minimum de 0 et un maximum de 4). S'il n'y a pas de points de jonction, la tendance est plate et s'affiche sous la forme d'une ligne droite. Joinpoint utilise un test de permutation de Monte Carlo pour détecter les années où des changements significatifs dans les

tendances des taux se produisent [97]. Le logiciel calcule la variation annuelle en pourcentage ou annual percentage change (APC) et son intervalle de confiance (IC) à 95 % pour chaque segment de tendance. Un APC positif signifie une augmentation du phénomène, un APC négatif signifie une diminution du phénomène au cours du temps. Il permet également de visualiser un graphique pour chaque modèle avec le nombre minimum et le nombre maximum de points de jonction [97]. Sur le graphique, un APC accompagné d'un ^ signifie une augmentation ou diminution statistiquement significative.

Dans la présente étude, nous avons utilisé ce programme pour évaluer l'évolution de l'incidence des IRAB. Cette incidence correspond au nombre de cas signalés divisé par la population cible par région selon le groupe d'âge (<1 an, 1-<5 ans) et le milieu de résidence (urbaine, rurale).

En supposant une distribution de Poisson, nous avons spécifié un minimum de zéro point de jonction (segment à une ligne) et un maximum d'un point de jonction (segments à deux lignes) pour chaque modèle.

L'analyse a été réalisée pour tous les enfants de moins de 5 ans, suivie d'une analyse stratifiée par groupe d'âge, par milieu de résidence (rural/ urbain) et par région. Nous n'avons pas effectué d'analyses stratifiés par sexe ou d'autres analyses spécifiques car les données publiées dans le rapport du ministère de la Santé n'incluaient que le groupe d'âge.

Les APC avant et après le point de jonction pour les différentes régions ont été représentées à l'aide du logiciel Linked Micromaps [98].

d. Les aspects éthiques et réglementaires :

Le protocole de recherche a été soumis pour approbation du comité éthique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Le consentement libre et éclairé des participant n'était pas nécessaire vu que l'étude a exploité les données agrégées publié dans le rapport santé en chiffre du Ministère de la santé.

2) Deuxième étape de l'étude

a. Schéma et population de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective.

Les données sur les cause de mortalité de 2007 à 2013, chez les enfants et les nourrissons, ont été obtenues à partir de la base de données de la mortalité infanto-juvénile disponible à la Direction de la Planification et des Ressources Financières (DPRF), après autorisation préalable du Directeur.

Les hôpitaux publics et privés déclarent tous les décès survenus dans leur structure. Concernant les décès survenus en dehors de l'hôpital, un certificat médical de décès est requis pour obtenir un permis d'inhumer, ces décès ont également été inclus dans la base de données.

Seules les provinces avec des rapports complets ont été inclus dans l'étude (19 des 62 provinces). Les populations exposées pendant la période d'étude ont été obtenues à partir des données démographiques publiées annuellement par le ministère marocain de la Santé [91].

b. Collecte de données

Les données recueillies pour les cas de décès étaient : la province d'origine, l'année et mois du décès, le sexe, la tranche d'âge (moins d'un an et entre 1 et 5 ans), période d'étude (pré-PCV/postPCV), cause de décès et la durée après l'introduction du PCV (en mois). Les décès d'origine respiratoire, les décès d'origine chromosomique et congénitale et la population exposée ont ensuite été regroupés par tranche d'âge (<1 an et entre 1 et 5 ans).

c. Analyses statistiques

Le taux de mortalité infantile par causes respiratoires chez les enfants de moins de 5 ans de 2007 à 2013 (correspondant au nombre de décès par cause respiratoire divisé par le nombre total d'enfants de moins de 5 ans), ont été analysés à l'aide d'une analyse de séries chronologiques interrompues.

Le taux de mortalité par cause congénitale et chromosomique oa également été analysé à des fins de comparaison.

Les séries chronologiques interrompues sont des études quasi-expérimentales robustes. Elles sont de plus en plus utilisées en santé publique pour évaluer l'effet de la mise en œuvre d'une intervention, en particulier lorsque l'intervention est mise en œuvre au niveau de la population [99].

Une série chronologique (ensembles d'observations répétées d'un événement collecté au fil du temps), est divisé en 2 segments dans, le cas le plus simple. Le premier segment comprend des taux de l'événement avant l'intervention ou la politique, et le second segment est le taux après

l'intervention. Elle permet de mesurer statistiquement les changements de niveau et pente dans la période post-intervention comparée à la période de pré-intervention. Elle est donc utilisée pour mesurer les changements immédiats (de niveau) du taux ainsi que des changements de tendance (pente) [100].

En termes techniques, l'objectif de l'analyse de régression est d'estimer les termes d'interaction entre la mise en œuvre d'une politique/programme et le temps.

Le tableau de données pour une analyse de séries chronologiques interrompues doit contenir les colonnes suivantes [100]:

- La "première" colonne est l'étiquette de chaque période.
- La colonne suivante contient les taux de la variable d'intérêt chez la population ayant bénéficié de l'intervention et le groupe contrôle.
- La troisième colonne est une variable binaire indiquant les périodes pendant lesquelles la politique/le programme était en vigueur, codée 0 avant intervention et 1 après intervention. Cette variable binaire capture l'interaction entre la mise en œuvre de la politique/du programme et le temps. Le coefficient de régression sur cette variable est interprété comme l'impact immédiat sur le niveau du résultat (β_2 , Figure 13).
- La quatrième colonne est simplement un indicateur de temps (jours, semaines, mois ou années). Le coefficient de « temps » saisit la tendance globale des taux sur toute la période de temps (β_1 , Figure 13).
- Enfin, la dernière colonne est codée 0 avant la mise en œuvre de la politique/du programme, puis numérote séquentiellement les périodes de temps après la mise en œuvre. Le coefficient de régression de cette variable détermine le changement de la pente β_1 après l'intervention (β_3 , Figure 13).

Le modèle de régression utilisé pour ajuster ces données est simple :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \text{ Temps}_t + \beta_2 \text{ Intervention}_t + \beta_3 \text{ Temps après intervention}_t + e_t$$

Y_t	Taux d'incidence au temps t
Temps_t	numéro du mois t
Intervention_t	égal à 0 avant l'intervention, égal à 1 au début de l'intervention
$\text{Temps après intervention}_t$	Numéro du mois depuis le début de l'intervention

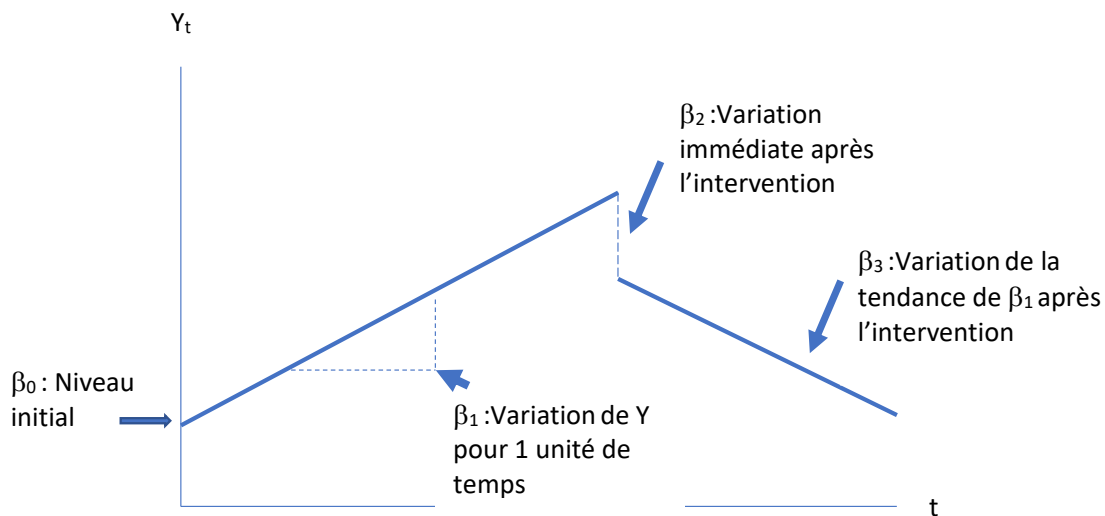


Figure 13: Représentation des coefficients de l'analyse en série chronologique interrompue

Notre analyse de séries chronologiques interrompues était basée sur un modèle de régression de Poisson avec correction de la sur-dispersion ; un terme de décalage égal au logarithme de la population divisé par 100 000 a été introduit [101].

Les variables explicatives étaient : le temps (en mois) depuis le début de l'étude; le statut vaccinal égal à 0 avant l'introduction du PCV et 1 après son introduction ; temps (en mois) écoulé après l'introduction de la vaccination; et le sinus et cosinus des mois calendaires, pour ajuster la saisonnalité, [102], en incluant la fonction suivante dans le modèle de régression :

$$f(t) = \beta_1 \times \sin(2\pi t/T) + \beta_2 \times \cos(2\pi t/T)$$

où, t est le temps écoulé après l'introduction du PCV (en mois) et T est de 12 mois .

L'année d'introduction du PCV a été considérée comme une période de transition (2010), cette année a donc été exclue de l'analyse. Une analyse stratifiée par tranches d'âge (<1 an et 1–<5 ans) a également été effectuée. Le modèle final comprenait 72 points dans le temps (36 pour les années pré-PCV et 36 pour les années après l'introduction du PCV).

Nous avons utilisé le modèle de séries chronologiques interrompues pour estimer la mortalité post-vaccination et nous avons comparé ce taux avec le taux attendu, qui a été calculé à partir du modèle comme une projection de la tendance pré-vaccinale avec l'hypothèse qu'aucune intervention n'ait eu lieu.

Le ratio des taux de mortalité (MRR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont également été rapportés.

d. Les aspects éthiques et réglementaires :

Le protocole de recherche a été soumis pour approbation du comité éthique de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat

Le consentement libre et éclairé des participant n'était pas nécessaire vu que l'étude a exploité les données agrégées publié dans le rapport santé en chiffre du Ministère de la santé.

IV Résultats

Les résultats de la première et la deuxième étape de l'étude sont présentés dans les chapitres suivants

1) Première étape de l'étude

Entre 2005 et 2014, 2 338 282 cas d'IRAB ont été enregistrés au Maroc (Figure 14). La plupart des cas étaient des enfants âgés de 1 à < 5 ans (n=1 545 357, 66,1 %) et sont survenus en milieu urbain (n=1 401 437, 60,0 %) (Figure 15).

La majorité des cas d'IRAB durant la période d'étude ont été enregistrés au niveau de la Région du Grand Casablanca (n= 331 676 ; 14,2%) suivie de la région Marrakech-Tensift-Al Haouz (n=304 806 ; 13,0%) suivie de la région Rabat-Sale-Zemmour-Zaer (n=266 172 ;11,4%) et de la région Tanger-Tétouan (n=265 431 ; 11,4%) (Figure 16).

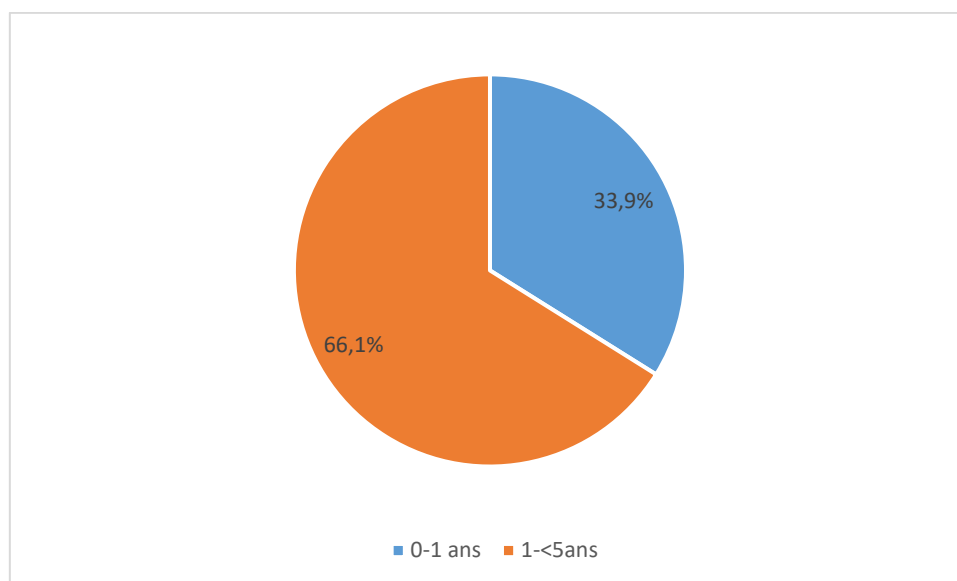


Figure 14 : Répartition des IRAB par tranche d'âge chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc

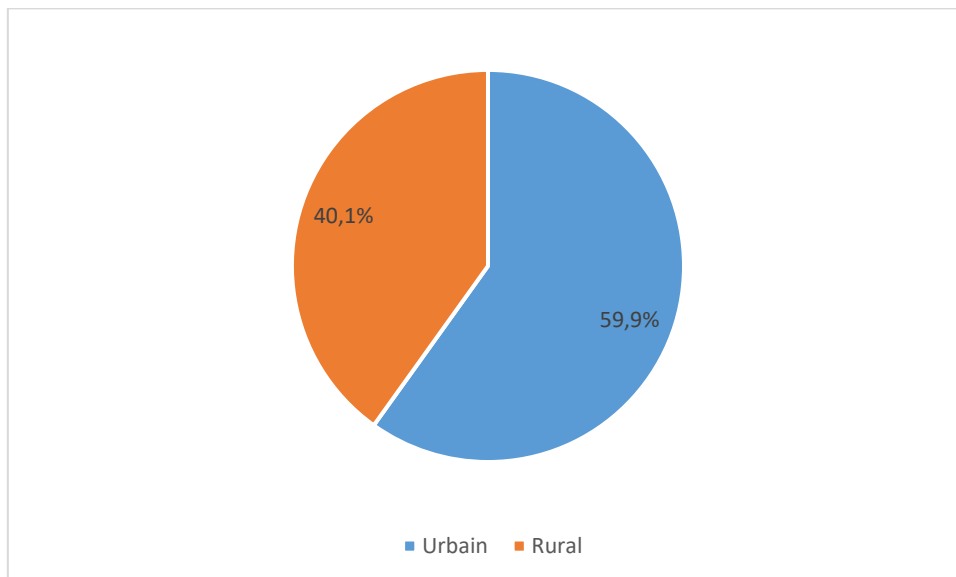


Figure 15: Répartition des IRAB par milieu de résidence chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc

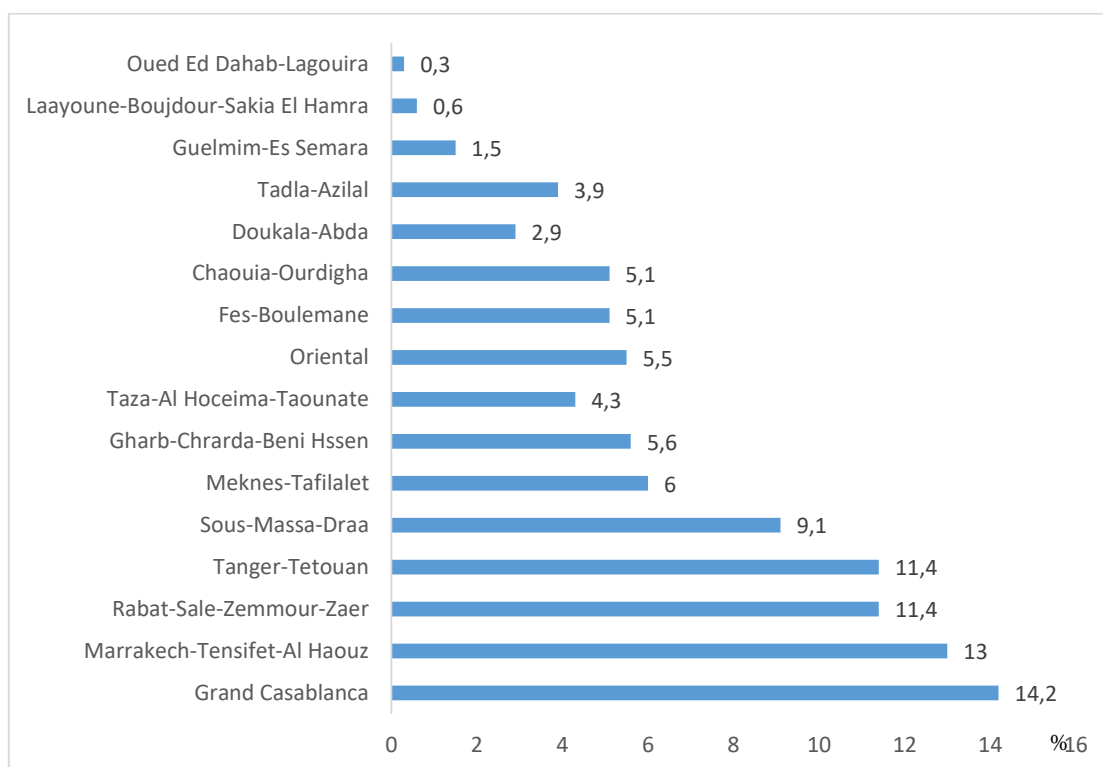


Figure 16: Répartition en pourcentage des IRAB par région chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc

L'incidence des IRAB a augmenté de manière significative entre 2005 et 2011, de 3,08 % chez les l'ensemble des enfants < 5 ans (APC = 3,08, IC 95 % : 0,7–5,6) (Figure 17). Cependant,

l'incidence a baissé de manière non statistiquement significative entre 2011 et 2014 de 4,26 % (APC = -4,26, IC 95 % : -10,9 à 2,8) (Figure 17)

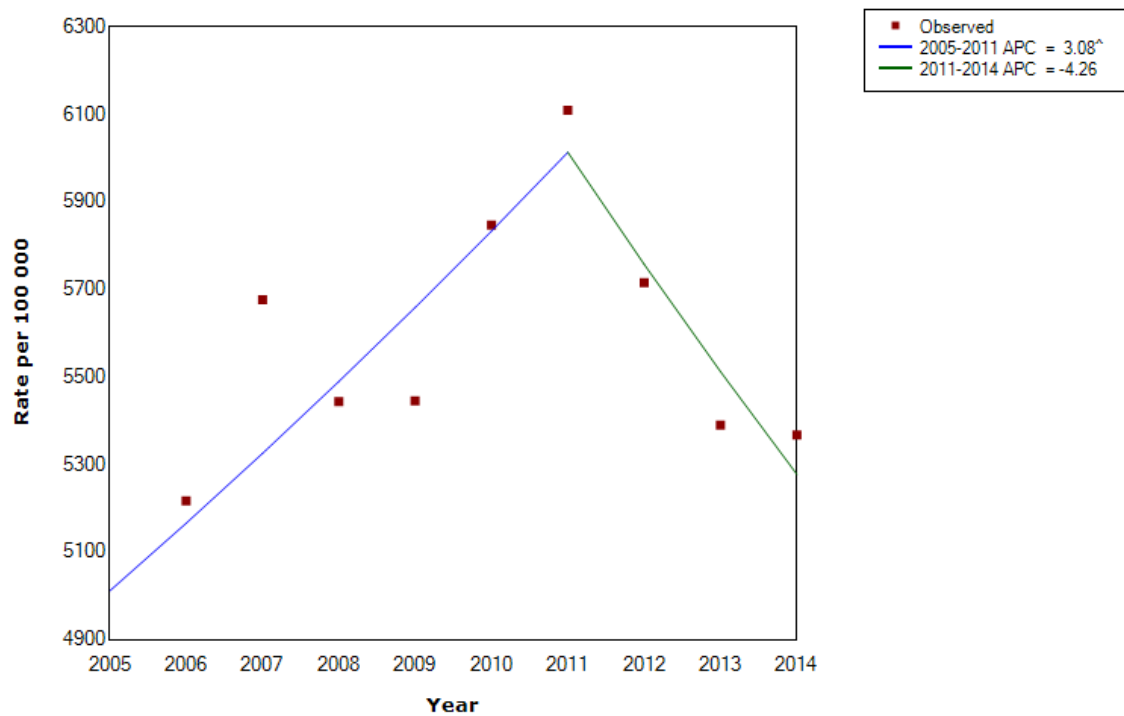


Figure 17: Évolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5ans au Maroc

- *APC : Annual pourcentage change

L'analyse par tranche d'âge a également montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence des IRAS de 3,24 % chez les enfants âgés de 1 à <5 ans (APC = 3,24, IC à 95 % : 0,6-6,0) entre 2005 et 2011, avec une baisse non statistiquement significative de l'incidence de 3,57 % (APC = -3,57, IC 95 % : -10,7 à 4,1) entre 2011 et 2014 (Figure 18 A)

Chez les enfants âgés de moins d'un an, nous avons noté une augmentation non statistiquement significative avant 2011 de 2,17 % (APC = 2,17, IC 95 % : -0,2 à 4,5) avec une baisse non statistiquement significative entre 2011 et 2014 de 5,60 % (APC = -5,60, IC 95 % : -11,7 à 1,0). (Figure 18 B)

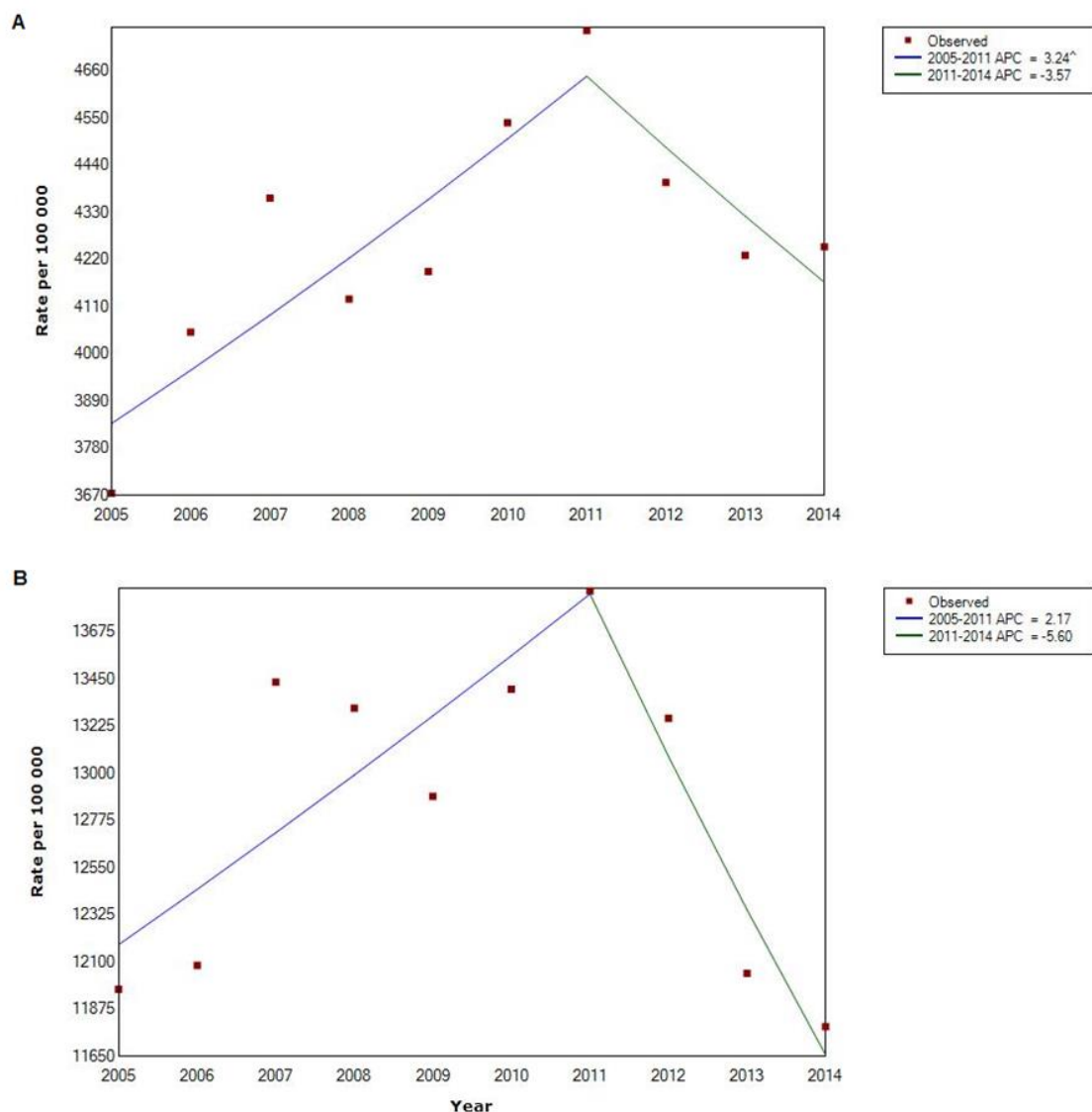


Figure 18: Evolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc par groupe d'âge (18A : chez les enfants âgés de 1 à <5 ans et 18B : chez les enfants < 1 an)

L'analyse par milieu de résidence a montré une augmentation statistiquement significative de l'incidence de 4,27 % en milieu urbain (APC = 4,27, IC 95 % : 1,3–7,6) (Figure 19 A), avec une baisse non statistiquement significative de 5,41 % (APC = –5,41, IC à 95 % : –13,6 à 3,3) (Figure 19 A).

En milieu rural, l'incidence des IRAB a augmenté de manière non statistiquement significative entre 2005 à 2011 de 0,99% (APC = 0,99, 95% IC : –1,4 à 3,4) (Figure 19 B) et elle a diminué de manière non statistiquement significative entre 2011 à 2014 de 2,82 % (APC = –2,82, 95 % IC : –9,3 à 4,3) (Figure 19 B).

Les points de jonction correspondaient à l'année 2011 (IC 95 % : 2007–2012) pour les enfants âgés de < 5 ans, pour les deux tranches d'âge étudiées et pour les deux milieux urbain et rural (tableau 2).

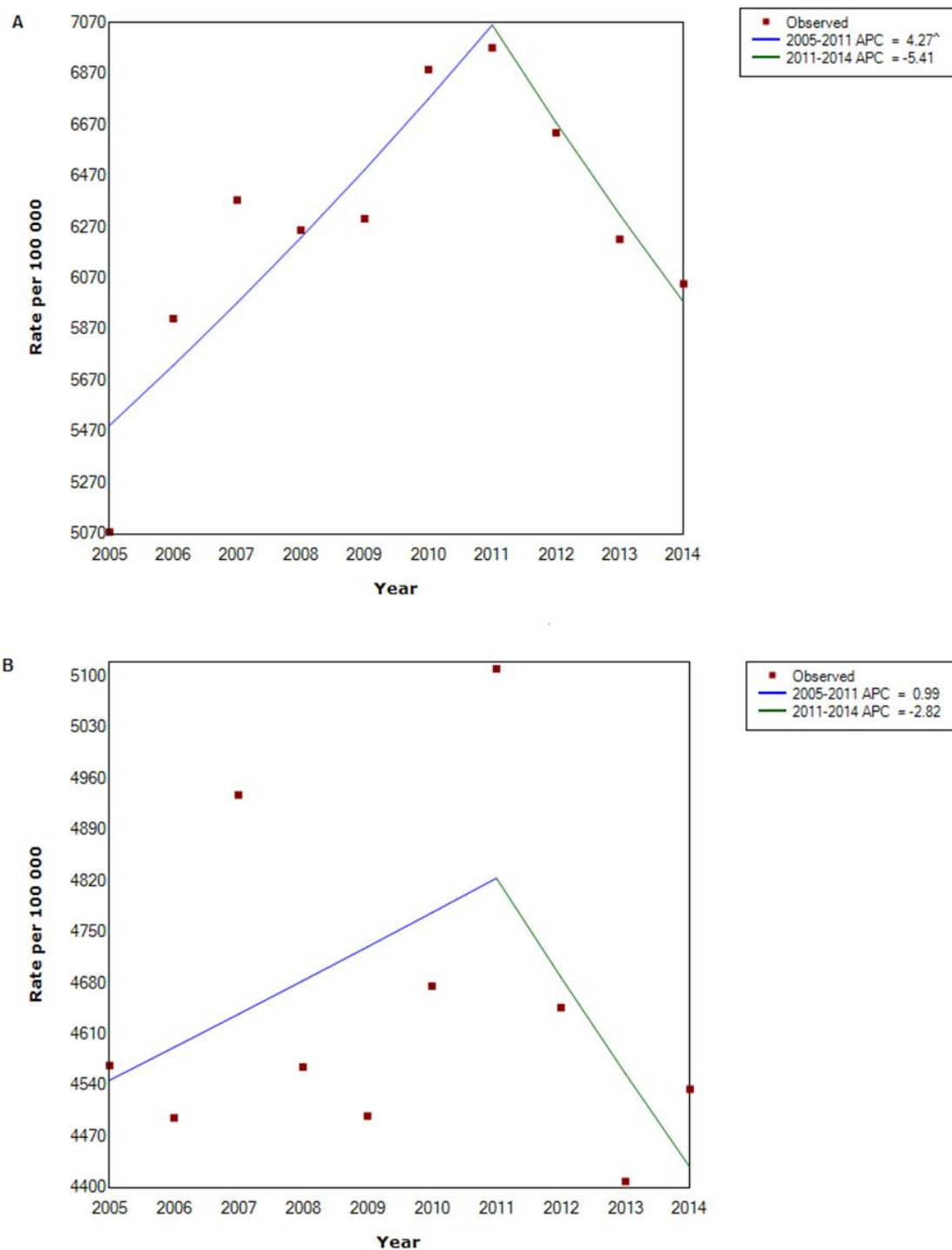


Figure 19 : Évolution des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc selon le milieu de résidence (19A : milieu urbain, 19B : milieu rural)

Dans 10 régions sur 16, il y a eu une augmentation de l'incidence des IRAB avant le point de jonction. Parmi ces 10 régions, l'augmentation avant le point de jonction était statistiquement significative dans 3 régions uniquement à savoir la région de Rabat Salé Zemmour Zaer (APC= 20,66), la région du Grand Casablanca (APC= 28,84) et la région de Fès Boulmane (APC=6,36). (Tableau 2, Figure 20)

Parmi les 10 régions suscitées, une baisse de l'incidence des IRAB a été notée dans 9 régions, mais cette baisse était statistiquement significative dans une région uniquement c'est la région Gharb Chrarda Béni Hssen (APC= -4,45) (Tableau 2, Figure 20)

Les intervalles de confiance à 95 % des points de jonction de ces dix régions comprenaient la période suivant PVC introduction (Année 2011) (tableau 2, Figure 20).

Tableau 2: Distribution des point joint et des APC avant et après les points joints au Maroc

Variabes	APC avant le point de jonction	APC après le point de jonction	Point de jonction	IC à 95% du point de jonction
Enfants <5 ans	03,08 ^a	-04,26	2011	2007-2012
Groupe d'âge (années)				
0-1	02,17	-05,60	2011	2009-2012
1-<5	03,24 [^]	-03,57	2011	2007-2012
Milieu				
Urbain	04,27 [^]	-05,41	2011	2007-2012
Rural	00,99	-02,82	2011	2007-2012
Région				
Tanger-Tetouan	13,20	-00,71	2007	2007-2012
Gharb-Chrarda-Beni Hssen	03,32	-04,45 [^]	2007	2007-2012
Taza-Al Hoceima-Taounate	06,39	-13,54	2012	2007-2012
Oriental	00,64	-04,02	2011	2007-2012
Rabat-Sale-Zemmour-Zaer	20,66 [^]	01,80 [^]	2007	2007-2008
Grand Casablanca	28,84 [^]	-01,15	2008	2007-2012
Fes-Boulemane	06,36 [^]	-13,53	2012	2008-2012
Chaouia-Ourdigha	-01,87	-10,96	2011	2007-2012
Doukala-Abda	-06,72	00,67	2009	2007-2012
Marrakech-Tensifet-Al Haouz	01,40	-01,73	2012	2007-2012
Tadla-Azilal	24,75	-03,20	2007	2007-2009
Sous-Massa-Draa	-00,39	-08,43	2011	2008-2012
Meknes-Tafilalet	01,86	-06,91	2011	2007-2012
Guelmim-Es Semara	-07,30 [^]	17,35	2011	2008-2012
Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra	-16,59 [^]	27,57 [^]	2010	2009-2012
Oued Ed Dahab-Lagouira	-13,49 [^]	-06,59	2010	2007-2012

[^] signifie que l'évolution (augmentation ou diminution) était statistiquement significative

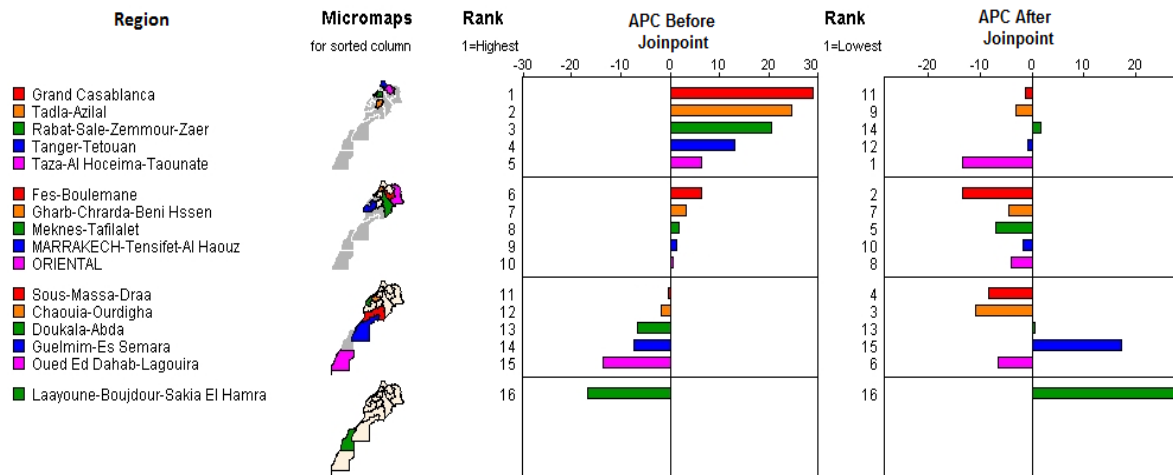


Figure 20: Distribution des APC selon les régions avant et après les points joints

2) Deuxième étape de l'étude

Au cours de la période d'étude, un total de 24 336 décès toutes causes confondues ont été déclarés chez les enfants de moins de 5 ans Au Maroc.

1334 décès étaient de causes respiratoires (5,5%) et 1992 décès étaient de causes congénitales et chromosomiques (8,2%) (Figure 21)

La plupart des décès sont survenus chez les enfants de moins de 1 an (80,7 % et 90,2 % pour les décès par causes respiratoires et causes congénitales et chromosomiques respectivement) (Figure 22 et 23).

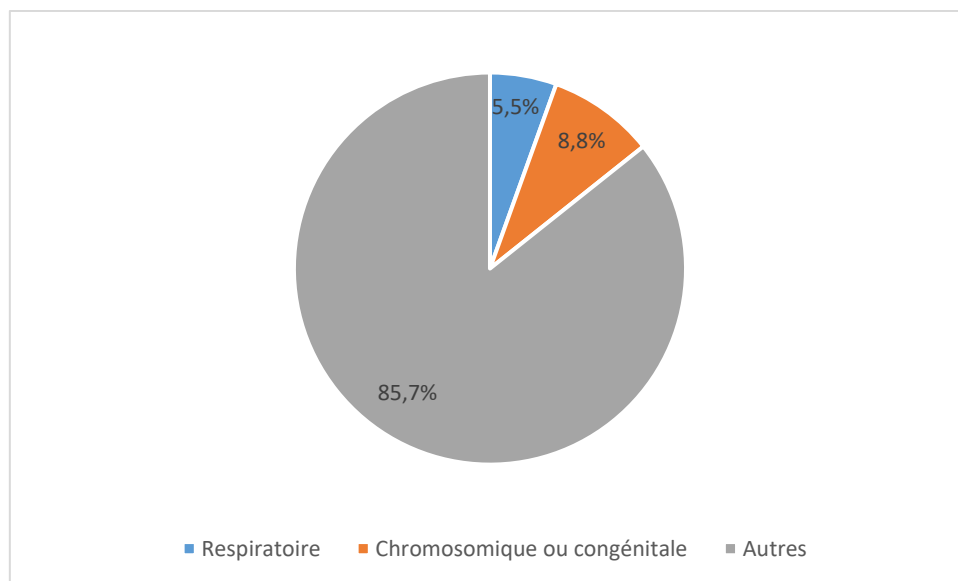


Figure 21: Distribution des décès chez les enfants < 5ans au Maroc, par cause de décès (2007-2014)

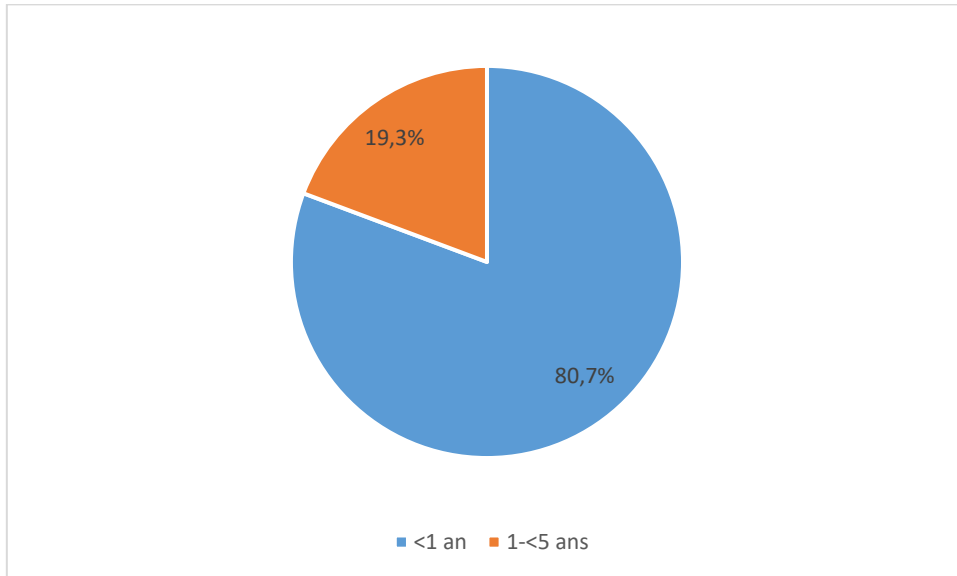


Figure 22: Distribution des décès par causes respiratoire chez les enfants < 5ans au Maroc, par tranche d'âge (2007-2014)

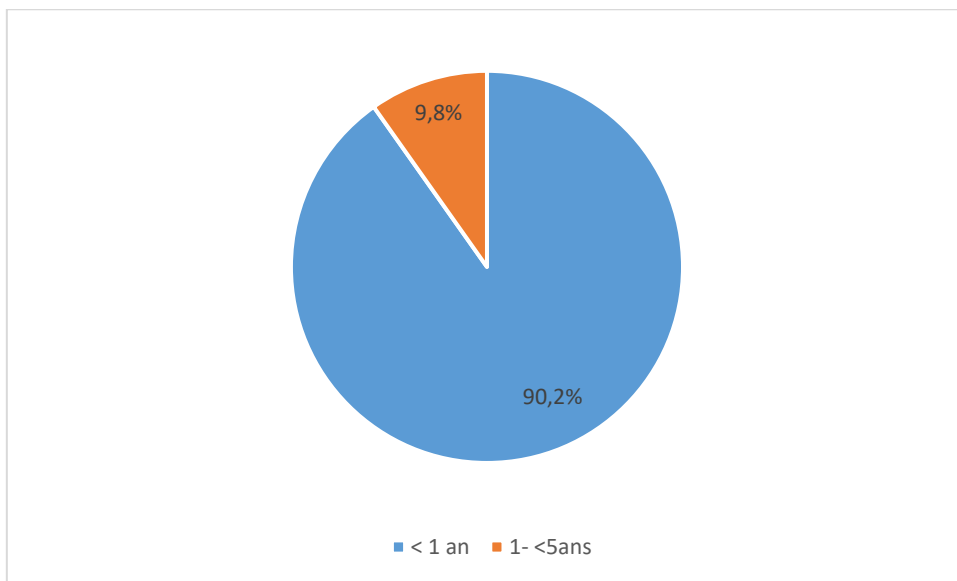


Figure 23: Distribution des décès par causes chromosomique ou congénitale chez les enfants < 5ans au Maroc, par tranche d'âge (2007-2014)

Au cours de la période pré-PCV (2007-09), 682 décès d'origine respiratoire et 790 décès de causes congénitales et chromosomiques ont été déclarés. Cependant, dans la période post-PCV, seulement 425 décès d'origine respiratoire ont été déclarés, et 907 décès d'origine congénitale et chromosomiques ont été déclarés (Figure 24).

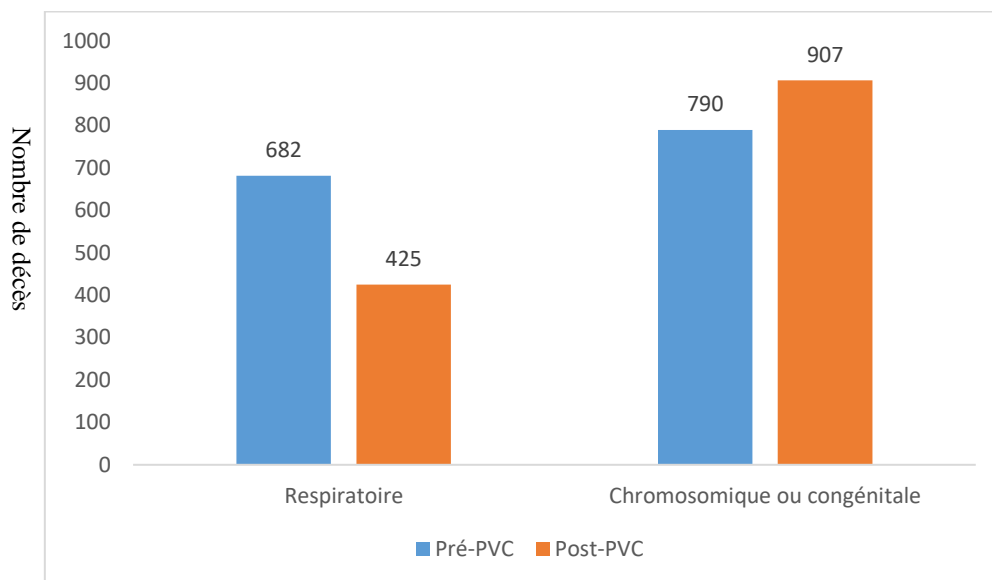


Figure 24: Distribution du nombre de décès par cause et durant la période pré et post introduction de la vaccination chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc (2007-2014)

Le modèle a estimé que le taux de mortalité respiratoire par 100 000 enfants dans la période pré-PCV était de 1,14 chez les enfants de moins de 5 ans et 8,30 chez les enfants de moins de 1 an (Tableau 4). Ce taux de mortalité a diminué dans la période post-PCV, où il était de 0,81 pour 100 000 chez les enfants de moins de 5 ans et 5,21 pour 100 000 chez enfants de moins de 1 an (Tableau 3)

Concernant les décès par cause chromosomique ou congénitale, le modèle a estimé que le taux de mortalité par 100 000 enfants dans la période pré-PCV était de 1,67 chez les enfants de moins de 5 ans et 10,37 chez les enfants de moins de 1 an (Tableau 3). Ce taux de mortalité a augmenté dans la période post-PCV, où il était de 2,07 pour 100 000 chez les enfants de moins de 5 ans et 12,79 pour 100 000 chez enfants de moins de 1 an (Tableau 3)

Tableau 3: Taux de mortalité estimé pour 100 000 d'enfants de moins de 5 ans au Maroc, avant et après l'introduction du PCV en 2010.

Cause de décès	Mortalité estimée pour 100 000	
	Avant l'introduction du PCV	Après l'introduction du PCV
Respiratoire		
<1 an	8,30	5,21
Total	1,14	0,81
Congénitale/ chromosomique		
<1 an	10,37	12,79
Total	1,67	2,07

Durant la période post-vaccinale, les taux de mortalité infantile de causes respiratoires ont diminué de manière statistiquement significative de 28 % chez les enfants de moins de 5 ans (MRR = 0,72, IC à 95 % : 0,58–0,83) (Tableau 4, Figure 25) et de 30 % chez les enfants de moins de 1 an (MRR = 0,70, IC 95 % : 0,50–0,98) (Figure 26 A, Tableau 4). Chez les enfants âgés de 1 à 5 ans, la diminution du taux de mortalité infantile n'était pas statistiquement significative (MRR = 0,99, IC à 95 % : 0,91 à 1,07).

Cependant, les taux de mortalité infantile de cause congénitale et chromosomique ont augmenté dans la période post-vaccination chez les enfants âgés de moins de 5 ans (MRR = 1,19, IC 95 % : 0,97–1,48) (Fig. 27, Tableau 4), chez les enfants de moins de 1 an (MRR = 1,15, IC 95 % : 0,94–1,40) (Fig. 28 A, Tableau 4) et aussi chez les enfants âgés de 1 à 5 ans (MRR = 1,04, IC à 95 % : 0,97 à 1,12). Mais ces augmentations n'étaient pas statistiquement significatives.

Tableau 4: Risque relatif de mortalité par causes respiratoires et congénitales et chromosomiques chez les enfants de moins de 5 ans par tranche d'âge au Maroc, 2007-2013.

Cause de décès	RR (IC 95%)
Respiratoire	
<1 an	0,70 (0,50-0,98)
1-<5 ans	0,99 (0,91-1,07)
Total	0,72 (0,58-0,83)
Congénitale et chromosomique	
<1 an	1,15 (0,94-1,40)
1-<5 ans	1,04 (0,97-1,12)
Total	1,19 (0,97-1,48)

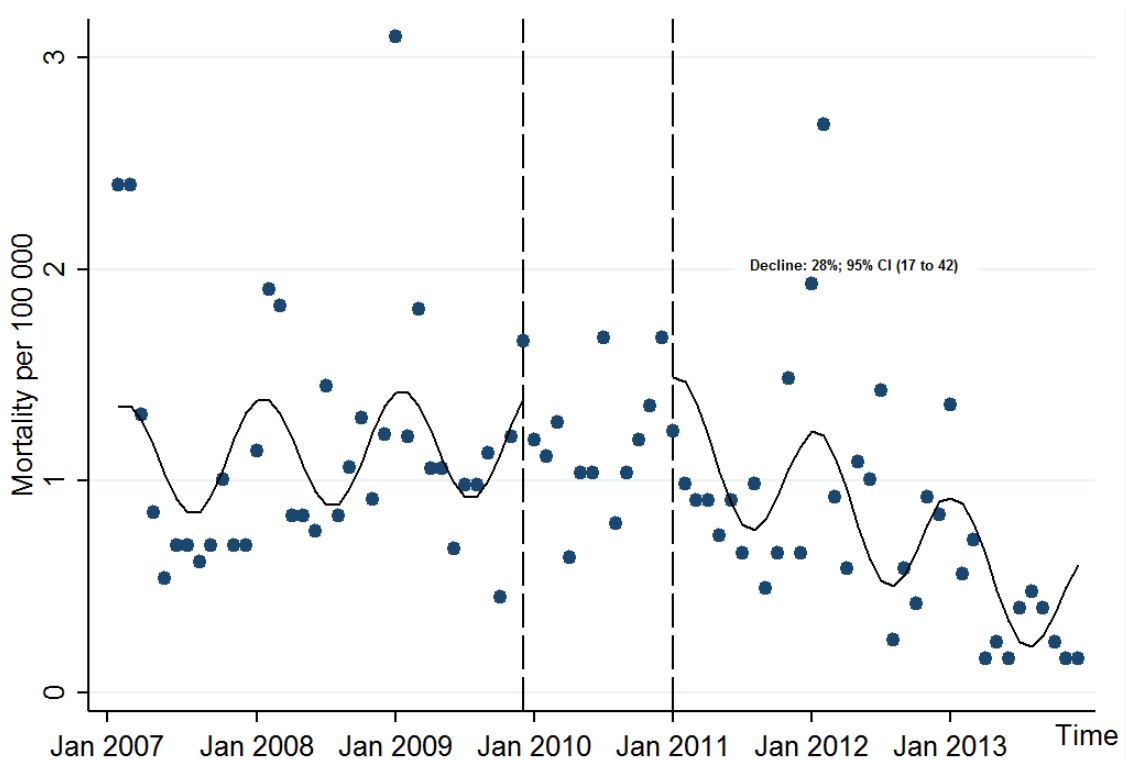


Figure 25: Tendence de la mortalité infantile par cause respiratoire avant et après l'introduction du PCV au Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité

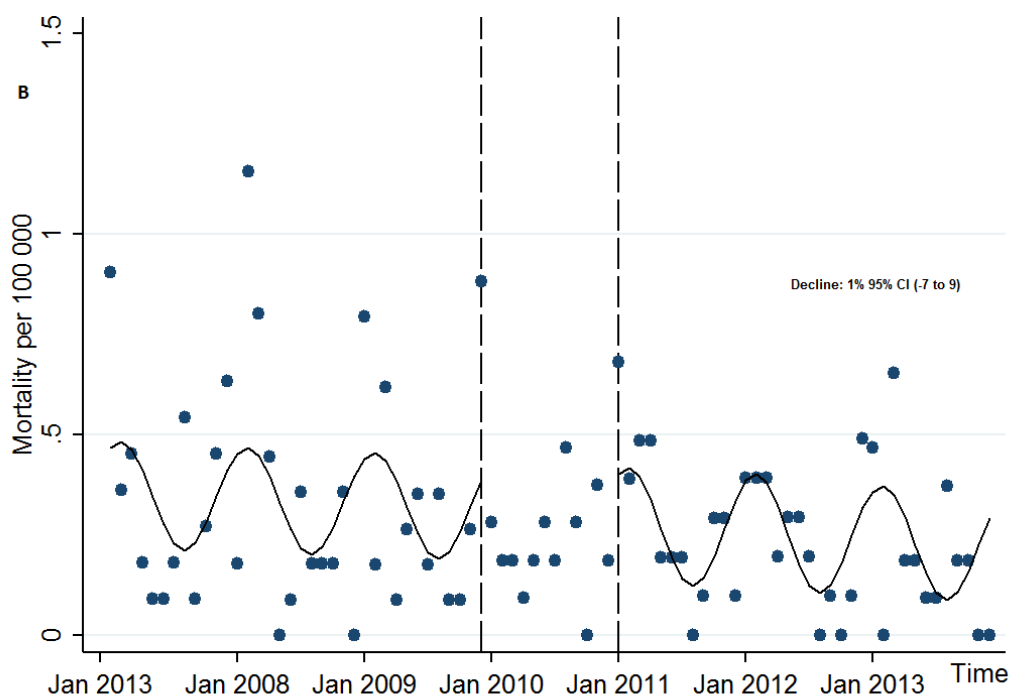
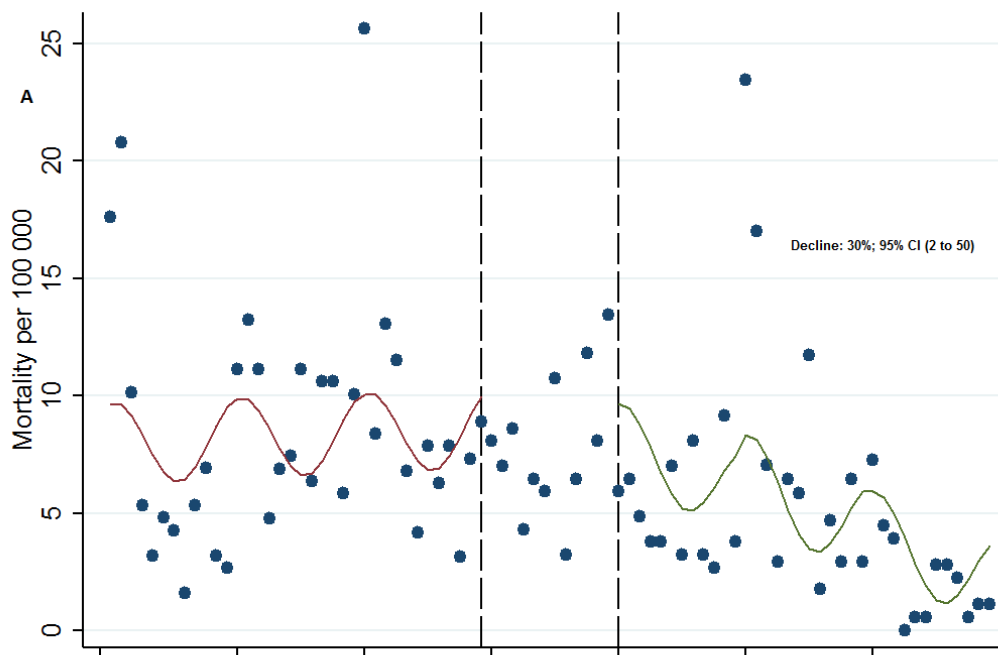


Figure 26: Tendence de la mortalité infantile par causes respiratoire avant et après l'introduction du PCVau Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité, par classe d'âge (26 A : enfants < 1an, 26B enfants 1-> 5ans)

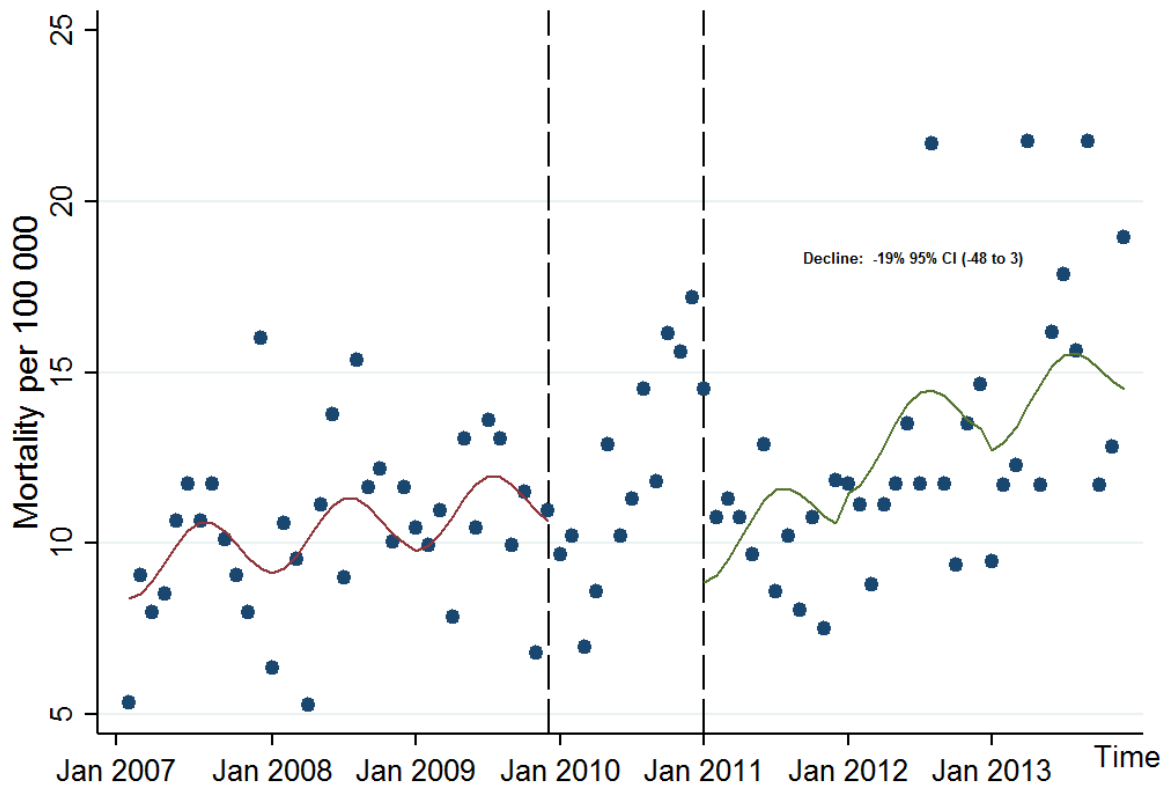


Figure 27: Tendence de la mortalité infantile de causes congénitales et chromosomiques avant et après l'introduction du PCV au Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité

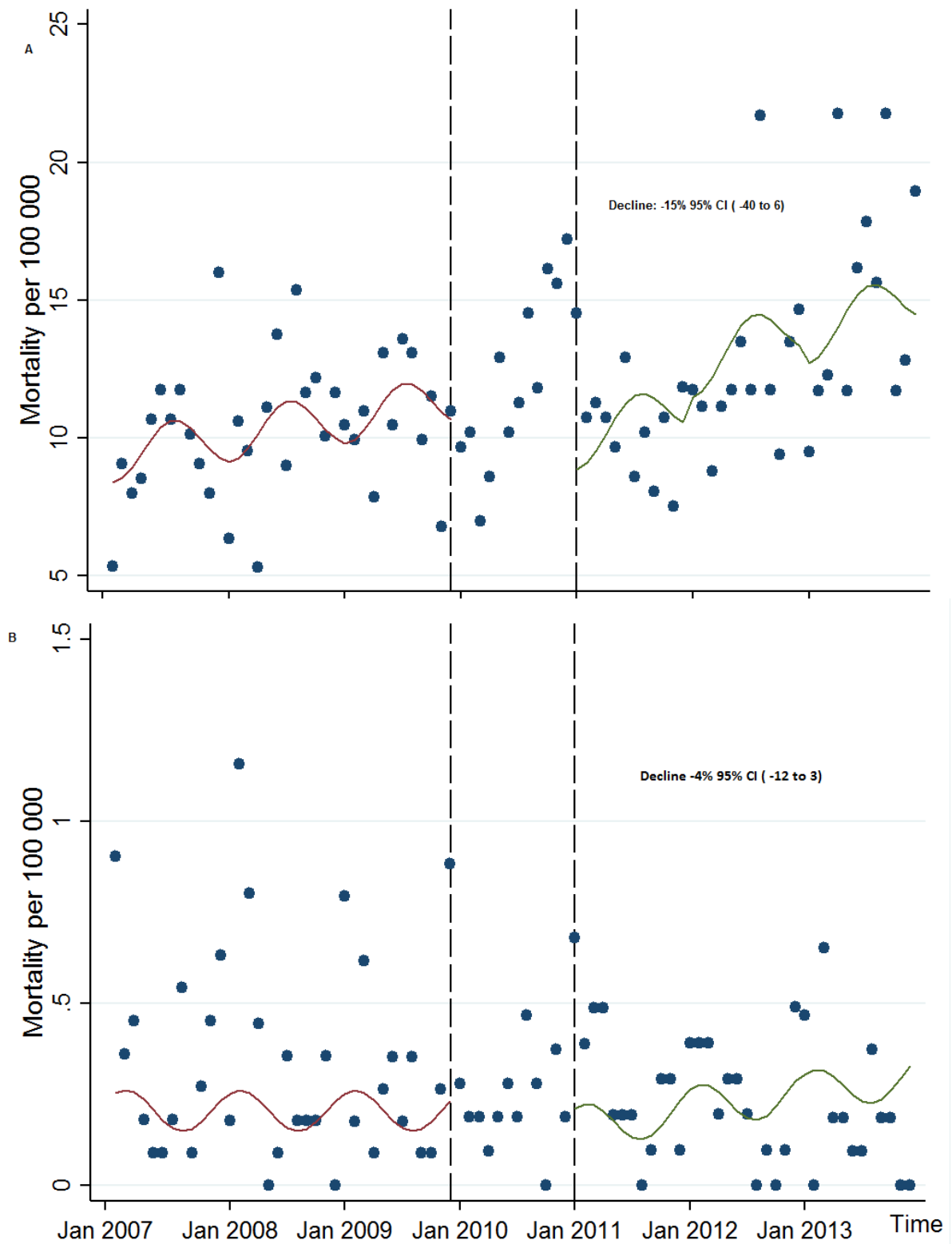


Figure 28: Tendence de la mortalité infantile de causes congénitales et chromosomiques avant et après l'introduction du PCV au Maroc, 2007-2013, en utilisant l'analyse des séries chronologiques interrompues ajustées sur la saisonnalité, par classe d'âge (28 A : enfants < 1 an, 28 B enfants 1-> 5 ans)

V Discussion

1) Première étape de l'étude

Les résultats de la première étape de l'étude ont montré une rupture de la tendance haussière de l'incidence des IRAB chez les enfants de moins de 5 ans en 2011 (un an après l'introduction du PCV dans le programme national de vaccination au Maroc). L'incidence a augmenté de façon statistiquement significative entre 2007 à 2011 (APC positif), elle a ensuite diminué entre 2011 et 2014 (APC négatif) avec une baisse statistiquement non significative, correspondant à une stabilisation dans l'évolution. Cette baisse observée pourrait être due à de multiples facteurs tel, un changement des pratiques dans le système de santé, amélioration des condition de vie...

Nous émettons l'hypothèse que cette diminution pourrait également s'expliquer par l'introduction du PCV dans le programme national de vaccination en 2010 au Maroc.

la tendance baissière ou lz stabilisation de l'incidence des IRAB, également été observée chez les enfants âgés de 1 à <5 ans, en milieu urbain, et dans trois des 16 régions qui étaient parmi les plus peuplées. L'IC à 95 % des points de jonction comprenait la période post-vaccinale. Ceci suggère une efficacité du PCV dans la prévention des IRAB.

La différence de tendance était plus marquée en milieu urbain qu'en milieu rural et aussi chez la tranche d'âge de 1 à < 5 ans par rapport à la tranche d'âge de < 1 an, ceci pourrait s'expliquer par le faible effectif des enfants de moins d'un an et des enfants issus du milieu rural.

Plusieurs études ont mis en évidence l'effet de l'introduction du PCV sur la réduction des infections respiratoires [103-106]. De plus, plusieurs essais cliniques randomisés (ECR) ont mis en évidence l'effet de l'introduction du PCV dans la réduction des IIP et des infections respiratoires. Les résultats des ECR qui ont évalué l'efficacité du PCV contre la pneumonie étaient plus variées que ceux ayant évalué l'efficacité contre les IIP, car les définitions de cas pour la pneumonie étaient multiples et variaient dans leur spécificité pour le pneumocoque.

La pneumonie clinique et la pneumonie radiologiquement confirmée (selon les critères radiographiques de l'OMS) sont deux des définitions courantes utilisées dans les ECR, cette dernière étant plus spécifique à la pneumonie bactérienne et donc à la pneumonie à pneumocoque.

L'efficacité vaccinale contre la pneumonie diagnostiquée cliniquement était de 6 % (IC 95 % : -2 à 11 %) pour le PCV7 dans un essai clinique aux USA [107] et de 7 % pour le vaccin PCV 9-valent dans un essai clinique gambien [108]. Les résultats d'un autre essai clinique en Afrique du Sud utilisant également le PCV 9-valent ont rapporté une efficacité vaccinale de 16 % contre l'admission en milieu hospitalier pour pneumonie [109].

L'efficacité vaccinale était plus élevée dans les différentes études, quand la confirmation radiologique était prise en considération dans la définition de cas : 18 % dans l'essai clinique des USA [107], 17 % dans l'essai sud-africain [109] et 37 % dans l'essai gambien [108].

Les limites de notre étude étaient les suivantes :

- La diminution de l'incidence l'année suivant l'introduction du vaccin n'était statistiquement significative que dans une région (Gharb-Chrarda-Beni Hssen). Cela pourrait être dû au manque de recul, la période post vaccinale étudiée n'était que de 3 ans après le point de jonction. Une analyse prenant en considération un recul plus important pourrait être réalisée pour mieux élucider cet aspect.
- La méthode d'analyse utilisée est une méthode exploratoire qui ne prend pas en considération d'autres facteurs susceptibles d'influencer l'évolution de l'incidence des IRAB, à savoir, le niveau d'implantation régionale du programme de lutte contre les infections respiratoires aiguës de l'enfant. Une analyse plus approfondie, y compris une analyse en séries chronologiques interrompues avec une approche multivariée, pourrait être utilisée pour répondre à cette question de manière plus approfondie.
- Le système de surveillance au Maroc est géré exclusivement par le Ministère de la Santé et repose principalement sur le secteur public, sa représentativité peut être remise en cause. Cependant, les tendances dégagées par les données collectées ne risqueraient pas d'être biaisées car il n'y a pas eu de changement dans l'organisation de la surveillance au cours de la période d'étude.
- Les cas d'IRAB sont basés sur des données de surveillance passive, pouvant entraîner une sous-déclaration. Cependant, ce biais aurait un léger effet sur nos résultats puisque la sous-déclaration était constante durant la période d'étude.
- La définition d'IRAB était basée uniquement sur des critères cliniques, nous n'avons pas d'informations sur les agents microbiens responsables, les cas d'IRAB peuvent être dus au *S.pneumoniae* ou à d'autres virus ou bactéries.
- L'incidence calculée est biaisée car les cas comptabilisés au numérateur correspondent à ceux notifiés uniquement dans le secteur public.

- Nous n'avons pas inclus de groupe témoin pour évaluer nos résultats.
- Dans trois des 16 régions (Guelmim-Essemara, Laâyoune-Boujdour-Sakia El Hamra et Oued Ed Dahab-Lagouira), une tendance à la baisse statistiquement significative de l'incidence des IRAB a été observée avant le point de jonction de l'introduction du vaccin et cette tendance était stable après ce point de jonction sauf pour la région de Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra. L'IC du point de jonction incluait l'année 2011, mais ces régions du sud sont les moins peuplées et ne pourraient servir d'exemple pour l'analyse des tendances. Ce constat peut également être dû à une augmentation du nombre de notifications suite à des campagnes de sensibilisation ou à d'autres facteurs favorisant une augmentation des cas d'IRAB, notamment une baisse de l'allaitement dans ces régions.

Malgré ces limites, les résultats de notre étude ont une importance primordiale en santé publique, car c'est la première étude nationale ayant évalué l'effet de l'introduction du PCV sur l'évolution de l'incidence des IRAB et elle utilise des données nationales de surveillance épidémiologique.

Afin de vérifier l'hypothèse que la diminution des IRAB pourrait également s'expliquer par l'introduction du PCV dans le programme national de vaccination en 2010 au Maroc, nous avons réalisé la deuxième étape de l'étude qui concerne l'analyse de l'évolution des décès par cause respiratoire chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc en utilisant l'analyse en séries chronologiques interrompues, qui est une analyse plus robuste.

2) Deuxième étape de l'étude

Les résultats de la deuxième étape de l'étude ont montré une baisse de la mortalité infantile d'origine respiratoire dans la période post-vaccinale. Cette mortalité a diminué de 28 % chez les enfants de moins de 5 ans et de 30 % chez les enfants de moins de 1 an. La diminution de la mortalité infantile d'origine respiratoire chez les enfants âgés de 1 à 5 ans n'était pas statistiquement significative ; cela pourrait être dû à un manque de puissance statistique en raison du nombre limité de décès d'origine respiratoire chez les enfants âgés de 1 à 5 ans (n=257).

Ces résultats montrent que le PCV était efficace pour prévenir les décès de causes respiratoires chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Afin d'appuyer ces résultats, nous avons également évalué l'évolution de la mortalité infantile par causes chromosomique et congénitale, cette mortalité a connu une tendance haussière durant la période post-vaccinale mais elle n'était pas statistiquement significative.

Nous avons utilisé l'analyse des séries chronologiques interrompues pour étudier l'effet de l'introduction du PCV sur la réduction de la mortalité infantile d'origine respiratoire car cette analyse présente plusieurs avantages. Les études de séries chronologiques interrompues ne sont généralement pas affectées par des facteurs de confusion qui restent constantes ou varient lentement dans le temps, par exemple, le statut socio-économique et l'âge de la population. Ces variables sont normalement prises en compte lors de la modélisation de la tendance à long terme [111].

Cependant, les études de séries chronologiques interrompues peuvent être affectées par des facteurs de confusion qui varient plus rapidement dans le temps. La saisonnalité peut être considérée comme un facteur de confusion variant dans le temps, par conséquent, elle doit être prise en compte dans le modèle. Dans notre étude, nous avons introduit deux termes (sinus et cosinus des mois calendaires) pour ajuster la saisonnalité. De plus, d'autres interventions qui se produisent à peu près au même moment que l'intervention étudiée et qui peuvent potentiellement influencer le résultat principal doivent être prises en compte [111].

Lorsque les facteurs de confusion variant dans le temps ne sont pas mesurés ou inconnus, un groupe témoin, qui ne serait pas affecté par l'intervention, peut être utilisé à des fins de comparaison. Dans notre étude, nous avons utilisé la mortalité due à des causes congénitales et chromosomiques comme groupe témoin à des fins de comparaison.

La plupart des ECR n'étaient pas suffisamment puissants pour mettre en évidence l'efficacité vaccinale contre la prévention de la mortalité chez les enfants âgés de moins de 5 ans après l'utilisation du PCV. La principale étude ayant mis en évidence cet effet était l'essai gambien

dont les résultats ont mis en évidence une baisse statistiquement significative de la mortalité toutes causes confondues de 16 % (IC à 95 % 2 %, 38 %) sur une période de suivi de deux ans chez les sujets vaccinés par rapport aux témoins [112]. Quatre autres ECR ayant étudié l'impact du PCV sur la réduction de la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 5 ans, n'ont pas pu mettre en évidence cette baisse de la mortalité car ces essais n'étaient pas suffisamment puissants pour étudier ce résultat, étant donné que la taille d'échantillon de ces études n'a pas été calculée pour cet événement d'intérêt, et donc dans la revue Cochrane, la méta-analyse n'a pas atteint la signification statistique pour les enfants de moins de 5 ans [34, 13-115] (Tableau 5).

Tableau 5: Données sur l'efficacité vaccinale du PVC sur la réduction de la mortalité toutes causes confondues chez les enfants âgés de moins de 29 mois, adaptée de la revue Cochrane

Pays	Type de PVC	RR (IC 95%)	Réf
Finlande	PVC 7	1,49 (0,06 - 36,61)	[113]
Finlande	PVC 7	1,50 (0,06 - 37,79)	[114]
Gambie	PVC 9	0,86 (0,76 - 0,98)	[115]
Philippines	PVC 11	0,88 (0,54 - 1,44)	[112]
Afrique du sud	PVC 9	1,00 (0,63 - 1,59)	[34]
Analyse poolée (random effects model)		0,87 (0,77 - 0,98)	[88]

Une étude menée au Nicaragua a révélé une réduction de 33 % (IC à 95 % 20-43 %) de la mortalité infantile au début de la période post-PCV13 par rapport à la période pré-vaccinale. Le taux de mortalité infantile était de 138 décès pour 10 000 nourrissons-années (IC à 95 % 133-144) au cours de la période pré-vaccinale, contre 93 décès (IC à 95 % 79, 109) au cours de la période PCV13[116].

Dans une étude danoise, le taux de mortalité lié aux IIP dans la population générale a diminué après l'introduction du PCV7 et du PCV13, principalement en raison de la réduction des taux d'incidence et de mortalité dans la population adulte non vaccinée. La mortalité liée aux IIP a diminué de 28 % au cours de la période post-PCV13, passant de 3,4 décès pour 100 000 habitants (en période pré-vaccinale) à 2,4 décès (en période post-vaccinale)[117].

En fin, une étude aux USA, a mis en évidence une association statistiquement significative entre l'augmentation du taux de couverture vaccinale par PCV7 –valent et la réduction de la mortalité hospitalière par IIP, des cas pneumonies à pneumocoques et des pneumonies toutes causes

confondues [4]. Le nombre estimé de décès évités était plus élevé chez les sujets âgés de 65 ans et plus [4].

Notre étude comporte certaines limites :

- Étant donné qu'il s'agit d'une étude d'observation, nous ne pouvons pas prouver que les réductions observées ont été causées par l'introduction du PCV-10 et non par d'autres facteurs, tels que les différences d'accès aux soins de santé au cours des années étudiées. Pour répondre à cette préoccupation, nous avons effectué une comparaison avec les taux de mortalité de causes congénitales et chromosomiques. Comme nous n'avons pas observé de réduction des taux de mortalité par causes congénitale et chromosomique, l'accès aux soins de santé n'est sûrement pas la cause de la baisse de la mortalité par cause respiratoire.
- Notre étude n'a inclus que 19 provinces dans les zones urbaines ayant des données complètes et continues durant la période d'étude. Ces provinces ont des cultures et des caractéristiques sociodémographiques différentes et ne sont donc pas représentatives de toutes les provinces marocaines.
- Enfin, nous avons considéré toutes les causes respiratoires de décès et pas seulement la mortalité due à *S. pneumoniae*. D'autres virus tels que les virus de la grippe ou de la tuberculose pourraient avoir causé une partie des décès observés. Le PCV peut également réduire les hospitalisations dues à la grippe car le *S. pneumoniae* peut provoquer une pneumonie bactérienne survenant comme complication d'une infection par le virus de la grippe [118-119]. De plus, le virus de la grippe et *S. pneumoniae* démontrent une « synergie létale » dans des modèles animaux [120-122].

VI. Recommandations et perspectives de nouvelles études

Les analyses réalisées dans cette étude pourraient être utilisées pour l'étude de l'impact de plusieurs interventions en santé sur la morbi-mortalité de la population.

Ce sont des analyses simples, peu coûteuses et nécessitant l'exploitation des données de surveillance dont dispose le Ministère de la santé, elles sont donc économiques en termes de ressources humaine, matérielles et financières.

Comme suite à ce travail, nous souhaitons réaliser la même étude prenant en compte un recul plus important en actualisant les données de mortalité par causes respiratoires et les cas des IRAB.

Nous souhaitons également réaliserle même type d'analyse pour explorer l'impact de l'introduction de la vaccination contre le rotavirus dans le PNI au Maroc, sur l'évolution de la morbi-mortalité par diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc

Pour ceci, nous allons réaliser l'étude en deux étapes :

- Une première étape étudiera l'évolution des diarrhées chez les enfants de moins de 5 ans au Maroc en utilisant la régression en point joint
- La deuxième étape de l'étude, analysera l'évolution de la mortalité infantile par cause digestive en utilisant l'analyse en séries chronologiques interrompues.

VII. Conclusion

Malgré ses limites, notre étude ajoute des informations pertinentes à la littérature car elle utilise des données nationales de surveillance épidémiologique, c'est la première étude mettant en évidence à l'échelle nationale l'impact de l'introduction du PCV sur la réduction de la morbidité par IRAB chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Cette étude fait également partie des rares études à évaluer l'effet de l'introduction du PCV sur la mortalité infantile d'origine respiratoire, vu que la majorité des études ont étudié la mortalité toutes causes confondues

Les résultats de cette étude appuient les recommandations de l'OMS d'introduire des PCV pour protéger les enfants contre la pneumonie. L'inclusion du PCV dans les programmes de vaccination dans les pays en développement pourrait contribuer à atteindre l'objectif de développement durable 3.2 (réduction des décès de nouveau-nés et d'enfants de moins de 5 ans) [123].

VIII. Références bibliographiques

1. Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2009 Oct;8(10):1351–64. <http://dx.doi.org/10.1586/erv.09.78> PMID:19803758
2. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, 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 Jul;6(7):e744–57. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X) PMID:29903376
3. Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):618–28. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.187849> PMID:28867842
4. Organisation Mondiale de la santé. Pneumonie. (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>, consulté le 08 Juin 2022)
5. Taylor S, Marchisio P, Vergison A, Harriague J, Hausdorff WP, Haggard M. Impact of pneumococcal conjugate vaccination on otitis media: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2012;54:1765–73.
6. Geno, K. A., G. L. Gilbert, J. Y. Song, I. C. Skovsted, K. P. Klugman, C. Jones, H. B. Konradsen and M. H. Nahm (2015). "Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future." *Clin Microbiol Rev* 28(3): 871-899.
7. Kadioglu, A., J. N. Weiser, J. C. Paton and P. W. Andrew (2008). "The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease." *Nat Rev Microbiol* 6(4): 288-301.
8. Weiser, J. N., D. M. Ferreira and J. C. Paton (2018). "Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion." *Nat Rev Microbiol*.
9. Almeida, S. T., S. Nunes, A. C. Santos Paulo, I. Valadares, S. Martins, F. Breia, A. Brito-Avo, A. Morais, H. de Lencastre and R. Sa-Leao (2014). "Low prevalence of pneumococcal carriage and high serotype and genotype diversity among adults over 60 years of age living in Portugal." *PLoS One* 9(3): e90974.
10. Bogaert D, de GR, Hermans PWM, Groot R De. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the
11. Mackenzie GA, Leach AJ, Carapetis JR, Fisher J, Morris PS. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-

- sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease. *BMC Infect Dis.* 2010; 10:304.
12. Kwambana B a, Barer MR, Bottomley C, Adegbola R a, Antonio M. Early acquisition and high nasopharyngeal co-colonisation by *Streptococcus pneumoniae* and three respiratory pathogens amongst Gambian new-borns and infants. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:175. Flemming Stenz Kleist. *Landslægeembedets Nyhedsbrev Årgang 2010 – Nummer 1.* 2010.
 13. Garcia-Rodriguez J a. Dynamics of nasopharyngeal colonization by potential respiratory pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002; 50:59–74.
 14. Gray BM, Converse GM, Dillon HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J. Infect. Dis.* 1980; 142:923–33
 15. Cilloniz, C., S. Ewig, E. Polverino, C. Munoz-Almagro, F. Marco, A. Gabarrus, R. Menendez, J. Mensa and A. Torres (2012). "Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes." *Clin Microbiol Infect* 18(11): 1134-1142.
 16. Mehr, S. and N. Wood (2012). "Streptococcus pneumoniae--a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination." *Paediatr Respir Rev* 13(4): 258-264.
 17. Lehmann, D., J. Willis, H. C. Moore, C. Giele, D. Murphy, A. D. Keil, C. Harrison, K. Bayley, M. Watson, P. Richmond and V. I. S. Networ (2010). "The Changing Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Aboriginal and Non-Aboriginal Western Australians from 1997 through 2007 and Emergence of Nonvaccine Serotypes." *Clinical Infectious Diseases* 50(11): 1477-1486.
 18. Hanke, C. R., C. G. Grijalva, S. Chochua, M. W. Pletz, C. Hornberg, K. M. Edwards, M. R. Griffin, H. Verastegui, A. I. Gil, C. F. Lanata, K. P. Klugman and J. E. Vidal (2016). "Bacterial Density, Serotype Distribution and Antibiotic Resistance of Pneumococcal Strains from the Nasopharynx of Peruvian Children Before and After Pneumococcal Conjugate Vaccine 7." *Pediatr Infect Dis J* 35(4): 432-439.
 19. Brien KLO, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-knoll M, Mccall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years : global estimates. *Lancet* 2009;374:893–902.
 20. Fedson DS, Scott J a, Scott G. The burden of pneumococcal disease among adults in developed and developing countries: what is and is not known. *Vaccine* 1999;17 Suppl 1:S11-8.

21. Estimated Hib and pneumococcal deaths for children under 5 years of age, 2008. WHO 2013.
22. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, Cotton MF, Musoke P, Coovadia H, et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:67-80.
23. Moore DP, Dagan R, Madhi SA. Respiratory viral and pneumococcal coinfection of the respiratory tract: implications of pneumococcal vaccination. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(4):451-65.
24. Shrestha S, Foxman B, Weinberger DM, Steiner C, Viboud C, Rohani P. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. *Sci Transl Med.* 2013;5(191):191ra84.
25. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TB, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards K, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial virus circulation. *Am J Med.* 2005;118(3):285-91.
26. Zhou H, Haber M, Ray S, Farley MM, Panozzo CA, Klugman KP. Invasive pneumococcal pneumonia and respiratory virus co-infections. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(2):294-7.
27. CDC. Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000;49:5.
28. Ramakrishnan M, Moisi JC, Klugman KP, Feris Iglesias JM, Grant L, Mpoudi-Etame M, et al. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:329-37.
29. Ramakrishnan M, Moisi JC, Mpoudi-Etame M, Klugman KP, Feris Iglesias JM, Levine OS. Author's reply to invasive infections and sickle-cell disease. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:593-4.
30. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Morris J, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Laurence BE, et al. A study of risk factors for pneumococcal disease among children in a rural area of west Africa. *International journal of epidemiology.* 1996;25(4):885-93.
31. Marrie TJ. Pneumococcal pneumonia: epidemiology and clinical features. *Seminars in respiratory infections.* 1999;14(3):227-36.
32. WHO. Pneumococcal vaccines WHO position paper--2012. *Weekly epidemiological record.* 2012;87:129-44
33. Johnson HL, Deloria Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Hance LF, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among

- children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Medicine*. 2010;7(10):e1000348
34. Holmlund E, Quiambao B, Ollgren J, Nohynek H, Käyhty H. Development of natural antibodies to pneumococcal surface protein A, pneumococcal surface adhesin A and pneumolysin in Filipino pregnant women and their infants in relation to pneumococcal carriage. *Vaccine* 2006;24:57–65.
 35. Palmeira P, Quinello C, Ana L, Zago A, Carneiro-sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012.
 36. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:841–55.
 37. Lebon A, Verkaik NJ, Labout J a M, de Vogel CP, Hooijkaas H, Verbrugh H a., et al. Natural antibodies against several pneumococcal virulence proteins in children during the pre-pneumococcal-vaccine era: The generation R study. *Infect Immun* 2011;79:1680–7.
 38. Francis JP, Richmond PC, Pomat WS, Michael A, Keno H, Phuanukoonnon S, et al. Maternal antibodies to pneumolysin but not to pneumococcal surface protein a delay early pneumococcal carriage in high-risk Papua New Guinean infants. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16:1633–8.
 39. Lopes CRC, Berezin EN, Ching TH, Canuto JDS, Costa VO Da, Klering EM. Ineffectiveness for infants of immunization of mothers with pneumococcal capsular polysaccharide vaccine during pregnancy. *Braz J Infect Dis* 2009;13:104–6.
 40. Munoz FM, Englund J a, Cheesman CC, Maccato ML, Pinell PM, Nahm MH, et al. Maternal immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine in the third trimester of gestation. *Vaccine* 2001;20:826–37.
 41. Rosen A, Håkansson A, Aniansson G, Hansson C, Andersson B, Nylén O, et al. Antibodies to pneumococcal polysaccharides in human milk: lack of relationship to colonization and acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:498–507.
 42. Lopes CC, Berezin EN, Scheffer D, Huziwara R, Sliva MI, Brandao a., et al. Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Infants of Mothers Immunized with 23V Non-conjugate Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Trop Pediatr* 2012;58:348–52
 43. Lipsitch M, Abdullahi O, D'amour A, Xie W, Weinberger DM, Tchetgen ET, et al. Estimating Rates of Carriage Acquisition and Clearance and Competitive Ability for Pneumococcal Serotypes in Kenya With a Markov Transition Model. *Epidemiology* 2012;23:1–10.

44. Abdullahi O, Karani A, Tigoi CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, et al. Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynges of children in Kilifi District, Kenya. *J Infect Dis* 2012;206:1020–9.
45. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983;148:131–7.
46. Leinonen M, Säkkinen A, Kalliokoski R, Luotonen J, Timonen M, Mäkelä PH. Antibody response to 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in pre-school age children. *Pediatr Infect Dis* 1986;5:39–44.
47. Bondada S, Wu HJ, Robertson DA, Chelvarajan RL. Accessory cell defect in unresponsiveness of neonates and aged to polysaccharide vaccines. *Vaccine* 2000;19:557–65.
48. Mitchell R, Kelly DF, Pollard AJ, Trück J. Polysaccharide-specific B cell responses to vaccination in humans. *Hum Vaccines Immunother* 2014;10:1661–8.
49. Klein Klouwenberg P, Bont L. Neonatal and infantile immune responses to encapsulated bacteria and conjugate vaccines. *Clin Dev Immunol* 2008;2008.
50. Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrateproteins. *J Exp Med* 1931;54:437–47.
51. Stanley A P, Robert S D, G. Scott G, Caroline B H, Martha L, Edgar K M, et al. Haemophilus Vaccine influenzae Type b Conjugate. *Pediatrics* 1988;81:908–11.
52. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:2505–23. doi:10.4161/hv.26109.
53. Mccool TL, Harding C V., Greenspan NS, Schreiber JR. B- and T-cell immune responses to pneumococcal conjugate vaccines: Divergence between carrier- and polysaccharide-specific immunogenicity. *Infect Immun* 1999;67:4862–9.
54. Gonçalves VM, Dias WO, Campos IB, Liberman C, Sbrogio-Almeida ME, Silva EP, et al. Development of a whole cell pneumococcal vaccine: BPL inactivation, cGMP production, and stability. *Vaccine* 2014;32:1113–20.
55. JD Kellner, Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Mise à jour sur le succès du vaccin conjugué contre le pneumocoque. *Paediatr Child Health*. 2011 Apr; 16(4): 237–240.
56. Moffitt KL, Malley R. Next generation pneumococcal vaccines. *Curr Opin Immunol* 2011;23:407–13.
57. Feldman C, Anderson R. Review: Current and new generation pneumococcal vaccines. *J Infect* 2014;69:309–25.

58. DeStefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ.* 2008;86(5):373-80.
59. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, et al. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA.* 2004;292:1702-10.
60. Organization WH. Introduction of pneumococcal vaccine PCV10, two dose presentation: a handbook for district and health facility staff. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Immunization VaB; 2013 October 2013. Report No.
61. Organization WH. Introduction of pneumococcal vaccine PCV13: a handbook for district and health facility staff. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Immunization VaB; 2013 October 2013. Report No.
62. Gutierrez Brito M, Thompson A, Girgenti D, Giardina PC, Sarkozy DA, Gruber WC, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Mexico. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(6):414-21.
63. Amdekar YK, Lalwani SK, Bavdekar A, Balasubramanian S, Chhatwal J, Bhat SR, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):509-16.
64. Tse A, Tseng HF, Greene SK, Vellozzi C, Lee GM, VSD Rapid Cycle Analysis Influenza Working Group. Signal identification and evaluation for risk of febrile seizures in children following trivalent inactivated influenza vaccine in the Vaccine Safety Datalink Project, 2010-2011. *Vaccine.* 2012;30:2023-31.
65. Stockwell MS, Broder K, LaRussa P, Lewis P, Fernandez N, Sharma D, et al. Risk of fever after pediatric trivalent inactivated influenza vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA Pediatr.* 2014;168(3):211-9.
66. Grant L, Millar EV, Burbidge P, Pearce E, Weatherholtz R, Reid R, et al. Persistence of antibody levels following routine infant immunization with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. 9th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases; Hyderabad, India: Pneumonia; 2014. p. 87.
67. Madhi SA, Klugman KP, Kuwanda L, Cutland C, Kayhty H, Adrian P. Quantitative and qualitative anamnestic immune responses to pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected children 5 years after vaccination. *J Infect Dis.* 2009;199:1168-76.
68. Ekstrom N, Ahman H, Palmu AA, Gronholm S, Kilpi TM, Kayhty H. Concentration and high avidity of pneumococcal antibodies persist at least 4 years after immunization with

- pneumococcal conjugate vaccine in infancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(7):1034-40.
69. Lipsitch M, Whitney CG, Zell ER, Kaijalainen T, Dagan R, Malley R. Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? *PLoS Medicine.* 2005;2(1):e15.
70. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Medicine.* 2013;10(9):e1001517.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease: surveillance and reporting 2009 [updated October 3, 2014; cited 2015 June 23]. Available from: <http://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>.
72. World Health Organization. Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine: July 2010 report. *Weekly epidemiological record.* 2010;43:434-6.
73. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med.* 2006;354(14):1455-63.
74. Hampton LM, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, Harrison LH, et al. Prevention of antibiotic-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* with conjugate vaccines. *J Infect Dis.* 2012;205:401-11.
75. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet.* 2011;378:1962-73.
76. N. Ouldali, E. Varon, C. Levy, F. Angoulvant, S. Georges, MC. Ploy et al. Invasive pneumococcal disease incidence in children and adults in France during the pneumococcal conjugate vaccine era: an interrupted time-series analysis of data from a 17-year national prospective surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jan;21(1):137-147.
77. Bettinger J, Scheifele DW, Kellner JD et coll; for Members of the Canadian Immunization Monitoring Program, ACTIVE (IMPACT). The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, Active 2000-2007. *Vaccine* 2010;28:2130-6.
78. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et coll; for the Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:32-41.

79. Pelton SI. Replacement pneumococcal disease in perspective. *Clin Infect Dis* 2008;46:1353-5.
80. Choi EH, Kim SH, Eun BW et coll. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:275-81.
81. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. Introduction and proliferation of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Infect Dis* 2009;199:776-85.
82. Royaume du Maroc. Ministère de la Santé. Politique de santé de l'enfant au Maroc. Analyse de la situation
83. Royaume du Maroc. Ministère de la santé. Prise en charge intégrée de l'enfant. Algorithme enfant et nourrisson malades. Edition 2015
84. Royaume du Maroc Haut Commissariat au Plan. Les indicateurs sociaux du Maroc 2019. Edition 2020
85. Royaume du Maroc. Ministère de la Santé. Enquête nationale sur la population et la santé familiale l'ENPSF-2018.
86. Gove S. Integrated Management of Childhood Illness by outpatient health workers: technical basis and overview. The WHO Working Group on Guidelines for Integrated Management of the Sick Child. *Bull World Health Organ* 1997; 75 (suppl. 1): 7–24.
87. Manuel sur la PCIME La prise en charge intégrée des maladies de l'enfant. Organization mondiale de la Santé, 2000
88. Integrated management of childhood illness. WHO. <https://www.who.int/teams/maternal-newborn-child-adolescent-health-and-ageing/child-health/integrated-management-of-childhood-illness>
89. Joseph F. Naimoli JF, Alexander K. Rowe, Aziza Lyaghfour, Rijimati Larbi, Lalla Aicha Lamrani. Effect of the Integrated Management of Childhood Illness strategy on health care quality in Morocco Effect of the Integrated Management of Childhood Illness strategy on health care quality in Morocco. *Int J Qual Health Care* 2006 Apr;18(2):134-44
90. Royaume du Maroc. Ministère de la Santé. Programme National d'Immunisation. Aspects pratiques de la vaccination Manuel de formation. Edition 2013
91. Ministère de la santé. Santé en chiffre http://www.sante.gov.ma/Publications/Etudes_enquete/Pages/default.aspx
92. Joinpoint Regression Program, Version 4.2.0.2 - June 2017. Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.

93. Gregorio B, José P, María J B, Pablo LC, Eladio JM, Luis de la Fuente. An example of the usefulness of joinpoint trend analysis for assessing changes in traffic safety policies. *Accid Anal Prev* 2015 Feb;75:292-7
94. Mansooreh F and Mohammad HE. Cancer Incidence and Trend Analysis in Shahroud, Iran, 2000 – 2010. *Iran J Cancer Prev.* 2013 Spring; 6(2): 85–94.
95. Ao L, Hang D, Xiao L, Yu L, Binglun L, Long C, and Yuantao H. Time trends of major cancers incidence and mortality in Guangzhou, China 2004–2015: A Joinpoint and Age–Period–Cohort Analysis. *Cancer Med.* 2021 Apr; 10(8): 2865–2876.
96. Susanne MD, Merete NJ, Lyng F, Annette E. Joinpoint regression analysis of suicides in Denmark during 1980-2015. *Dan Med J.* 2018 Apr;65(4):A5477.
97. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000 19:335-51 .
98. Linked Micromaps software. Geographic information systems and science for cancer control. National Cancer Institute.
99. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:299-309.
100. Robert B. Penfold, ; Fang Zhang. Use of Interrupted Time Series Analysis in Evaluating Health Care Quality Improvements. *J Pediatr.* Nov-Dec 2013;13(6 Suppl):S38-44
101. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 1998.
102. Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis; *J Epidemiol Community Health* 1999;53:235-8.
103. Mollendorf CV, Tempia S, Gottberg AV, Meiring S, Quan V, Feldman C, et al. Estimated severe pneumococcal disease cases and deaths before and after pneumococcal conjugate vaccine introduction in children younger than 5 years in R2RE Africa. *PLoS One* 2017;12: e0179905.
104. Noel G, Viudes G, Laporte R, and Minodier P. Evaluation of the impact of pneumococcal conjugate vaccine on pediatric community-acquired pneumonia using an emergency database system. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6:129-33.
105. Chang H, Bednarczyk RA, Becker ER, Hockenberry JM, Weiss PS, Orenstein WA, et al. Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996–2011. *Vaccine* 2016;34:486-94.

106. Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810–15.
107. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Jaffar S, Levine OS, Okoko JB, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1139-46.
108. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341-8.
109. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017 Feb; 46(1):348-55.
110. Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831-7.
111. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G, Levine OS, Okoko JB, Oluwalana C, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139-46.
112. Lucero MG, Nohynek H, Williams G, Tallo V, Simoes EAF, Lupisan S, et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(6):455-62.
113. Eskola J, Kilpi TM, Palmu AA, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-9
114. Kilpi TM, Ahman H, Jokinen J, Lankinen KS, Palmu AA, Savolainen H, et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer
115. Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceno R, et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(6):637-42.

116. Barrella Harboe Z, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Molbak K, Slotved H, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1066-73.
117. Soneji S, Metlay J. Mortality reductions for older adults differ by race/ethnicity and gender since the introduction of adult and pediatric pneumococcal vaccines. *Public Health Rep*. 2011;126(2):259-69. 317. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return on investment from childhood immunization in low- and middle-income countries, 2011-20. *Health Affairs*. 2016;35(2):199- 207.
118. Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med* 1987;82:15-9.
119. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333-40.
120. Berendt RF, Long GG, and Walker JS. Influenza alone and in sequence with pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* in the squirrel monkey. *J Infect Dis* 1975;132:689-93.
121. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 Suppl.):S87-S97.
122. Seki M, Yanagihara K, Higashiyama Y, Fukuda Y, Kaneko Y, Ohno H, et al. Immunokinetics in severe pneumonia due to influenza virus and bacteria coinfection in mice. *Eur Respir J* 2004;24:143-9.
123. United Nations. Sustainable Development Goals, www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/ [accessed 30 November 2017].

IX. Annexes

Evolution of acute lower respiratory infection in children aged < 5 years in Morocco from 2005 to 2014

Nada Bennani Mechita,¹ Rachid Razine,^{1,2} Majdouline Obtel,^{1,2} Abdelilah Elmamissi,³ Laila Lahlou,^{1,2} Imad Cherkaoui,⁴ Aziza Lyaghfour,⁵ Mustapha Mrabet¹ and Redouane Abouqal^{2,6}

¹Laboratory of Biostatistics, Clinical and Epidemiological Research, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat, Morocco (Correspondence to: N. Mechita: nadaben7@gmail.com). ²Laboratory of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat, Morocco. ³Directorate of Planning and Financial Resources, Ministry of Health, Rabat, Morocco. ⁴Directorate of Epidemiology and Disease Control, Ministry of Health, Rabat, Morocco. ⁵Directorate of Population, Ministry of Health, Rabat, Morocco. ⁶Medical Emergency Department, Ibn Sina University Hospital, Rabat, Morocco

Abstract

Background: Acute lower respiratory infection is a major cause of death in children aged < 5 years in Morocco. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was introduced to the Moroccan National Immunization Programme in 2010.

Aims: To investigate the trend in the incidence of acute lower respiratory infection in children aged < 5 years during 2005–2014 in Morocco.

Methods: Data on acute lower respiratory infection in children aged < 5 years were obtained from the data published annually by the Moroccan Ministry of Health. We used joinpoint regression analysis to estimate the trend in incidence of acute lower respiratory infection during the study period.

Results: The incidence of acute lower respiratory infection increased significantly between 2005 and 2011: by 3.08% annually in children aged < 5 years and by 3.24% annually in children aged 1 to < 5 years. However, the incidence was stable after 2011 as the observed trends were not significant, although the incidence decreased from 2011 to 2014 by 4.26% annually in children aged < 5 years, by 3.57% annually in children aged 1 to < 5 years and by 5.14% annually in urban areas.

Conclusions: Our results suggest a probable influence of the PCV on the trend in incidence of acute lower respiratory infection in Morocco.

Keywords: acute lower respiratory infection, pneumococcal conjugate vaccine, children, joinpoint regression, Morocco

Citation: Mechita N; Razine R; Obtel M; Elmamissi A; Lahlou L; Cherkaoui I; et al. Evolution of acute lower respiratory infection in children aged < 5 years in Morocco from 2005 to 2014. *East Mediterr Health J.* 2021;27(4):373–380. <https://doi.org/10.26719/emhj.20.122>

Received: 25/07/19; accepted: 07/04/20

Copyright © World Health Organization (WHO) 2021. Open Access. Some rights reserved. This work is available under the CC BY-NC-SA 3.0 IGO license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>)

Introduction

Acute lower respiratory infections (ALRIs), such as pneumonia and bronchiolitis, are the leading cause of morbidity and mortality in children aged < 5 years. According to recent estimates, every year about 120–156 million cases of ALRI occur globally, with ~1.4 million resulting in death. More than 95% of these deaths occur in low- and middle-income countries (1–3).

ALRI is caused by a number of infective agents, with *Streptococcus pneumoniae* being the most frequently identified bacterium and respiratory syncytial virus the most common virus (4). *S. pneumoniae* is responsible for a large proportion of the morbidity and mortality burden worldwide (1). It causes a wide range of diseases, from acute upper respiratory tract infections to severe invasive infections such as meningitis and severe pneumonia (1). The Institute for Health Metrics and Evaluation estimated that *pneumococcus* was responsible for 393 000 pneumonia deaths in children younger than 5 years in 2015 (2), and it is the leading cause of bacterial pneumonia, with an estimated 335 000 deaths in 2015 (3).

The pneumococcal conjugate vaccine (PCV) was introduced in the United States of America (USA) in 2000,

and covered the 7 pneumococcal serotypes circulating in the USA (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F). The National Vaccination Program with 7-valent PCV resulted in a marked decrease in the incidence of severe pneumonia and a reduction in hospital mortality from severe pneumonia (4). PCV has also reduced the incidence of pneumonia in unvaccinated populations by reducing colonization of the nasopharynx in vaccinated children (4), and through herd immunity (5,6). Other studies have also shown a reduction in invasive pneumococcal diseases after introduction of PCV (7,8).

In Morocco, ALRI is a major cause of death in children aged < 5 years (9). In view of the importance of these infections, Morocco set up a national programme in 1993 to control acute respiratory infections in children. In 1997, the Moroccan Ministry of Health began progressively implementing the World Health Organization's Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) strategy. The strategy promotes the use among health workers of evidence-based clinical guidelines in outpatient settings by using standardized clinical case definitions to identify and treat common causes of childhood death. In first-level health facilities, the clinical case definition of pneumonia, which is the main cause of ALRI, is based on

2 simple clinical endpoints: fast breathing and drawing in of the lower chest wall (10). The PCV was introduced in the Moroccan National Immunization Programme in 2010 (9); the 13-valent PCV was introduced in October 2010 and was replaced by 10-valent PCV in July 2012 (11,12). The vaccination consists of 3 injections: the first at 2 months, the second at 4 months and the third at 12 months. PCV coverage was 15% in 2010, 23% in 2011 and reached 70–80% from 2012 (data from the Moroccan Ministry of Health).

The aim of the present study was to investigate the trend in incidence of ALRI in children aged < 5 years between 2005 and 2014 in Morocco.

Methods

Study design and population

This study was conducted in Morocco, situated in the northwest of Africa. We considered the administrative division of Morocco into 16 regions (13), as the study concerned the period before the divisional change in 2015 (14). The estimated population of Morocco in 2014 was around 34 million (15), with a life expectancy at birth of 74.8 years (16). About 10% of the population was aged < 5 years (15). The fertility rate in 2014 was 2.21 births per woman (15).

We conducted a retrospective observational study using data provided by the national programme for controlling acute respiratory infections in children and published annually by the Moroccan Ministry of Health (16). The definition of ALRI was based only on clinical criteria. Cases were mainly reported from public hospitals and public health centres. Private health facilities do not participate much in the surveillance system. All levels of severity of ALRI were reported but unfortunately, we did not have data stratified by stage of severity.

Data on ALRI in children aged < 5 years from 2005 to 2014, as well as the target populations during these years, were collected from the data published annually by the Moroccan Ministry of Health (16). Data on the number of ALRI cases and the target population were collected by region, age group (< 1 year and 1 to < 5 years) and residence (urban and rural).

Statistical analysis

The trend in ALRI incidence was assessed by regression analysis using Joinpoint Regression Program, version 4.2.0.2. The incidence of ALRI was calculated as the number of reported cases divided by the target population by region according to age group (< 1 year or 1 to < 5 years) and residence (urban or rural). Multiple reports for the same child in the same year were removed by the data provider so that a case was counted only once.

The Joinpoint Regression Program is a statistical software package that computes and analyses nonlinear, piecewise trends of time series. The trend is computed in segments that are connected together at joinpoints. If there are no joinpoints, the trend is flat and displayed as a straight line. Joinpoint uses a Monte Carlo permutation

test to detect years when significant changes in rate trends occur (17). The joinpoint regression is different from other similar models, like piecewise regression, because it has the constraint of continuity at the change points, and the choice of the number of joinpoints and their locations is estimated within the model. A distinguishing characteristic of this model is that the minimum and maximum number of joinpoints allowed is arbitrarily set before the analysis, while the final number of joinpoints is not fixed *a priori* by the researcher, as in a classical piecewise regression model, but it is established on the basis of a statistical criterion.

The software calculates the annual percentage change (APC) and its 95% confidence interval (CI) for each trend segment. APC is 1 way to characterize trends in incidence rates over time. When the Log Transformation option on the Input File tab is $\ln(y) = xb$, then the output calculates the estimated APC. With this approach, the incidence rates are assumed to change at a constant percentage of the rate of the previous year (17). For example, if the APC is 1%, and the rate was 50 per 100 000 in 1990, the rate was $50 \times 1.01 = 50.5$ in 1991 and $50.5 \times 1.01 = 51.005$ in 1992. Rates that change at a constant percentage every year change linearly on a log scale. For this reason, to estimate the APC for a series of data, the following regression model is used (17):

$\log(R_y) = b_0 + b_1y$ where $\log(R_y)$ is the natural log of the rate in year y .

The APC from year y to year $y + 1 = \left[\frac{R_{y+1} - R_y}{R_y} \right] \times 100$

$$= \left\{ \frac{e^{b_0 + b_1(y+1)} - e^{b_0 + b_1y}}{e^{b_0 + b_1y}} \right\} \times 100$$

$$= (e^{b_1} - 1) \times 100$$

It is not always reasonable to expect that a single APC can accurately characterize the trend over an entire series of data. The joinpoint model uses statistical criteria to determine when and how often the APC changes. For incidence rates, it is fit using joined log-linear segments, so each segment can be characterized using an APC. For example, incidence rates may rise gradually (positive APC) for a period of several years, rise sharply for several years after that, and then drop gradually (negative APC) for the next several years. Finding the joinpoint model that best fits the data allows us to determine how long the APC remained constant and when it changed (17).

For any segment with slope β , the APC is $100\{\exp(\beta) - 1\}$. The $100(1 - \alpha)\%$ confidence limits are (17):

$$\text{Lower} = 100\{\exp(\beta - s^* t_{d-1}^{-1}(1 - \alpha/2)) - 1\}$$

$$\text{Upper} = 100\{\exp(\beta + s^* t_{d-1}^{-1}(1 - \alpha/2)) - 1\}$$

where d is the degrees of freedom and s is the standard error for the slope and $t_{d-1}^{-1}(q)$ is the q th quantile of a t distribution with d degrees of freedom. The P value for a 2-sided test for which the true APC is 0 is calculated based on a t distribution.

The analysis was performed for all children aged < 5 years, followed by a stratified analysis by age group,

residence area and region. We did not perform a sex-specific analysis or other specific analyses because the data published in the Ministry of Health report only included age group. The APCs before and after the joinpoint for the different regions were represented using the Linked Micromaps software.

Ethical approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat. All data are presented in aggregate form without any individual identification in the report of the Ministry of Health of Morocco, which is openly available on the Ministry of Health website (16).

Results

During 2005–2014, 2 338 282 cases of ALRI occurred in Morocco (Table 1). Most cases were children aged 1 to < 5 years (1 545 357, 66.1%) and occurred in urban areas (1 401 437, 60.0%).

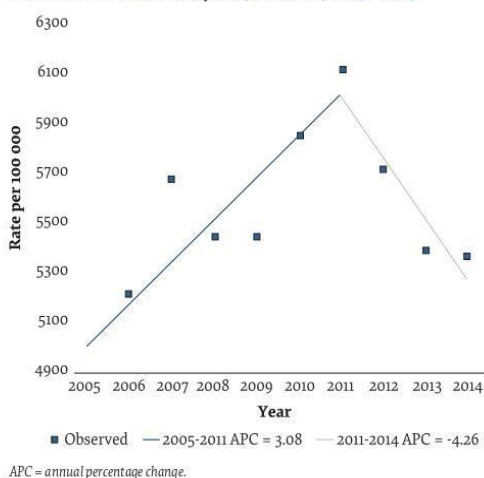
The incidence of ALRI increased significantly between 2005 and 2011: by 3.08% in children aged < 5 years (APC = 3.08, 95% CI: 0.7–5.6) (Figure 1), by 3.24% in children aged 1 to < 5 years (APC = 3.24, 95% CI: 0.6–6.0)

Table 1 Distribution of cases of ALRI in children in Morocco by age group, residence and region 2005–2014

Variable	No. (%)
ALRI in children aged < 5 years	2 338 282 (100.0)
Age group (years)	
0–1	792 925 (33.9)
1 to < 5	1 545 357 (66.1)
Residence	
Urban	1 401 437 (59.9)
Rural	936 845 (40.1)
Region	
Tanger-Tetouan	265 431 (11.4)
Gharb-Chrarda-Beni Hssen	131 207 (05.6)
Taza-Al Hoceima-Taounate	101 525 (04.3)
Oriental	128 073 (05.5)
Rabat-Sale-Zemmour-Zaer	266 172 (11.4)
Grand Casablanca	331 676 (14.2)
Fes-Boulemane	119 871 (05.1)
Chaouia-Ourdigha	118 893 (05.1)
Doukala-Abda	679 19 (02.9)
Marrakech-Tensifet-Al Haouz	304 806 (13.0)
Tadla-Azilal	906 94 (03.9)
Sous-Massa-Draa	213 929 (09.1)
Meknes-Tafilalet	141 039 (06.0)
Guelmim-Es Semara	359 50 (01.5)
Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra	145 53 (00.6)
Oued Ed Dahab-Lagouira	6 544 (00.3)

ALRI = acute lower respiratory infection.

Figure 1 Trend in the incidence of acute lower respiratory infections in children <5 years, Morocco, 2005–2014.



APC = annual percentage change.

and by 4.27% in urban areas (APC = 4.27, 95% CI: 1.3–7.6) (Figure 2A). However, the incidence was relatively stable after 2011 as the observed trends were not statistically significant, although the incidence decreased from 2011 to 2014 by 4.26% in children aged < 5 years (APC = -4.26, 95% CI: -10.9 to 2.8) (Figure 1), by 3.57% in children aged 1 to < 5 years (APC = -3.57, 95% CI: -10.7 to 4.1) and by 5.41% in urban areas (APC = -5.41, 95% CI: -13.6 to 3.3) (Figure 2A). The joinpoints corresponded to the year 2011 (95% CI: 2007–2012) for children aged < 5 years, children aged 1 to < 5 years and in urban areas (Table 2).

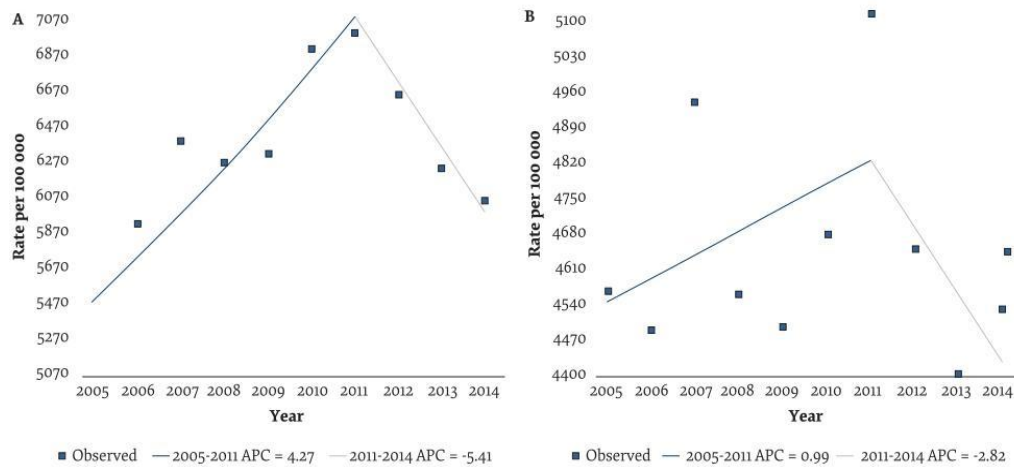
The incidence of ALRI increased from 2005 to 2011: by 2.17% in children aged < 1 year (APC = 2.17, 95% CI: -0.2 to 4.5) and by 0.99% in rural residence (APC = 0.99, 95% CI: -1.4 to 3.4) (Figure 2B) but these increases were not significant. The incidence decreased from 2011 to 2014: by 5.60% in children aged < 1 year (APC = -5.60, 95% CI: -11.7 to 1.0) and by 2.82% in rural residence (APC = -2.82, 95% CI: -9.3 to 4.3) (Figure 2B) but these decreases were also not significant. The joinpoints corresponded to the year 2011 (95% CI: 2007–2012) for children aged < 1 year and in rural residence (Table 2).

In 8 out of 16 regions, there was an increase in the incidence of ALRI before the joinpoint, a significant increase in 3 of them, and a decrease in the incidence after this joinpoint in 12 of 16 regions, a significant decrease in 1 of them (Figure 3, Table 2). The 95% CI of these 8 joinpoints included the period following PVC introduction (Table 2).

Discussion

Our results showed a break in the trend of increasing incidence of ALRI in children aged < 5 years in 2011 (1 year after introduction of the PCV in the national immunization programme in Morocco). The incidence increased significantly before the joinpoint (positive APC) and

Figure 2 Trend in the incidence of acute lower respiratory infections in children <5 years by residence, Morocco, 2005–2014: (A) urban residence, (B) rural residence



APC = annual percentage change.

decreased after the joinpoint (negative APC). This decrease could have been due to multiple factors such as a training programme for diagnosis of ALRI, or changes in health system practices. We hypothesize that this de-

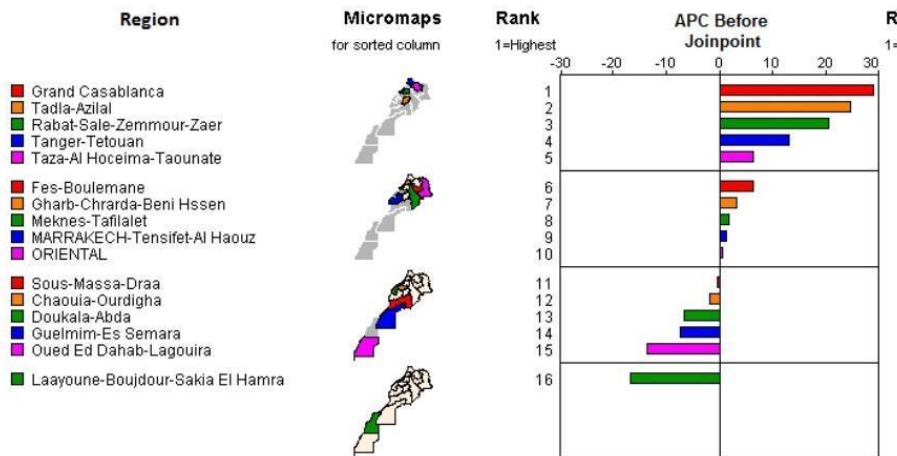
crease could also be explained by the introduction in 2010 of the PCV in the national immunization programme in Morocco. We observed a significant decreasing trend or stabilization in incidence of ALRI, in children aged 1 to <

Table 2 APC in acute lower respiratory infection before and after joinpoints by age, residence and region in Morocco, 2005–2014

Variable	APC before joinpoint	APC after joinpoint	Joinpoint	95% CI
Children aged <5 years	3.08 ^a	-4.26	2011	2007–2012
Age group (years)				
0–1	2.17	-5.60	2011	2009–2012
1 to < 5	3.24 ^a	-3.57	2011	2007–2012
Residence				
Urban	4.27 ^a	-5.41	2011	2007–2012
Rural	0.99	-2.82	2011	2007–2012
Region				
Tanger-Tetouan	13.20	-0.71	2007	2007–2012
Gharb-Chrarda-Beni Hssen	3.32	-4.45 ^a	2007	2007–2012
Taza-Al Hoceima-Taounate	6.39	-13.54	2012	2007–2012
Oriental	0.64	-4.02	2011	2007–2012
Rabat-Sale-Zemmour-Zaer	20.66 ^a	1.80 ^a	2007	2007–2008
Grand Casablanca	28.84 ^a	-1.15	2008	2007–2012
Fes-Boulemane	6.36 ^a	-13.53	2012	2008–2012
Chaouia-Ourdigha	-1.87	-10.96	2011	2007–2012
Doukala-Abda	-6.72	0.67	2009	2007–2012
Marrakech-Tensifet-Al Haouz	1.40	-1.73	2012	2007–2012
Tadla-Azilal	24.75	-3.20	2007	2007–2009
Sous-Massa-Draa	-0.39	-8.43	2011	2008–2012
Meknes-Tafilalet	1.86	-6.91	2011	2007–2012
Guelmim-Es Semara	-7.30 ^a	17.35	2011	2008–2012
Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra	-16.59 ^a	27.57 ^a	2010	2009–2012
Oued Ed Dahab-Lagouira	13.49 ^a	-6.59	2010	2007–2012

^aAnnual percentage change is statistically different from 0 at $\alpha = 0.05$.
APC = annual percentage change; CI = confidence interval.

Figure 3 Annual percentage change (APC) before and after joinpoints by region, Morocco, 2005–2014.



5 years, in urban areas, and in 3 of 16 regions, which were among the most populated. The 95% CI of joinpoints included the postvaccination period. This suggests efficacy of the PCV in preventing ALRI. The difference in trend was more evident in urban than rural areas and children aged 1 to < 5 years compared with < 1 year because the number of cases was more important in these 2 groups, so the power was sufficient to show a significant difference.

Several studies have highlighted the effect of introduction of PCV in reducing respiratory infections (18–21). Furthermore, randomized clinical trials have shown that PCV prevents pneumonia (22–24). However, efficacy estimates have varied according to the case definition of pneumonia. Vaccine efficacy against clinically diagnosed pneumonia was 6% for 7-valent PCV in the Northern California Kaiser Permanente trial (22) and 7% for a 9-valent PCV in a Gambian trial (23). A trial in South Africa also using a 9-valent PCV reported efficacy of 16% for pneumonia admissions (24). Vaccine efficacy estimates were consistently higher when radiological confirmation was included as part of the case definition – 18% in the Kaiser Permanente trial (22), 17% in the South African trial (24) and 37% in the Gambian trial (23).

There were some limitations to our study. (1) The decrease in incidence 1 year after PCV was introduced was not significant, except in Gharb-Chrarda-Beni Hssen. This could have been due to lower statistical power because of limited time (only 3 years) after the joinpoint. (2) The analytical method used was exploratory and did not take into account any other factors that may influence the trend in the incidence of ALRI; in particular, the level of regional implementation of the programme to control ALRI in children. Further analysis, including interrupted time series analysis with a multivariate approach, could be used to answer this question more thoroughly. (3) The surveillance system in Morocco is managed exclusively by the Ministry of Health and it is mostly based on

the public sector. While its representativeness could be questioned, the trends shown by the data collected are not biased because there was no change in the surveillance organization during the study period (4). Cases of ALRI are based on passive surveillance data and this may result in under-reporting. However, this bias would have a small effect on our results since under-reporting would persist over time (5). The definition of ALRI was based only on clinical criteria, we did not have information about the causative agents, and ALRI can be caused by bacteria and viruses other than *S. pneumoniae* (6). The calculated incidence was biased because cases counted in the numerator corresponded to those notified only in the public sector (7). We did not include a control group for assessing our results (8). In Guelmim-Essemara, Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra and Oued Ed Dahab-Lagouira, there was a significant decreasing trend in the incidence of ALRI before the joinpoint of PCV introduction and this was stable after the joinpoint, except for Laayoune-Boujdour-Sakia El Hamra. The CI of the joinpoint includes the postvaccination period. These southern regions are desert areas and are less populated. This observation may be also due to an increase in the number of reports following awareness campaigns or other factors favouring a rise in ALRI cases, especially a decline in breastfeeding in these regions.

In spite of these limitations, our study is important because it is the first national study in Morocco to assess the effect of PCV introduction on the trend in the incidence of ALRI, using national epidemiological surveillance data.

Conclusion

Our results suggest that PCV has influenced the trends in incidence of ALRI in Morocco. However, the analytical method used cannot provide strong evidence about this relationship and this hypothesis must be explored by further studies.

Acknowledgement

We are grateful to the Directorate of Planning and Financial Resources which helped to create the database.

Funding: None.

Competing interests: None declared.

Mesure de l'évolution de l'infection aiguë respiratoire basse chez l'enfant de moins de cinq ans au Maroc de 2005 à 2014

Résumé

Contexte: L'infection aiguë respiratoire basse constitue une cause majeure de décès chez les enfants de moins de cinq ans au Maroc. Le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (VPC 13) a été introduit dans le cadre du Programme de vaccination national du Maroc en 2010.

Objectifs: Mesurer l'évolution de l'incidence de l'infection aiguë respiratoire basse chez les enfants de moins de cinq ans durant la période comprise entre 2005 et 2014 au Maroc.

Méthodes: Des données sur l'infection aiguë respiratoire basse chez les enfants de moins de cinq ans ont été obtenues à partir des données publiées chaque année par le ministère de la Santé marocain. Nous avons recouru à l'analyse de régression joinpoint pour estimer la tendance de l'incidence de ce type d'infections pendant la période de l'étude.

Résultats: L'incidence de l'infection aiguë respiratoire basse a augmenté de manière significative entre 2005 et 2011 de 3,08 % par an chez les enfants de moins de cinq ans et de 3,24 % par an chez les enfants dont l'âge était compris entre un et moins de cinq ans. Cependant, l'incidence était stable après 2011, les tendances observées n'étant pas significatives, bien que l'incidence ait diminué de 4,26 % par an entre 2011 et 2014 chez les enfants de moins de cinq ans, de 3,57 % par an chez les enfants dont l'âge était compris entre un et moins de cinq ans et de 5,14 % par an dans les zones urbaines.

Conclusions: Nos résultats suggèrent une influence probable du VPC 13 sur l'évolution de l'incidence de l'infection aiguë respiratoire basse au Maroc.

تطور عدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات في المغرب في الفترة بين عامي 2005 و 2014

ندى بناني مخرتيا، رشيد رزين، مجدولين أوبتل، عبد الإله المريني، ليلي لخلوح، عماد شرقاوي، عزيزة لغفوري، مصطفى مرابط، رضوان أبو كال
الخلاصة:

الخلفية: تُعتبر عدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة أحد الأسباب الرئيسية للوفاة في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات في المغرب. وأدخل اللقاح المتقارن المضاد للمكونات الرئوية المكون من 13 عنصراً في البرنامج الوطني للتحصين في المغرب في عام 2010.

الأهداف: هدفت هذه الدراسة إلى تحري الاتجاه السائد في معدل الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات في الفترة 2005-2014 في المغرب.

طرق البحث: تم الحصول على بيانات عن الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات من البيانات التي نُشرها سنوياً وزارة الصحة المغربية. وقد استخدمنا تحليل انحدار النقط لتقدير الاتجاه السائد في معدل الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة خلال فترة الدراسة.

النتائج: ارتفع معدل الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة ارتفاعاً كبيراً في الفترة بين عامي 2005 و 2011: بنسبة 3.08٪ سنوياً في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات، وبنسبة 3.24٪ سنوياً في الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنة إلى أقل من 5 سنوات. وعلى الرغم من ذلك، كان معدل الإصابة ثابتاً بعد عام 2011، إذ أن الاتجاهات الملحوظة لم تكن ذات أهمية، على الرغم من زيادة معدلات الإصابة من عام 2011 إلى عام 2014 بنسبة 4.26٪ سنوياً في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن 5 سنوات، وبنسبة 3.75٪ سنوياً في الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين سنة إلى أقل من 5 سنوات، وبنسبة 5.14٪ سنوياً في المناطق الحضرية.

الاستنتاجات: تُشير نتائجنا إلى تأثير محتمل للقاح المتقارن المضاد للمكونات الرئوية على اتجاه معدل الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي السفلي الحادة في المغرب.

References

- Rose M, Zielen S. Impact of infant immunization programs with pneumococcal conjugate vaccine in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2009 Oct;8(10):1351–64. <http://dx.doi.org/10.1586/erv.09.78> PMID:19803758
- Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, 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 Jul;6(7):e744–57. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X) PMID:29903376
- Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, et al. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006–2014. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):618–28. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.187849> PMID:28867842
- Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio*. 2011 Jan 25;2(1):e00309-10. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00309-10> PMID:21264063
- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006 Apr 12;295(14):1668–74. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.14.1668> PMID:16609088
- Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;201(1):32–41. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jip353> PMID:19947881
- Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001–2006. *Eurosurveillance* 2008 Aug 28;13(35):27–39. <http://dx.doi.org/10.2807/ese.13.35.18962-en> PMID:18761883
- Afonso ET, Minamisava R, Bierrenbach AL, Cortez Escalante JJ, Alencar AP, Domingues CM, et al. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2013 Apr;19(4):589–97. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1904.121198>
- Guide du Programme National d'Immunsation [website]. Royaume du Maroc, Ministère de la Santé; 2018 (<http://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Pages/default.aspx>, accessed 3 September 2020) (in French).
- Prise en charge intégrée de l'enfant. [website]. Royaume du Maroc, Ministère de la santé; 2016 (<https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Pages/default.aspx>, accessed August 26 2020) (in French).
- Jroundi I, Mahraoui C, Benmessaoud R, Moraleda C, Muñoz Almagro C, Seffar M, et al. *Streptococcus pneumoniae* carriage among healthy and sick pediatric patients before the generalized implementation of the 13-valent pneumococcal vaccine in Morocco from 2010 to 2011. *J Infect Public Health*. 2017 Mar–Apr;10(2):165–70. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.02.012>
- Diawara I, Zerouali K, Elmdaghri N, Abid A. A case report of parapneumonic pleural effusion caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in a child immunized with 13-valent conjugate pneumococcal vaccine. *BMC Pediatr*. 2017 Apr 27;17(1):114. <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-017-0872-2> PMID:28449653
- Portail National des Collectivités Locales. Nouveau découpage territorial du Royaume [website] Royaume du Maroc, Ministère de l'Intérieur (<http://www.pncl.gov.ma/fr/News/Alaune/Pages/Nouveau-d%C3%A9coupage-r%C3%A9gional-du-Royaume.aspx>, accessed 3 September 2020) (in French).
- Portail National des Collectivités Locales. 29 juillet 2011: vers une nouvelle étape de développement de la décentralisation et de la régionalisation au Maroc [website]. Royaume du Maroc, Ministère de l'Intérieur; 2011 (<http://www.pncl.gov.ma/fr/Decentralisation/Pages/29-juillet-2011-vers-une-nouvelle-%C3%A9tape-de-d%C3%A9veloppement-de-la-d%C3%A9centralisation-et-de-la-r%C3%A9gionalisation-au-Maroc.aspx>, accessed 3 September 2020) (in French).
- Direction de la statistique. Recensement général de l'habitat et de la population 2014 [website]. Rabat: Haut Commissariat au Plan (https://rgph2014.hcp.ma/downloads/Resultats-RGPH-2014_t18649.html, accessed 26 August 2020) (in French)
- Santé en chiffre [website] Royaume du Maroc, Ministère de la santé. http://www.sante.gov.ma/Publications/Etudes_enquete/Pages/default.aspx, accessed 3 September 2020) (in French).
- Statistical notes [website]. National Cancer Institute. Division of Cancer Control and Population Sciences (<https://surveillance.cancer.gov/help/pointpoint/statistical-notes>, accessed 3 September 2020).
- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet*. 2007 Apr 7;369(9568):1179–86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60564-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60564-9) PMID:17416262
- Mollendorf CV, Tempia S, Gottberg AV, Meiring S, Quan V, Feldman C, et al. Estimated severe pneumococcal disease cases and deaths before and after pneumococcal conjugate vaccine introduction in children younger than 5 years in South Africa. *PLoS One* 2017 Jul 3;12(7):e0179905. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179905> PMID:28671978
- Noel G, Viudes G, Laporte R, and Minodier P. Evaluation of the impact of pneumococcal conjugate vaccine on pediatric community-acquired pneumonia using an emergency database system. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017 Jun;6(2):129–33. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw019>



Corrigendum to 'Decline in childhood respiratory-related mortality after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Morocco'



Nada Bennani Mechita^{a,b,e}, Majdouline Obtel^{a,b}, Abdelilah Elmarnissi^c, Laila Lahlou^{a,b}, Aziza Lyaghfour^d, Imad Cherkaoui^e, Mustapha Mrabet^{a,f}, Rachid Razine^{a,b}, Redouane Abouqal^{b,g}

^a Laboratory of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University in Rabat, Morocco

^b Laboratory of Biostatistics, Clinical and Epidemiological Research, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University in Rabat, Morocco

^c Directorate of Planning and Financial Resources, Ministry of Health, Rabat, Morocco

^d Directorate of Population, Ministry of Health, Rabat, Morocco

^e Directorate of Epidemiology and Disease Control, Ministry of Health, Rabat, Morocco

^f Department of Hygiene and Community Medicine, Military Instruction Hospital Mohamed V, Rabat, Morocco

^g Medical Emergency Department, Ibn Sina University Hospital, Rabat, Morocco

In the 5th Paragraph under 'Introduction' 1st line, instead of "13-valent PCV", we have mentioned it as "10-valent PCV".

The correct para should read as below

"The 13-valent PCV was introduced into the national immunization programme in 2010 [15] and was extended to the whole country in 2011. No study has been done so far to evaluate the effect of the introduction of the vaccine in Morocco on the incidence of acute lower respiratory infections and on childhood mortality."

In the 5th Paragraph under 'Discussion' 3rd line, instead of "PCV-13", we have mentioned it as "PCV-10".

The correct para should read as below

"Our study has some limitations. In particular, given that it was an observational study, we cannot prove that the reduction observed were caused by the introduction of PCV 13 and not by other factors, . . ."

The author regrets the misprint and would like to apologize for any inconvenience caused.

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.021>.

* Corresponding author at: Laboratory of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University in Rabat, Rabat, Morocco.
E-mail address: n.mechita@gmail.com (N.B. Mechita).

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.005>

1878-0341/© 2019 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. All rights reserved.

Implementing the WHO Global Initiative for Childhood Cancer in Morocco: Survival study for the six indexed childhood cancers

Nada Bennani Mechita¹ | Siham Cherkaoui² | Loubna Abousselham¹ |
 Sarra Benmiloud³ | Amina Kili⁴ | Maria El Kababri⁴ | Khadija Maani⁵ |
 Jamila El Houdzi⁶ | Noufissa Benajiba⁷ | Abdellah Madani² | Maria Bennani⁸ |
 Latefa Belakhel¹ | Eric Bouffet⁹ | Catherine Patte¹⁰ | Mhamed Harif¹¹ |
 Mohammed Youbi¹ | Laila Hessissen⁴

¹Directorate of Epidemiology and Disease Control, Rabat, Morocco

²Pediatric Hematology and Oncology Unit, 20 August Hospital Casablanca, Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology, Casablanca, Morocco

³Pediatric Hematology and Oncology Unit of Fès, Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology, Fès, Morocco

⁴Pediatric Hematology and Oncology Department of Rabat, Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology, Rabat, Morocco

⁵Pediatric Hematology and Oncology Unit at Abderrahim El Harouchi Hospital Casablanca, Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology, Casablanca, Morocco

⁶Pediatric Hematology and Oncology Department of Marrakech, Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology, Marrakech, Morocco

⁷Pediatric Hematology and Oncology Department of Oujda, Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology, Oujda, Morocco

⁸Lalla Salma Foundation - Cancer Prevention and Treatment, Rabat, Morocco

⁹The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

¹⁰Francophone African Group of Pediatric Oncology, Gustave Roussy Institut, Villejuif, France

¹¹University Hospital Center of Tangier, Tangier, Morocco

Correspondence

Nada Bennani Mechita, Directorate of Epidemiology and Disease Control, Rabat, Morocco.
 Email: nadaben7@gmail.com

Abstract

Background: In 2018, the World Health Organization (WHO) launched the Global Initiative for Childhood Cancer (GICC). The goal is to achieve a global survival rate of at least 60% for all children with cancer by 2030. Morocco was designated as a pilot country for this initiative.

Procedure: This retrospective study included a cohort of children aged 0–15 years, with one of the six indexed cancers (acute lymphoblastic leukemia [ALL], Burkitt lymphoma [BL], Hodgkin lymphoma, retinoblastoma [RB], Wilms tumor or nephroblastoma, low-grade glioma), diagnosed between January 1, 2017 and December 31, 2019 at the six Moroccan Pediatric Hematology and Oncology units. Patients were followed-up until August 31, 2020. The Kaplan–Meier method was used to estimate survival rates, the log-rank test for comparing survival curves, and the Cox model for identifying prognostic factors.

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; BL, Burkitt lymphoma; CHI, Compulsory Health Insurance; EFS, event-free survival; GICC, Global Initiative for Childhood Cancer; HL, Hodgkin lymphoma; LGG, low-grade gliomas; MOH, Ministry of Health; OS, overall survival; PHO, pediatric hematology and oncology; RB, retinoblastoma; SMHOP, Moroccan Society of Pediatric Oncology; WHO, World Health Organization; WT, Wilms tumor.

Results: Data on 878 patients were included in the study. The most frequently reported cancer type was ALL ($n = 383$, 43.6%), followed by Wilms tumor ($n = 139$, 15.8%) and BL ($n = 133$, 15%). Most patients were less than 5 years of age ($n = 446$, 50.9%) and the male/female ratio was 1.46. The 1, 2, and 3-year overall survival rates were 80.1%, 73.6%, and 68.2%, respectively. In a multivariable Cox regression model, care center, cancer type, age group, and distance to the care center were statistically significantly associated to survival. Patients aged 10 years and older and patients living more than 100 km from the care center were more likely to die (respectively, $HR = 1.39$, $p = .045$ and $HR = 1.44$, $p = .010$).

Conclusion: The reported results represent the baseline for measuring the impact of GICC implementation in Morocco.

KEYWORDS

childhood cancer, survival, WHO initiative

1 | INTRODUCTION

With a better control of communicable diseases, cancer is becoming a leading cause of death in children and teenagers worldwide, including in low- and middle-income countries. Each year cancer is affecting globally approximately 400,000 children between the ages of 0 and 19.¹ Childhood cancers (or pediatric cancers) encompass a range of tumor types that are significantly different from that observed in the adult population. The most common pediatric cancers are leukemias, brain cancers, lymphomas, and solid tumors such as neuroblastoma and Wilms tumor (WT).² The 5-year survival rate of childhood cancer in high-income countries is nowadays over 80%. However, in many low- and middle-income countries, this figure is only around 20%–30%.³ This survival gap is mainly due to a lack of diagnosis, late or erroneous diagnosis, difficulties in accessing care, treatment abandonment, treatment toxicity, and a higher relapse rates.⁴

In 2018, the World Health Organization (WHO), together with key partners that included St Jude Global and the International Society of Pediatric Oncology, launched the Global Initiative for Childhood Cancer (GICC) to provide leadership and technical assistance to governments to support them in building and sustaining high-quality childhood cancer programs.⁴ The GICC objective is to achieve at least 60% survival for all children with cancer and to reduce suffering globally by 2030. Six common index cancers were identified for initial focus within the GICC:

- Acute lymphoblastic leukemia (ALL)
- Burkitt lymphoma (BL)
- Hodgkin lymphoma (HL)
- Retinoblastoma (RB)
- WT
- Low-grade gliomas (LGG)

In October 2019, Morocco was selected as a focus country for the GICC implementation. However, the lack of accurate data regarding

the epidemiology and survival of childhood cancer was the first obstacle faced in the implementation of the GICC program.

According to data from the Rabat cancer registry, the number of childhood cancers from 0 to 14 years old, represented 1.7% of all cancer cases, with an annual incidence of 12.1 per 100,000 children.⁵ Data from the Grand Casablanca Cancer Registry reported that childhood cancers accounted for 3% of all cancers with an incidence of 12.7 per 100,000 children.⁶ However, only few data on survival rates are available at the national level. A study carried out at the Pediatric Hematology and Oncology Service (SHOP) of the Rabat University Hospital between January 2012 and December 2014 showed a 5-year overall survival (OS) rate of 63%. The main cause of treatment failure was toxic death.⁷ The lack of complete national epidemiology and survival data meant the absence of baseline information on the burden and outcome of childhood cancer in Morocco. Consequently, the Moroccan Society of Pediatric Oncology (SMHOP) in collaboration with the Ministry of Health (MOH) conducted a survival study during the summer of 2020.

The objective of this study was to estimate the survival rates for the six WHO index cancers treated at the Moroccan pediatric hematology and oncology (PHO) centers between 2017 and 2019. The aim of this study was to provide a baseline survival data, a key input to design the Moroccan Pediatric Oncology 2021–2030 Cancer Plan in concordance with the GICC recommendations.

2 | METHODS

2.1 | Study setting

Morocco is a North African country with a population of 33,848,242 people. It is considered a middle-income country and ranks 114th out of 169 countries in the Human Development Index. Morocco's per capita GDP is \$2769, with \$202 per person spent on healthcare. There are approximately six physicians and 7.8 nurses per 10,000 people.

Mortality for children 5 years of age or under is 40/1000 and life expectancy at birth is 71.8 years.⁸ There are six principal units of pediatric oncology; two of them are in Casablanca, one in Rabat, one in Marrakech, one in Fes, and one in Oujda.

The incidence of cancer in patients under 15 years of age in Morocco is estimated to be 1000 new cases per year. Most pediatric cancer patients are managed by public hospitals. Thus, they are highly influenced by the Moroccan public health system, which is now considering cancer management a priority.⁹

Regarding health insurance coverage in Morocco, two basic medical coverage plans were created in 2002: the Basic Compulsory Health Insurance (CHI) and the Medical Assistance Plan (RAMED). CHI is based on the principles and techniques of social insurance benefiting employed and retired people. RAMED is based on the principles of social assistance and national solidarity with impoverished people.¹⁰

2.2 | Study population

This study retrospectively included a cohort of children aged 0–15 years, diagnosed with one of the six WHO priority diseases between January 1, 2017 and December 31, 2019 within the six Moroccan PHO units:

- Pediatric Hematology and Oncology Department of Rabat
- Pediatric Hematology and Oncology Unit at 2O August Hospital, Casablanca
- Pediatric Hematology and Oncology Unit at Abderrahim El Harouchi Hospital, Casablanca
- Pediatric Hematology and Oncology Unit of Fès
- Pediatric Hematology and Oncology Department of Marrakech
- Pediatric Hematology and Oncology Department of Oujda

The six PHO units were referenced as Care Center No. 1 to 6. Patients were monitored with active follow-up until August 31, 2020.

Children followed for other cancers, children aged more than 15 years, and duplicated patients were excluded from the study.

2.3 | Data collection and eligibility criteria

Data were extracted from patients' medical records, according to a standardized questionnaire for the six priority cancers. Data managers were recruited and trained for this purpose. A data collection paper form was created and used to collect data from the patients' records.

Childhood cancers were categorized according to the International Classification of Childhood Cancer, Third Edition (ICCC-3).¹¹

Data variables included age, gender, place of residence, cancer type/subtype, date and type of event, survival status, and date of last contact. Vital status data were collected from parents via phone calls.

Data collection and entry were carried out by data managers at each PHO unit. The start date of the study was defined as the date of histo-

logical or radiological diagnosis of the tumor. The end point was set as August 31, 2020.

Data quality checks were maintained by the Moroccan MOH's Epidemiology and Disease Control Department through continual monitoring and validation.

2.4 | Statistical analysis

Initially a descriptive analysis was performed, in which the quantitative variables were represented by mean and standard deviation or median and interquartile range, while the qualitative variables were represented by headcount and percentage. We considered as events deaths, disease progression, relapse, and treatment abandonment. Abandonment was defined as missing treatment for a prolonged, consecutive period to an extent that impacts ability for cure or disease control (defined as a duration of 4 weeks in pediatric oncology).¹² Second malignant neoplasms were not considered as an event, because during the drafting of the protocol, discussions between teams did not identify any second malignant neoplasm in the follow-up of patients in the respective units. A survival analysis was performed considering the OS, abandonment-sensitive event-free survival (EFS), with abandonment considered as an event and EFS analysis in which abandonment was not considered as event. The Kaplan–Meier method was used to estimate survival rates, the log-rank test for comparing survival curves between different classes, and the Cox regression model for identifying prognostic factors. A trend was defined as statistically significant at $p < .05$. Jamovi software was used for data analysis.

2.5 | Ethical considerations

Ethical aspects were taken into consideration. The protocol was submitted to and approved by the ethics committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat.

3 | RESULTS

3.1 | Patients characteristics

We analyzed data from 899 patients followed at the six Moroccan pediatric oncology centers. After the exclusion of 21 patients, 878 patients were included in the analysis. Three hundred two patients were diagnosed in 2017, 295 in 2018, and 281 in 2019. A majority of cases were treated in Care Center 1 ($n = 270$, 30.8%) and Care Center 2 ($n = 217$, 24.7%). The cases analyzed (index cancers) represented approximately 32% for all cancer cases treated in the six units during the 3-year period (Table 1).

The most frequently reported cancer type was ALL ($n = 383$, 43.6%), followed by WT ($n = 139$, 15.8%) and BL ($n = 133$, 15%). Half of the patients were less than 5 years old ($n = 446$, 50.9%), 20% were aged above 10 years ($n = 175$) and the male/female ratio was 1.46 (Table 1).

TABLE 1 Patient characteristics

Characteristics	N (%)
Age (years) (n = 876)	
<5	446 (50.9)
5–10	255 (29.1)
≥10	175 (20.0)
Sex (n = 878)	
Male	522 (59.5)
Female	356 (40.5)
Medical coverage (n = 873)	
CHI	212 (24.3)
RAMED	615 (70.4)
None	46 (05.3)
Distance from care center (km) (n = 877)	
<100	449 (51.2)
≥100	428 (48.8)
Year of diagnosis (n = 878)	
2017	302 (34.4)
2018	295 (33.6)
2019	281 (32.0)
PO center (n = 878)	
Center no. 1	270 (30.8)
Center no. 2	217 (24.7)
Center no. 3	66 (07.5)
Center no. 4	169 (19.2)
Center no. 5	102 (11.6)
Center no. 6	54 (06.2)
Cancer type (n = 878)	
ALL	383 (43.6)
Burkitt lymphoma	133 (15.1)
Hodgkin lymphoma	99 (11.3)
Retinoblastoma	106 (12.1)
Wilms tumor	139 (15.8)
Low-grade glioma	18 (2.1)
Events (n = 878)	
Death ^a	124 (14.2)
Abandonment	39 (04.4)
Relapse	72 (08.2)
Progression	35 (04.4)

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; CHI, compulsory health insurance.

^aDeath as first event.

Most patients were managed under RAMED medical coverage (n = 615, 70.4%). Four hundred forty-nine patients (51.2%) were living less than 100 km from the care center (Table 1).

At the most recent follow-up of the patients, 219 had died (24.9%), 39 abandoned treatment (4.4%), and 620 (70.6%) were alive at a

TABLE 2 Survival rates of children included in the study

Characteristics	1-year survival (%)	2-year survival (%)	3-year survival (%)	p
Overall survival	80.1	73.6	68.2	
Abandonment-sensitive event-free survival^a	73.3	66.9	62.3	
Event-free survival^b	76.4	70.3	66.3	
Age (years)^c				.004
<10	81.7	76.3	71.5	
≥10	74.1	63.5	54.3	
Sex				.225
Male	78.7	72.1	66.3	
Female	82.2	75.3	70.6	
Distance from care center (km)				.107
<100	80.9	75.6	73.0	
≥100	79.5	71.4	62.7	
PO center				.110
Center no. 1	85.5	80.1	76.1	
Center no. 2	79.5	67.6	67.6	
Center no. 3	75.4	75.4	67.8	
Center no. 4	77.1	71.8	65.3	
Center no. 5	72.4	68.2	61.3	
Center no. 6	82.6	76.8	68.0	
Cancer type				<.001
ALL	79.7	70.0	61.5	
Burkitt lymphoma	58.6	58.6	53.7	
Hodgkin lymphoma	90.5	85.6	85.4	
Retinoblastoma	91.2	88.8	88.8	
Wilms tumor	86.7	82.9	81.2	
Low-grade glioma	73.5	73.5	73.5	

Abbreviation: ALL, acute lymphoblastic leukemia.

^aAbandonment-sensitive event-free survival including abandonment as an event.

^bEvent-free survival not including abandonment as an event.

^cSurvival rates by age, sex, distance from care center, PO center, and cancer type are overall survival.

median follow-up of 20.4 months (interquartile range: 11.5–29.5). Among the 219 deaths, 124 occurred during the first-line treatment (toxic death), with more than 70% toxic deaths occurring in ALL (n = 61, 49.2%) and BL (n = 33, 26.6%). Relapse was reported in 72 cases (8.2%) and progression in 35 (4.4%) (Table 1).

3.2 | Survival analysis

The 1-year OS was 80%, 2-year OS was 73.6%, and 3-year OS 68.2%. The abandonment-sensitive EFS was 73.3% at 1 year, 66.9% at 2 years, and 62.3% at 3 years, and the EFS not including abandonment was 76.4% at 1 year, 70.3% at 2 years, and 66.3 at 3 years (Table 2, Figure 1).

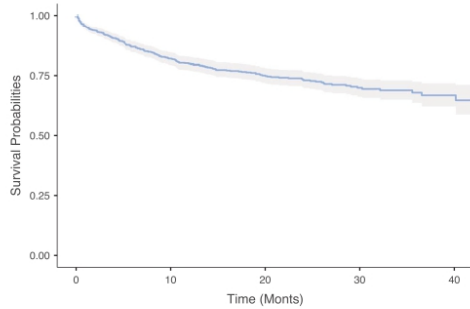


FIGURE 1 Overall survival curve for children with cancer aged <15 years

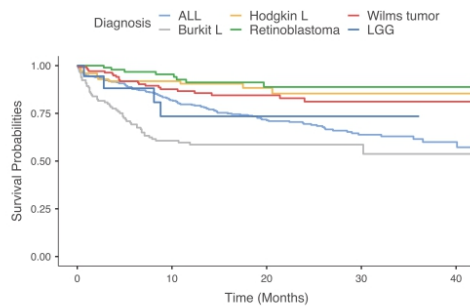


FIGURE 2 Overall survival curves for children with cancer aged <15 years, by cancer type

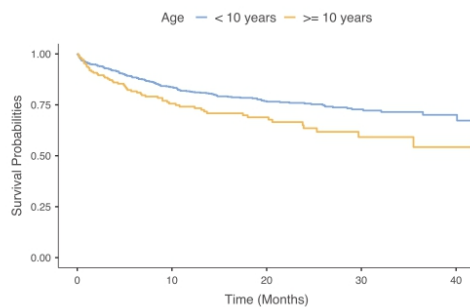


FIGURE 3 Overall survival curves for children with cancer aged <15 years, by age group

RB and HL had better survival rates than other types of cancer (respectively, 88.8% and 85.4% 3-year OS, $p < .001$) (Table 2, Figure 2). Children aged under 10 years had better survival rates (71.5% 3-year OS) compared to children aged above 10 years ($p = .004$) (Table 2, Figure 3).

In multivariable Cox regression model, care center, cancer type, age group, and distance to the care center were statistically significantly

associated to OS. Patients aged below 10 years and patients living less than 100 km from the care center were more likely to die (respectively, HR = 1.39, $p = .045$ and HR = 1.44, $p = .010$) (Table 3).

4 | DISCUSSION

In October 2019, Morocco was selected as a pilot country with a commitment to implement the GICC program as well as a pediatric cancer plan in 2020. A major obstacle was the lack of national data on childhood cancer incidence and survival. It was therefore decided, as a first step, to retrospectively collect national survival data focusing on the six index cancers. The implementation of this data collection process proved challenging as the majority of the centers did not have a structured archive system and, in addition, five of the six centers did not have data managers.

A data management program is essential to identify the most important areas that require improvement and to assess the impact of specific interventions on outcomes and quality of care. It is reported that quality improvement depends on a rigorous measurement of treatment results, complications, and obstacles to deliver optimal protocol-based care.¹³

Morocco, like many other LMICs, lacks functional data management systems. Furthermore, it is not possible to hire a data manager as this position is not included in the list of positions recognized by the hospital administration. To circumvent this hurdle, data managers were recruited for the duration of the study by the SMHOP with the support of an unrestricted grant from the Sanofi Espoir Foundation.

A total of 878 patients were identified in the six selected centers, representing approximately 30% of all the childhood cancer cases treated per year in each center. This is less than expected as the six WHO priority diseases are estimated to represent about 50% of the recruited cases. In the report from the PO of Rabat, hematological malignancies (acute leukemia and lymphomas) accounted for 45% of cases and renal tumors 10.3%.⁷ In this study, LGG are underrepresented (2%) because pediatric brain tumors are mainly managed by neurosurgeons and thus underreported in PO series. The number of cancers reported in this study is probably underestimated; some children are treated in private sector or abroad, some may have been treated in adult units, some were not referred to our units. As a result, the data collected may not represent an accurate estimate of childhood cancer in Morocco. This finding again highlights the lack of adequate information systems and the insufficient access to quality data. This problem being known, WHO included in the "GICC CURE All" package the evaluation and monitoring, with robust information systems and research to ensure effective implementation, quality assurance, and ongoing improvement in outcomes.¹⁴

At the national level, setting up a childhood cancer registry was regarded as a priority. This will be implemented incrementally, starting with hospital registries to eventually become a national registry to allow the inclusion of patients treated in all public and private facilities.

Despite these limitations, the analysis of the information collected has provided crucial baseline data for the development of the national

TABLE 3 Univariate and multivariable Cox regression model

Characteristics	Univariate analysis		Multivariable analysis	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Age (years)^a		.004		.045
<10	1.00		1.00	
≥10	1.57 [1.15–2.14]		1.39 [1.01–1.92]	
Sex		.281		.990
Male	1.00		1.00	
Female	0.86 [0.65–1.13]		1.01 [0.75–1.34]	
Distance from care center (km)		.108		.010
<100	1.00		1.00	
≥100	1.25 [0.95–1.64]		1.44 [1.09–1.91]	
PO center		.118		.003
Center no. 1	1.00	.051	1.00	.001
Center no. 2	1.46 [0.99–2.13]	.112	1.95 [1.33–2.88]	.271
Center no. 3	1.53 [0.90–2.56]	.067	1.35 [0.79–2.30]	.036
Center no. 4	1.46 [0.97–2.18]	.006	1.56 [1.03–2.37]	<.001
Center no. 5	1.93 [1.20–3.11]	.401	2.50 [1.54–4.05]	.250
Center no. 6	1.30 [0.71–2.39]		1.44 [0.77–2.68]	
Cancer type		<.001		<.001
ALL	1.00	.001	1.00	.001
Burkitt lymphoma	1.75 [1.26–2.43]	.003	1.79 [1.27–2.53]	.001
Hodgkin lymphoma	0.39 [0.21–0.73]	.001	0.35 [0.19–0.65]	<.001
Retinoblastoma	0.28 [0.14–0.58]	.007	0.25 [0.12–0.52]	.004
Wilms tumor	0.52 [0.33–0.84]	.830	0.50 [0.31–0.80]	.718
Low-grade glioma	0.90 [0.33–2.43]		0.83 [0.32–2.56]	

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; CI, confidence interval.

^aCox regression model is considering the overall survival.

plan by identifying a starting point for an improvement process. The 3-year OS of 68% reported is similar to the one reported in the Rabat survival study⁵ but higher than the 30% postulated survival rate in Morocco reported in 2008 by Ribeiro et al.¹⁵

The 3-year EFS rate was 62%, with treatment-related mortality as the most frequent event. Overtreatment in LMICs carries with it an increased risk of treatment-related mortality, defined as death from complications of treatment, as opposed to the disease itself. Finding the balance point is key to optimizing therapy and curing the maximum number of children possible. This ideal balance point depends on the malignancy in question, as well as a particular center's ability to provide supportive care to prevent and manage treatment complications.¹⁶ Therefore, reducing treatment-related mortality is an important objective to improve the OS of children within Morocco. Improvement in supportive care modalities, including better training and preventive measures, allows a safer use of more intensive and more effective therapies.

During the recent years, the Moroccan Society of Pediatric Hematology-Oncology has decided to use adapted protocol regimens and improve in parallel to focus on quality supportive care, patient

support, and data collection. The adapted treatment regimens were national protocols developed by the SMHOP, the GFAOP (Francophone African Group of Pediatric Oncology) collaborative protocols or international protocols adapted in partnership with St Jude experts (Table 4) or SIOF.

In the present study, OS rates were significantly lower in ALL (61%) and BL (53%) than those reported for WT, RB, and LGG. The survival results for ALL and BL are even lower than those reported in previous studies. As part of the GICC implementation process in Morocco, a more detailed study will be launched shortly to detail the causes of failure and identify corrective actions. Early mortality is certainly one of the major factors, but recent shortage of essential drugs may have been responsible for some treatment failures. Abandonment rate was low, which is concordant with previous reports from the SMHOP about successful strategies to reduce treatment abandonment in HL.¹⁸ The awareness campaigns on cancer conducted by the Lalla Salma Foundation Cancer Prevention and Treatment have probably contributed to the reduction of treatment abandonment.²³

In a multivariable analysis, a distance of more than 100 km from the care center and cancer care center appears to be a negative progn-

21. Moreira C, Nachef MN, Ziamati S, et al. Treatment of nephroblastoma in Africa: results of the first French African Pediatric Oncology Group (GFAOP) study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(1):37-42.
22. Isfaoun Z, Kili A, Elkababri M, et al. Low-grade gliomas in Morocco. Abstract SIOP 2016 P-0181.
23. Prévention et traitement des cancers. Lalla Salma Foundation. https://www.contrelecancer.ma/fr/prevention_sensibilisation. Accessed June 21, 2021.
24. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA*. 2004;291:2471-2475.

How to cite this article: Mechita NB, Cherkaoui S, Abousselham L, et al. Implementing the WHO Global Initiative for Childhood Cancer in Morocco: Survival study for the six indexed childhood cancers. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69:e29788. <https://doi.org/10.1002/pbc.29788>

TABLE 4 Protocols used by the Moroccan Pediatric Oncology teams

Cancer type	Protocol	Institution	Reference
ALL	Marall O6	SMHOP	17
Burkitt lymphoma	MAT-II protocol	GFAOP	18
Hodgkin lymphoma	MDH-Ma 04	SMHOP/SJCRH	19
Retinoblastoma	RB-Ma	SMHOP	20
Wilms tumor	GFA nephro	GFAOP	21
Low-grade glioma	SIOP LGG/SIOP-adapted treatment regimen	SIOP	22

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukemia; GFAOP, Francophone African Group of Pediatric Oncology; SMHOP, Moroccan Society of Pediatric Oncology.

sis factor. Distance from centers as a prognosis factor emphasizes the need for an active locally funded family support system, as reported in the Recife experience.²⁴

The difference in survival rates between care centers is probably due to the fact that older or larger centers are more experienced, in addition to the fact that insufficient efforts have been developed to harmonize the standard of care between Moroccan centers. Considering these findings, the next national plan for childhood cancer will include an audit and, subsequently, an upgrade of the standards of care in all centers.

In conclusion, this is the first study providing an overview of survival rates for the six WHO-indexed diseases in all Moroccan PHO units. The reported results represent the baseline for measuring the impact of GICC implementation in the country and highlight priorities such as an urgent need to set up national cancer registries, including for pediatric cancers.

CONFLICT OF INTEREST

All authors declare that they have no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy restrictions.

REFERENCES

- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719–731.
- Gupta S, Howard SC, Hunger SP, et al. Treating childhood cancer in low- and middle-income countries. In: *Disease Control Priorities*. 3rd ed. DCP-3; 2015. <http://dcp-3.org/chapter/900/treating-childhood-cancers-low-and-middle-income-countries>. Accessed January 2021.
- Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019;363(6432):1182–1186. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>
- WHO Global Initiative for Childhood Cancer: an overview. World Health Organization; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true. Accessed January 2021.
- Cancer registry of Rabat. *Cancer Incidence Rate in Rabat 2009–2021*. Cancer Registry of Rabat.
- Prévention et traitement des cancers. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca pour la période 2008–2012. Lalla Salma Foundation.
- Dahb I, Elkababri M, Kili L, et al. Childhood cancer survival in Morocco: report from the Pediatric Oncology Unit of Rabat. *Pediatr Blood Cancer*. <https://www.tephinet.org>. Accessed December 4, 2021.
- Human Development Report. HCP. <https://www.hcp.ma>. Accessed January 15, 2020.
- Hessissen L, Madani A. Pediatric oncology in Morocco: achievements and challenges. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(1):S21–S22.
- Royaume du Maroc. Régime d'assistance médicale. <https://www.ramed.ma>. Accessed December 4, 2021.
- Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, et al. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457–1467.
- Weaver M, Howard S, Lam C. Defining and distinguishing treatment abandonment in patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(4):252–256.
- Ayoub L, Fu L, Pena A, et al. Implementation of a data management program in a pediatric cancer unit in a low income country. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:23–27.
- CureAll framework: WHO Global Initiative for Childhood Cancer. WHO. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/cureall-framework-who-global-initiative-for-childhood-cancer-pamphlet.pdf?sfvrsn=6e9c5b1b_8. Accessed May 4, 2021.
- Ribeiro RC, Steliarova-Foucher E, Magrath I, et al. Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. *Lancet Oncol*. 2008;9:721–729.
- Gupta S, Howard SC, Hunger SP, et al. Treating childhood cancer in low- and middle-income countries. In: *Cancer: Disease Control Priorities*. 3rd ed. Vol 3.
- Khattab M, Elkababri M, Kili A, Hessissen L, Elkhorrassani M, Athale U. Standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Morocco: experience of 170 cases treated in a single center. Abstract P-031 SIOP 2014. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/psc.25715>
- El Kababri M, Cherkaoui S, Hessissen L, et al. Childhood Burkitt lymphoma in North Africa: the MATII study of the French-African Pediatric Oncology Group (G.F.A.O.P.). Abstract O-044 SIOP 2015. *Pediatr Blood Cancer*. <https://doi.org/10.1002/psc.25314>
- Hessissen L, Khtar R, Madani A, et al. Improving the prognosis of pediatric Hodgkin lymphoma in developing countries: a Moroccan Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1464–1469.
- El Kettani A, Aderdour S, Daghoug J, et al. Retinoblastoma: preliminary results of national treatment protocol at Casablanca University Medical Center. *J Fr Ophtalmol*. 2014;37(2):115–124.

RESEARCH ARTICLE

Trend analysis of leprosy in Morocco between 2000 and 2017: Evidence on the single dose rifampicin chemoprophylaxis

Ibtissam Khoudri^{1*}, Zainab Elyoussfi¹, Yassine Mourchid¹, Mohammed Youbi¹, Nada Bennani Mechita², Redouane Abouqal³, Abderrahmane Maaroufi¹

1 Directorate of Epidemiology and Diseases Control, Ministry of Health, Rabat, Morocco, **2** Laboratory of Biostatistics Clinical Research and Epidemiology, Faculty of Medicine and Pharmacy-Mohamed V University, Rabat, Morocco, **3** Laboratory of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy-Mohamed V University, Rabat, Morocco

© These authors contributed equally to this work.

* ibtissamkhoudri@gmail.com



Abstract

OPEN ACCESS

Citation: Khoudri I, Elyoussfi Z, Mourchid Y, Youbi M, Bennani Mechita N, Abouqal R, et al. (2018) Trend analysis of leprosy in Morocco between 2000 and 2017: Evidence on the single dose rifampicin chemoprophylaxis. *PLoS Negl Trop Dis* 12(12): e0006910. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006910>

Editor: Pamela L. C. Small, University of Tennessee, UNITED STATES

Received: July 13, 2018

Accepted: October 9, 2018

Published: December 20, 2018

Copyright: © 2018 Khoudri et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are available from the national leprosy control program, Directorate of epidemiology and disease control, Ministry of Health Morocco (www.sante.gov.ma). Data related to the study are not publicly available in order to protect patient and contacts privacy. Contact email: delmdirection@gmail.com

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Background

Morocco has achieved the goal of leprosy elimination as a public health problem several years ago (less than 1 case/ 10 000 habitant). The aim of this study was to analyze trends of leprosy detection during the last 17 years taking into consideration the implementation of single dose rifampicin chemoprophylaxis (SDRC) started in 2012.

Methodology

Time series of leprosy cases detected at national level between 2000 and 2017. Variable collected for each year were leprosy per 100000 H, age category, gender, origin, regions, grade of disabilities and clinical forms. The detection time series was assessed by Joinpoint Regression Analysis. Annual percentage changes (APCs) were estimated to identify the years (joinpoint) when significant changes occurred in the trend. We therefore examined trends in leprosy detection according to epidemiological variables.

Findings

Joinpoint regression showed a reduction in the detection rate between 2000 and 2017. The APC for the period 2012–2017 (-16.83, 95% CI: -29.2 to -2.3, $p < 0.05$) was more pronounced than that of the previous period 2000–2012 (-4.68, 95% CI: -7.3 to -2.0, $p < 0.05$); with a significant break in the same joinpoint year SDRC implementation. In stratified analysis, case detection decreased, but not significantly, after the joinpoint years in men, children, multi-bacillary cases, grade 0–1 disabilities, rural and urban cases and in ten regions.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

Leprosy detection was declining over years with a significant reduction by 16% per year from 2012 to 2017. SDRC may reduce leprosy detection over the years following its administration.

Author summary

After the introduction of effective therapy for leprosy by the world health organization in early eighties, there has been a marked reduction in new case detection all over the world. Despite the decline in case detection of leprosy, incidence reduction to zero and suppression of infection source is still not possible. Addressed strategies to high-risk groups—contacts of leprosy cases— may be effective to eliminate the disease at global level. Chemoprophylaxis in contacts may lower the incidence of leprosy in contacts of patients diagnosed with leprosy. In Morocco, chemoprophylaxis was introduced at national level in 2012. Morocco has achieved the goal of leprosy elimination as a public health problem in 1991 and the declining trend of leprosy detection is observed years after years. However, no study has been conducted in the country to analyze whether the declining trend of leprosy can be related or not to chemoprophylaxis in contact. This time series can be of interest for medical community as the authors analyses the trend in leprosy in the last 17 years and try to generate a hypothesis about any relationship with chemoprophylaxis implementation.

Introduction

Leprosy is a chronic infectious disease known since antiquity that mainly damages the skin and peripheral nerves. Leprosy can lead to severe forms of disability and definitive sequelae. Global control actions for leprosy have been a worldwide success since the introduction of antibacterial multidrug therapy (MDT) in 1981. Indeed, global number of leprosy cases has decreased from 5.4 million in the early 1980s to 210 758 in 2015 [1].

Despite this progress, leprosy control actions based on a secondary detection strategy can not lead to leprosy elimination nor suppress the source of infection [2]. Additional control intervention toward high-risk groups is then needed to interrupt transmission. Household contacts of leprosy cases are considered the main source of infection [3–4]. Single dose Rifampicin Chemoprophylaxis (SDRC) of leprosy contacts is a preventive intervention that may stop the transmission of infection among household contacts [5]. A randomized controlled trial [6] including more than 28 000 contacts in Bangladesh showed evidence that SDRC reduces the incidence of leprosy by 57% in the first two years following the intervention. This effect is maintained after 4 to 6 years. A meta-analysis [2] confirmed also the effectiveness of SDRC in preventing new leprosy cases after two years.

In Morocco, great efforts were undertaken over several decades to control leprosy. The country achieved the goal of leprosy elimination as a public health problem in 1991 [7] and the decreasing trend in new case detection is confirmed year by year. SDRC was introduced in Morocco in 2012 among household contacts of accumulated leprosy cases registered in the country since 2000 as well as the household contacts of new cases registered from 2012. To our knowledge, this is the first time series on leprosy conducted in a country that adopted SDRC in its interventions and at a national level.

The aim of this study was to examine the trends of new leprosy cases detected between 2000 and 2017, as well as to generate a hypothesis suggesting any link between the decrease in the number of detected cases and the introduction of SDRC in Morocco.

Methods

Study design

We performed a time series study based on new leprosy cases data registered in Morocco between 2000 and 2017. Morocco is a northwestern African country that includes 12 administrative districts or regions and more than 70 provinces. The ethical committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat approved the study protocol. All data analyzed were anonymized.

Data collection

Leprosy detection rate per 100 000 habitant was calculated from the data of the National Leprosy Control Program (NLCP) and the population data obtained from *le Haut Commissariat au Plan* for the period 2000–2017. For each year, the detection rate was the number of new leprosy cases registered in the country reported per 100 000 habitant [7]. Data collected, for each year, were also age category (adult, child), gender, origin (rural, urban), grade of disability, regions and clinical leprosy forms (multi-bacillary or pauci-bacillary) of all the new cases registered during the same period.

Data from SDRC surveys among household contacts of cumulative leprosy cases registered from 2000 to 2017 were also collected. Household contacts of a leprosy case index were defined as people living under the same roof with the case index for more than three months [8]. SDRC was administered during the leprosy case investigations conducted by regional NLCP teams. SDRC was administered after a counseling session and a careful clinical examination of contacts in order to eliminate contraindications to rifampicin [8]. SDRC was administered to contacts with respect for ethics and confidentiality.

Statistical analysis

First, the observed trend of leprosy detection rate was described between 2000 and 2017. Then, a Joinpoint Regression Analysis was conducted to assess the time trends [9]. Joinpoint regression detects years when a significant change in leprosy detection trend has occurred. This method is widely used in trend analysis of incidence rate or mortality of several diseases [10].

Joinpoint regression analysis was adjusted to estimate the Annual Percent Changes (APCs) and to identify the joinpoints or years where significant changes over time in the linear slope of the trend had occurred. Statistical significance was tested using the Monte Carlo Permutation method [9]. A maximum of one joinpoint was allowed in the model and each APC segment was calculated using a log-linear model. The 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for each APC and were used to determine whether the APC for each segment was significantly different from the previous time segment. A p value <0.05 was considered statistically significant. Moreover, a stratified analysis by age (adult child), gender, clinical forms (multibacillary, paucibacillary), origin (rural, urban), regions and disability grades were also studied. Joinpoint regression analysis was performed using Joinpoint Regression Program, version 4.2.0.2 (United states National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) [11].

Results

Epidemiological characteristics of leprosy between 2000–2017

A total of 801 new leprosy cases were recorded between 2000 and 2017. Epidemiological characteristics of registered cases are shown in [Table 1](#). The number of new cases detected

Table 1. Epidemiological characteristics of leprosy in Morocco during the period 2000–2017.

	n (%)
New cases*	44±16
Leprosy detection rate/ 100 000 H ^a	0.14±5.5 10 ⁻²
Gender	
• Male	509 (64)
• Female	292 (36)
Age	
• Adult	749 (94)
• Child	52 (6)
Leprosy clinical forms	
• Multi-bacillary	(65)
• Pauci-bacillary	282 (35)
Origin	
• Urban	(27)
• Rural	580 (73)
Disability grade	
• 0–1	(90)
• 2	78 (10)
Regions	
• Tanger Tétouan Al Hoceima	(28)
• Oriental	(8)
• Fès-Meknès	(23)
• Rabat-Salé-Kénitra	(15)
• Béni-Mellal-Khénifra	(5)
• Casablanca-Settat	(11)
• Marrakech-Safi	(5)
• Drâa-Tafilalet	(1)
• Sous-Massa	(2)
• Guelmim-Oued Noun	(1)
• Laâyoune-Sakia- Al Hamra	3 (0.4)
• Dakhla-Oued Ed-Dahab	5 (0.6)

* mean ± SD.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006910.t001>

decreased from 61 cases in 2000 to 13 cases in 2017. Leprosy detection rate was declining since the early 2000s, as the annual detection rate decreased from 0.21 per 100 000 H in 2000 to 0.04 per 100 000 H in 2017.

Single dose rifampicin chemoprophylaxis

Since the introduction of SDRC into the routine activities of the NLCP in 2012, 146 investigations were conducted by the regional teams. Among 5201 household contacts registered, 4019 (77%) contacts were examined during investigations, of whom 3704 (93%) received SDRC (Fig 1).

Time series of leprosy detection

The joinpoint regression analysis showed a significant reduction in leprosy detection between 2000 and 2017 (Fig 2). The leprosy detection rate decreased by 4% per year from 2000 to 2012

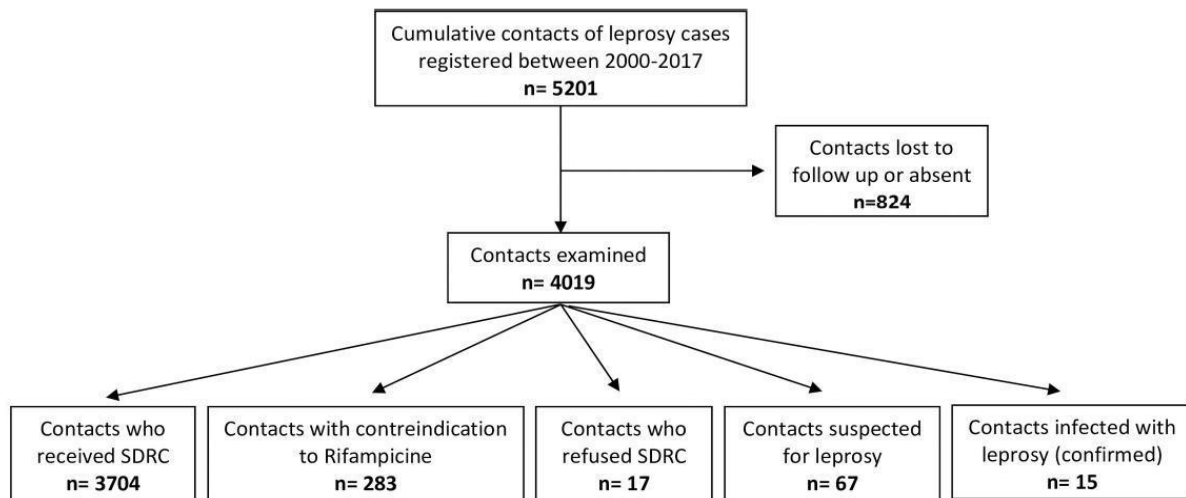


Fig 1. Flow chart of contact investigations and implementation of single dose rifampicin chemoprophylaxis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006910.g001>

and by 16% from 2012 to 2017. The APC for the period 2012–2017 (APC = -16.83, 95% CI: -29.2 to -2.3, $p < 0.05$) was then more pronounced than the previous period 2000–2012 (APC = -4.68, 95% CI: -7.3 to -2.0; < 0.05). The joinpoint corresponded to the year 2012.

The stratified joinpoint regression analysis (Table 2) showed that the detection rate decreased significantly after the joinpoint years in female cases (APC = -12.3, 95% CI: -18.1 to -6.3; < 0.05), adults (APC = -17.0, 95% CI: -29.7 to -2.0, $p < 0.05$), paucibacillary forms (APC = -25.0, 95% CI: -37.1 to -10.8, $p < 0.05$) and in two regions: Béni-Mellal-Khenifra (APC = -22.9, 95% CI: -35.2 to -8.1, $p < 0.05$) and Marrakech-Safi (APC = -8.9, 95% CI: -16.3 to -0.8, $p < 0.05$). The detection rate decreased also but not significantly after the joinpoint years in men, children, multibacillary cases, grade 0–1 disability cases and rural and urban cases. For grade 2 disability cases, the detection rate increased insignificantly from 2000 to 2006 in (APC = 25.7, 95% CI: -5.4 to 67.1) followed by a non-significant decrease in the second period (Fig 3).

Discussion

This study shows that leprosy detection was declining over years with a significant reduction by 16% since the introduction of SDRC in Morocco. Leprosy control strategies in the country were implemented through NLCP. NLCP is one of the oldest programs in the Ministry of Health; it was set up in 1981. Control actions for leprosy in Morocco started since the fifties by the establishment of a prophylactic and socio-medical policy. Today, NLCP achievements are evident since the epidemiological situation of leprosy confirms the decreasing trend in new case detection. An average of 26 new leprosy cases was detected during the last five years. NLCP control actions have given the opportunity to many patients, mostly of low socioeconomic level, to be treated free of charge and, if necessary, rehabilitated for a better reintegration into society.

Leprosy in Morocco remains contagious and the genetic predisposition to this disease explain the fact that more than 50% of new cases diagnosed have either a leprosy family contact and more than 60% are from four high endemicity areas for leprosy [8]. Given that, NLCP has accorded a close attention to contact surveillance.

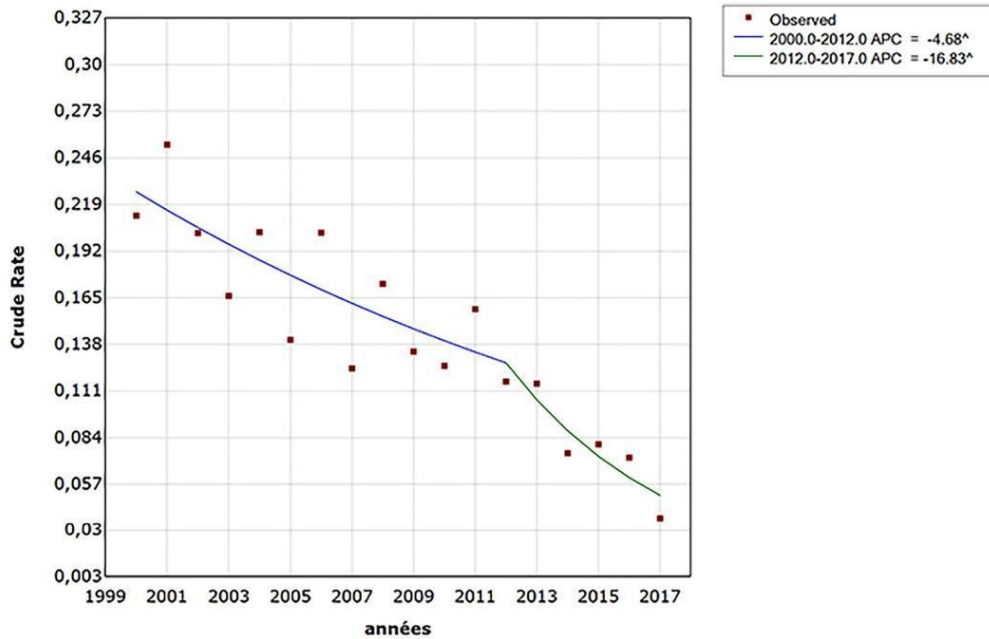


Fig 2. Observed and analyzed trend of leprosy detection in Morocco between 2000 and 2017. APC: Annual percent change. ^difference statistically significant ($p < 0.05$).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006910.g002>

Several publications have demonstrated SDRC cost-effectiveness among contacts with 50–60% efficiency [12–14]. However, there is no recommendation of World Health Organization (WHO) to implement SDRC in low or high endemic countries because of low quality of evidence in the field. WHO experts in leprosy advise low endemic countries, such as Morocco, to implement SDRC into routine program activities since they already have a leprosy surveillance system in place. [1]. SDRC was then implemented at national level in Morocco among household contacts with the aim to reduce leprosy transmission among contacts.

Our study showed that leprosy detection has been declining since 2000 with a significant break in the curve occurring in 2012. Leprosy detection has dropped by an average of 16% per year since the introduction of the SDRC into NLCP. SDRC seems then able to reduce leprosy detection over the years following its administration by interrupting transmission.

With regard to examined trends according to epidemiological characteristics of cases, leprosy detection was decreasing from 2000 to 2017 in the 12 regions of Morocco even in male, female, adult, children, urban and rural cases, all clinical forms and in cases with disabilities grade 0 and 1. The decreasing trend of leprosy was more pronounced in the second period after joinpoints. Years corresponding to joinpoints were different following the characteristics but were all over 2006. With regard to grade 2 disabilities trend of leprosy detection was increasing between 2000 and 2006 followed by an inversion of the curve and a significant decrease in leprosy detection after 2006. One fact may explain the pronounced drop of detection rate in the second periods: Morocco has reviewed its control strategy for leprosy in 2006

Table 2. Stratified joinpoint regression analysis for leprosy detection during the period 2000–2017.

	Period from 2000 to the year joinpoint			Joint-point (year)	Period from the joinpoint to 2017		
	APC	CI 95%	p		APC	CI 95%	p
Gender							
• Male	-4.9	-7.7 to -2.1	<0.05	2013	-19.6	-40.1 to 7.7	NS
• Female	-2.3	-7.8 to 3.4	NS	2008	-12.3	-18.1 to -6.3	<0.05
Age							
• Adult	-4.5	-7.4 to -1.6	<0.05	2012	-17.0	-29.7 to -2.0	<0.05
• Child	-10.8	-15.7 to -5.7	<0.05	2014	-35.4	-84.7 to 175.6	NS
Clinical forms							
• MB	-4.9	-8.6 to -1.1	<0.05	2015	-29.8	-83.6 to 199.8	NS
• PB	1.9	-5.3 to 9.8	NS	2009	-25.0	-37.1 to -10.8	<0.05
Disabilities							
• Grade 0–1	-6.0	-8.0 to -3.9	<0.05	2015	-28.3	-68.5 to 63.4	NS
• Grade 2	25.7	-5.4 to 67.1	NS	2006	-15.5	-29.3 to 1.8	NS
Origin							
• Urban	-1.8	-5.6 to 2.1	NS	2014	-24.6	-55.8 to 28.4	NS
• Rural	-6.0	-9.0 to -2.9	<0.05	2012	-15.5	-30.9 to 3.2	NS
Regions	-1.8	-6.1 to 2.7	NS	2013	-41.0	-65.5 to 0.9	NS
• Tanger Tétouan Al Hoceima	-7.0	-16.0 to 2.9	NS	2012	4.1	-28.8 to 52.2	NS
• Oriental	-2.6	-10.8 to 6.4	NS	2011	-6.3	-30.3 to 26.1	NS
• Fès-Meknès	-8.0	-11.4 to -4.5	<0.05	2015	-22.8	-83.6 to 264.2	NS
• Rabat-Salé-Kénitra	-4.4	-30.4 to 31.2	NS	2006	-22.9	-35.2 to -8.1	<0.05
• Béni-Mellal-Khénifra	-1.9	-8.5 to 5.1	NS	2014	-53.3	-90.4 to 127.2	NS
• Casablanca-Settat	18.4	-61.4 to 263.5	NS	2006	-8.9	-16.3 to -0.8	<0.05
• Marrakech-Safi	-32.1	-60.2 to 15.7	NS	2006	-2.9	-16.1 to 12.4	NS
• Drâa-Tafilalet	8.4	0.1 to 17.3	<0.05	2014	-47.1	-80.4 to 43.2	NS
• Sous-Massa	7.1	-5.2 to 21.0	NS	2008	-5.2	-14.8 to 5.5	NS
• Guelmim-Oued Noun	-7.9	-31.5 to 23.7	NS	2006	-3.3	-8.0 to 1.5	NS
• Laâyoune-Sakia- Al Hamra	7.4	-1.5 to 17.1	NS	2012	-24.3	-50.0 to 14.6	NS
• Dakhla-Oued Ed-Dahab	-4.6	-7.3 to -2.0	<0.05	2012	-16.8	-29.2 to -2.3	<0.05
Total leprosy cases							

APC: Annual percent changes; CI: Confidence interval; MB: Multibacillary forms; PB: Paucibacillary forms; NS: Différence statistically non significant ($p > 0.05$)
 APC: Annual percent change. ^difference statistically significant ($p < 0.05$).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006910.t002>

by adopting the WHO short protocol of multidrug therapy. This protocol is more effective, suppresses infection and facilitates observance. The new organization of NLCP after 2006 was accompanied as well by a decentralization of leprosy health care allowing better geographical access to services for rural areas, early case detection, early treatment and closed contact surveillance; leading then to the reduction of new case detection in the country. To our knowledge, national reporting protocols and trends have remained constant and rigorous over the period studied.

Stratified analysis showed that leprosy detection rate decreased significantly prior to 2012 intervention in female cases, adults and in paucibacillary forms. These results are common findings in countries with declining leprosy like Morocco, as there is evidence of decreases in female to male sex-ratio and in paucibacillary forms among new cases. The proportion of paucibacillary cases has been found to decrease in several populations concomitant with declining incidence [15]. These patterns probably reflect an increase in the proportion of long incubation period cases as the disease disappears. Long incubation periods are associated more with multibacillary than with paucibacillary forms, and multibacillary cases are associated with males [16]. In the same way, if MDT affects the transmission of infection it should also reduce

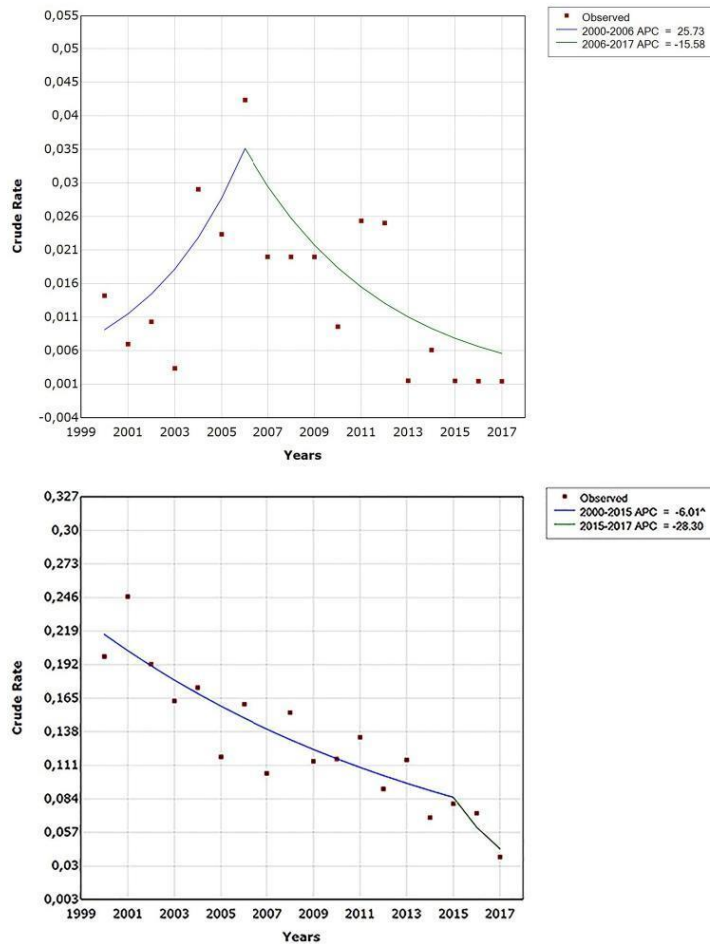


Fig 3. Joinpoint regression for leprosy detection by disabilities during the period 2000–2017.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006910.g003>

the detection rate of paucibacillary cases first because of their shorter incubation periods. Our findings can be then the results of MDT and decline in transmission. Moreover, differences in sex-ratios in low endemic countries can be influenced by susceptibility to infection or to disease and also by potential bias in case ascertainment. Social stigma and sociological patterns that confine females to houses in some settings may be related to low case reporting of females. On the other hand, 94% of leprosy cases registered in the study period were adult forms, those cases significantly decreases after 2012. This can be due to general effect of SDRC.

The present study is the first one that reported data on leprosy detection in Morocco in the last two decades. It has the strength to gather information comprising all cases reported

nationally through NLCP; however, some limitations of the study have to be considered when interpreting our findings: 1/ Data of NLCP may present inconsistencies in the quantity and quality of information over time and between the regions. Case detection maybe under-reported, despite the progress achieved during the observational period in terms of active case findings (examination of household contacts), early MDT treatment (WHO protocols), social support, training of health care workers, integration of NLCP activities into primary healthcare services and implementation by general practitioners. 2/ Stratified analysis showed that leprosy declined significantly prior to 2012 intervention in female cases, adults and in paucibacillary forms. Other possible factors related to 2006 policy changes in NLCP may also contribute to the decreasing trend of leprosy in the country. 3/ There is no doubt that NLCP control measures have played an important role in leprosy decline; however, improvements in socio-economic conditions over the country, implementation of laws reducing stigma and other cultural factors should also be considered, even if their contribution to leprosy decline remains difficult to assess. These issues deserve further investigations and may provide valuable insights. 4/ Stratified analysis by regions have showed a decrease in leprosy detection. The decreasing trend of leprosy after joinpoints was not significant in all regions except for two ones (Béni-Mellal-Khénifra and Marrakech-Safi). This can be due to a less of statistical power of analysis because of limited recoil of the study (only 5 years after the joinpoint). 5/ The joinpoint regression analysis used in the study is an analytical but exploratory method that does not take into account factors that may influence leprosy trends (SDRC, level of regional implementation of NLCP, etc). A further study, using interrupted time series analysis with a multivariate approach is required and is currently on the way in order to assess, in statistical terms, how much an intervention changed an outcome of interest and whether factors other than the intervention could explain the change [17]. Despite these limitations, the data analyzed in our study are consistent and representative for a country over a period of 17 years.

In conclusion, Morocco' decline in leprosy reflects a global trend. This time series demonstrated a drop in case detection by 16% per year since SDRC implementation. This fact can allow us generating a hypothesis about a possible influence of SDRC on accelerating the reduction of leprosy detection in Morocco. An interrupted time series analysis is needed to confirm this hypothesis.

Supporting information

S1 STROBE statement. Checklist of items that should be included in reports of observational studies.
(DOCX)

Acknowledgments

We would like to thank the regional and provincial teams of NLCP, the staff of the National Center of Leprology of Ain Chok, and the previous NLCP managers (Dr El Filali baba and Dr Idrissi Azzouzi) for their dedicated and hard work. We gratefully acknowledge WHO and FAIRMED association for their support to NLCP.

Author Contributions

Conceptualization: Ibtissam Khoudri, Redouane Abouqal, Abderrahmane Maaroufi.

Data curation: Zainab Elyoussfi, Yassine Mouchid, Mohammed Youbi.

Formal analysis: Nada Bennani Mechita, Redouane Abouqal.

Funding acquisition: Ibtissam Khoudri.

Investigation: Ibtissam Khoudri.

Methodology: Ibtissam Khoudri, Redouane Abouqal.

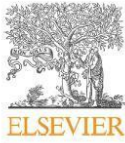
Software: Nada Bennani Mechita.

Validation: Redouane Abouqal, Abderrahmane Maaroufi.

Writing – original draft: Ibtissam Khoudri.

References

1. WHO. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Weekly epidemiological record*. 2016; 91: 405–420.
2. Reveiz L, Buendia JA, Téllez D. Chemoprophylaxis in contacts of patients with leprosy: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 26: 341–349. PMID: [20107683](#)
3. Richardus JH, Oskam L. Protecting people against leprosy: chemoprophylaxis and immunoprophylaxis. *Clin Dermatol*. 2015; 33: 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.clinidematol.2014.07.009> PMID: [25432807](#)
4. Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH, COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336:761–764. <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.885752.BE> PMID: [18332051](#)
5. Ferreira SMB, Yonekura T, Ignotti E, Oliveira LB, Takahashi J, Soares CB. Effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in preventing leprosy in patient contacts: a systematic review of quantitative and qualitative evidence. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2017; 15: 2555–2584. <https://doi.org/10.111124/JBISRIIR-2016-003301> PMID: [29035966](#)
6. Feenstra SG, Pahan D, Moet FJ, Oskam L, Richardus JH. Patient-related factors predicting the effectiveness of rifampicin chemoprophylaxis in contacts: 6 year follow up of the COLEP cohort in Bangladesh. *Lepr Rev*. 2012; 83: 292–304. PMID: [23356030](#)
7. WHO. World Health Assembly resolution to eliminate leprosy as a public health problem by year 2000. World Health Organisation, Geneva, 1991.
8. Programme National de Lutte contre la Lèpre. Guide de la lutte anti-lépreuse à l'usage des professionnels de santé. Ministère de la Santé, Maroc, 2014.
9. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19: 335–351. PMID: [10649300](#)
10. Wilmot KA, O'Flaherty M, Capewell S, Ford ES, Vaccarino V. Coronary Heart Disease Mortality Declines in the United States From 1979 Through 2011: Evidence for Stagnation in Young Adults, Especially Women. *Circulation*. 2015; 132: 997–1002. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293> PMID: [26302759](#)
11. Joinpoint Regression Program, Version 4.2.0.2—June 2017; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
12. Moet FJ, Pahan D, Oskam L, Richardus JH; COLEP Study Group. Effectiveness of single dose rifampicin in preventing leprosy in close contacts of patients with newly diagnosed leprosy: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336: 761–764. <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.885752.BE> PMID: [18332051](#)
13. Bakker MI, Hatta M, Kwenang A, Van Benthem BH, Van Beers SM, Klatser PR, Oskam L. Prevention of leprosy using rifampicin as chemoprophylaxis. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 72: 443–448. PMID: [15827283](#)
14. Idema WJ, Majer IM, Pahan D, Oskam L, Polinder S, Richardus JH. Cost-effectiveness of a chemoprophylactic intervention with single dose rifampicin in contacts of new leprosy patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4: e874. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000874> PMID: [21072235](#)
15. Irgens LM, Skjaerven R. Secular trends in age at onset, sex ratio and type index in leprosy observed during declining incidence rates. *Am J Epidemiol*. 1985; 122: 695–705. PMID: [3875282](#)
16. Koba A, Ishii N, Mori S, Fine PE. The decline of leprosy in Japan: patterns and trends 1964–2008. *Lepr Rev*. 2009; 80: 432–440. PMID: [20306642](#)
17. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther*. 2002; 27: 299–309. PMID: [12174032](#)



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Infection and Public Health

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/jiph>

Decline in childhood respiratory-related mortality after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Morocco



Nada Bennani Mechita^{a,b,*}, Majdouline Obtel^{a,b}, Abdelilah Elmarnissi^c, Laila Lahlou^{a,b}, Aziza Lyaghfour^d, Imad Cherkaoui^e, Mustapha Mrabet^{a,f}, Rachid Razine^{a,b}, Redouane Abouqal^{b,g}

^a Laboratory of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University in Rabat, Morocco

^b Laboratory of Biostatistics, Clinical and Epidemiological Research, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University in Rabat, Morocco

^c Directorate of Planning and Financial Resources, Ministry of Health, Rabat, Morocco

^d Directorate of Population, Ministry of Health, Rabat, Morocco

^e Directorate of Epidemiology and Disease Control, Ministry of Health, Rabat, Morocco

^f Department of Hygiene and Community Medicine, Military Instruction Hospital Mohamed V, Rabat, Morocco

^g Medical Emergency Department, Ibn Sina University Hospital, Rabat, Morocco

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 August 2018

Received in revised form 19 June 2019

Accepted 20 June 2019

Keywords:

Child mortality

Pneumococcal conjugate vaccine

Interrupted time series analysis

Morocco

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to analyse the effect of the introduction in 2010 of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV) on the reduction in mortality from respiratory causes in children under 5 years in Morocco.

Methods: Child mortality rates from respiratory cause were analysed using an interrupted time series analysis. Mortality rates from congenital and chromosomal causes were also analysed for comparative purposes.

Results: In the post-vaccination period, child mortality rates from respiratory causes decreased by 28% (Mortality rate ratio (MRR) = 0.72, 95% CI: 0.58–0.83) and by 30% in children under 1 year (MRR = 0.70, 95% CI: 0.50–0.98). In children aged between 1 and 5 years, the decrease in the child mortality rate was not statistically significant (MRR = 0.99, 95% CI: 0.91–1.08). Mortality rates from congenital and chromosomal causes in the post-vaccination period were stable in children under 5 years (MRR = 1.19, 95% CI: 0.97–1.48), in children under 1 year (MRR = 1.15, 95% CI: 0.94–1.40) and in children aged between 1 and 5 years (MRR = 1.19, 95% CI: 0.97–1.48).

Conclusion: The decrease in child mortality from respiratory causes in the post-vaccination period provides strong evidence of the effectiveness of PCV.

© 2020 The Authors. Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Streptococcus pneumoniae is responsible for a large part of the morbidity and mortality burden worldwide [1]. It causes a wide range of diseases, from acute upper respiratory infections to severe invasive infections such as meningitis and severe pneumonia [1]. Pneumonia is the leading infectious cause of death in all age groups, especially in children [2].

In February 2000, the first 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) became available commercially [3]. More recently, two other PCVs have been made available on the market: the

10-valent (PCV10) and 13-valent (PCV13) [4]. The World Health Organization (WHO) recommends the introduction of PCV in all national immunization programmes, especially in countries with high child mortality [5].

Many studies on the effect of PCV, primarily in developed countries, have shown significant decreases in pneumonia hospitalizations in children after the introduction of PCV [6–12]. However, in lower income countries with high disease burden, such studies are still uncommon. The effectiveness of pneumococcal vaccines has been measured by examining the trends in the incidence of invasive pneumococcal disease, or pneumonia-related hospitalizations. Only a few studies have evaluated the effect of the introduction of PCV on pneumonia-associated death [13,14].

In Morocco, acute lower respiratory infection is a major cause of death in children under 5 years of age [15]. In view of this, Morocco

* Corresponding author at: Laboratory of Public Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University in Rabat, Rabat, Morocco.

E-mail address: nadaben7@gmail.com (N. Bennani Mechita).

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.021>

1876-0341/© 2020 The Authors. Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Table 1

Total number of deaths in children under 5 years in Morocco in 2007–13, and estimated mortality rate per 100,000 children before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV) in 2010.

Cause of death	Total number of death No. (%)	Estimated mortality per 100,000	
		Before the introduction of PCV	After the introduction of PCV
Respiratory			
<1 year	1077 (80.7)	8.30	5.21
Total (<5 years)	1334 (100.0)	1.14	0.81
Congenital and chromosomal			
<1 year	1797 (90.2)	10.37	12.79
Total (<5 years)	1992 (100.0)	1.67	2.07

set up a national programme in 1993 for controlling acute respiratory infections in children; this programme was integrated in 1997 into the integrated management of the child programme [15].

The 10-valent PCV was introduced into the national immunization programme in 2010 [15] and was extended to the whole country in 2011. No study has been done so far to evaluate the effect of the introduction of the vaccine in Morocco on the incidence of acute lower respiratory infections and on childhood mortality.

The objective of this study therefore was to assess the effect of the introduction of the PCV in 2010/2011 on child mortality from respiratory causes in Morocco.

Material and methods

Study area

This study was conducted across Morocco. Before 2015, Morocco was divided into 16 regions, 62 provinces and 13 prefectures. Since 2015, Morocco has a new territorial division, consisting of 12 regions [16].

Study design and population

We conducted a retrospective observational study. Data on child mortality cause from 2007 to 2013 were obtained from the infant and juvenile mortality database available at the Directorate of Planning and Financial Resources, after prior authorisation. Both private and public hospitals have to report all deaths occurring in their institutions, also for deaths occurring outside the hospital a medical certification of death is required for getting burial permit, and those deaths were also included in the database. Only provinces with complete reporting were included in the study (19 of 62 provinces). The exposed populations during the study period were obtained from demographic data published annually by the Moroccan Ministry of Health [17].

Data collection

The data collected for cases of death were: province of origin, year and month of death, sex, age group (less than 1 year and between 1 and 5 years), study period (pre-PCV/postPCV), cause of death, and length of time after PCV introduction (months). Cases of respiratory-related death, deaths from chromosomal and congenital causes and the exposed population were thereafter regrouped by age group (<1 year and between 1 and 5 years).

Statistical analysis

Child mortality rates from respiratory causes in children under 5 years from 2007 to 2013 (corresponding to number of deaths by respiratory cause divided by total number of children under 5), were analysed using an interrupted time series analysis. The main outcome was the monthly reported number of deaths in children under 5 years. Mortality rates from congenital and chromosomal causes were also analysed for comparative purposes.

Interrupted time series is a robust quasi-experimental research design especially when the investigator cannot control the implementation of an intervention. Interrupted time series studies are increasingly being used in public health to assess the effect of the implementation of an intervention, particularly where the intervention is implemented at the population level over a clearly defined time period and targeting health outcomes [18,19].

Our interrupted time series analysis was based on a Poisson regression with over-dispersion correction; an offset term equal to the log of the population divided by 100,000 was introduced [20]. The explanatory variables were: time (months) since the start of the study; a vaccination term equal to 0 before the introduction of PCV and 1 after its introduction; time (months) elapsed after the introduction of the vaccination; and two terms to adjust for seasonality, sine and cosine of calendar months [21], by including the following function into the regression model:

$$f(t) = \beta_1 \times \sin(2\pi t/T) + \beta_2 \times \cos(2\pi t/T)$$

where, t is the time elapsed after the introduction of PCV (months) and T is 12 months [22].

Residual analyses of the final models showed no significant deviations from the model assumptions [19].

The year the PCV was introduced was considered a transition period (2010) and was therefore excluded from the analysis. A stratified analysis of the age groups (<1 year and 1–<5 years) was also performed. The final model included 72 time points (36 for pre-PCV years and 36 for years after the introduction of the PCV). We used the interrupted time series model to estimate the mortality rate post-vaccination and compared this rate with the expected rate, calculated from the model as the projection of pre-vaccination trends with the assumption that no intervention occurred [19]. The Mortality rate ratio (MRR) and 95% confidence intervals (CI) are reported.

Results

During the study period a total of 24,336 all causes-mortality deaths were declared. 1334 deaths from respiratory causes (5.5%) and 1992 deaths from congenital and chromosomal causes (8.2%) occurred in children under 5 (Table 1). Most of the deaths occurred in children under 1 year of age (80.7% and 90.2% for deaths from respiratory causes and congenital and chromosomal causes respectively) (Table 1).

In the pre-PCV period (2007–09), 682 deaths from respiratory cause and 790 deaths from congenital and chromosomal causes were declared. However, in the post-PCV period, only 425 deaths from respiratory causes were declared, and 907 from congenital and chromosomal causes were declared.

The model estimated that the respiratory mortality rate per 100,000 in the pre-vaccination period was 1.14 in children under 5 years and 8.30 in children under 1 year (Table 1). This mortality rate decreased in the post-vaccination period as it was reduced to

Table 2

Mortality rate ratio of mortality from respiratory, and congenital and chromosomal causes in children under 5 years by age group in Morocco, 2007–2013.

Cause of death	Mortality rate ratio (95% confidence interval)
Respiratory	
<1 year	0.70 (0.50–0.98)
Total (<5 years)	0.72 (0.58–0.83)
Congenital and chromosomal	
<1 year	1.15 (0.94–1.40)
Total (<5 years)	1.19 (0.97–1.48)

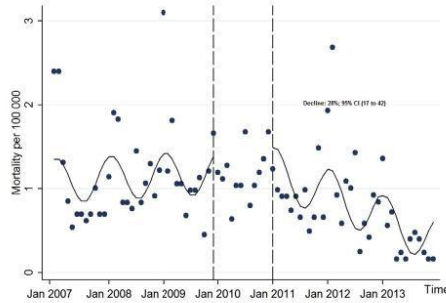


Fig. 1. Trend in child mortality (under 5 years) from respiratory causes before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in 2010 in Morocco, 2007–13, using the interrupted time series analysis adjusting on seasonality.

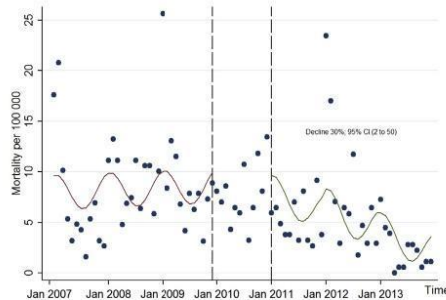


Fig. 2. Trend in child mortality (children aged under 1 year) from respiratory causes before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in 2010 in Morocco, 2007–13, using the interrupted time series analysis adjusting on seasonality.

0.81 per 100,000 in children under 5 years and 5.21 per 100,000 in children under 1 year (Table 1).

In the post-vaccination period, child mortality rates from respiratory causes decreased significantly by 28% in children under 5 years (MRR=0.72, 95% CI: 0.58–0.83) (Table 2, Fig. 1) and by 30% in children under 1 year (MRR=0.70, 95% CI: 0.50–0.98) (Fig. 2, Table 2). In children aged between 1 and 5 years, the decrease of child mortality rates was not statistically significant (MRR=0.99, 95% CI: 0.91–1.07).

However, child mortality rates from congenital and chromosomal causes increased in the post-vaccination period in children under 5 years (MRR=1.19, 95% CI: 0.97–1.48) (Fig. 3, Table 2), in children under 1 year (MRR=1.15, 95% CI: 0.94–1.40) (Fig. 4, Table 2) and also in children aged between 1 and 5 years (MRR=1.04, 95% CI: 0.97–1.12). But these increases were not statistically significant.

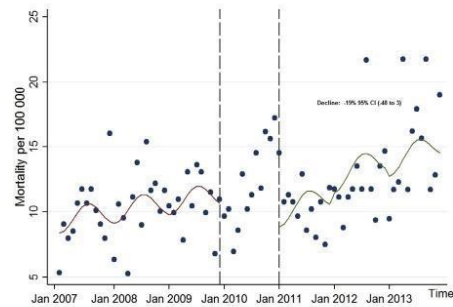


Fig. 3. Trend in child mortality (under 5 years) from congenital and chromosomal causes before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in 2010 in Morocco, 2007–13, using the interrupted time series analysis adjusting on seasonality.

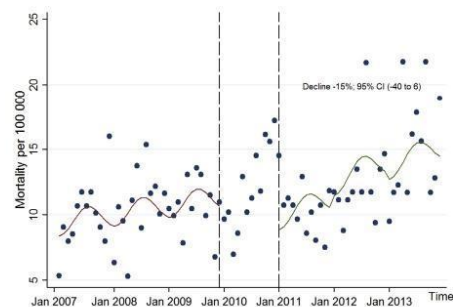


Fig. 4. Trend in child mortality (children under 1 year) from congenital and chromosomal causes before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in 2010 in Morocco, 2007–13, using the interrupted time series analysis adjusting on seasonality.

Discussion

Our results showed a decline in child mortality from respiratory causes in the post-vaccination period. This mortality declined by 28% in children under 5 years and by 30% in children under 1 year. The decrease in child mortality from respiratory causes in children aged between 1 and 5 years was not statistically significant; this could be due to a lack of statistical power because of the limited number of deaths from respiratory causes in children aged between 1 and 5 years ($n=257$).

These results show that PCV was effective in preventing death from respiratory causes in children, especially compared with child mortality from chromosomal and congenital causes, which was relatively stable in the post-vaccination period as the observed trends were not statistically significant. Several studies have highlighted the effect of the introduction of pneumococcal vaccine on the reduction of respiratory infections [23–25].

Randomized clinical trials have shown that pneumococcal conjugate vaccines prevented pneumonia [4,5,26]. However, efficacy was dependent on the case definition of pneumonia. When the definition was clinically diagnosed pneumonia, PCV efficacy was estimated at 6% in the Northern California Kaiser Permanente trial [26] and 7% in a Gambian trial [5]. Vaccine efficacy was higher when radiological confirmation was included as part of the case definition; estimated 18% in the Kaiser Permanente trial [26] and 37% in the Gambian trial [5]. Only a few studies have evaluated the effect of the introduction PCV on pneumonia-associated death [13,14].

We used the interrupted time series analysis to study the effect of the introduction of the PCV on the reduction of child mortality from respiratory cause as this analysis has several advantages. Interrupted time series studies are generally unaffected by confounding variables that remain constant or vary slowly over time, for example, socioeconomic status and population age. Such variables are normally taken into account when modelling the long-term trend [27]. However, interrupted time series studies can be affected by confounding variables that vary more rapidly over time. Seasonality can be considered a time-varying confounder, therefore, it must be considered in the model. In our study, we introduced two terms (sine and cosine of calendar months) to adjust for seasonality. When time-varying confounders are unmeasured or unknown, a control group, which would not be affected by the intervention, can be used for comparative purpose. In our study we used mortality from congenital and chromosomal causes as a control group for comparison purposes.

Our study has some limitations. In particular, given that it was an observational study, we cannot prove that the reduction observed were caused by the introduction of PCV-10 and not by other factors, such as differences in health care access during the years studied. In addition, other interventions that occurred around the same time as the intervention being studied and can potentially influence the main outcome must be considered such as guidelines, availability of diagnosis tests, or the way of coding. However, it also seems unlikely that these variations would have changed during the study period. To address this concern, we made a comparison with mortality rates from congenital and chromosomal causes. As we did not observe reductions in mortality rates from congenital and chromosomal causes, these variations could not have been the cause of the decline in mortality from respiratory causes. Also, we couldn't adjust for sex because data disaggregated by sex were not available.

We can also consider the quality of causes of death and possible misclassifications or omissions as a possible cause of bias, but this bias could have a minor impact on our results since it is perennial in time.

Our study included only 19 provinces in urban areas with continuous reporting over time. These provinces have different cultures and socio-demographic characteristics and therefore they are not representative of all Moroccan provinces.

Finally, we considered all respiratory causes of death and not only *S. pneumoniae* mortality. Other viruses such as influenza or tuberculosis viruses could have caused some of the deaths.

PCV may also reduce hospitalization due to influenza because *S. pneumoniae* can cause bacterial pneumonia occurring as a complication of influenza virus infection [28–30]. Furthermore, influenza virus and *S. pneumoniae* demonstrate a “lethal synergy” in animal models [31–33].

In spite of these limitations, our study adds relevant information to the body of literature because it uses national epidemiological surveillance data and it is the first national study to evaluate the effect of the introduction of PCV on child mortality from respiratory causes.

The results of this study support WHO recommendations to introduce PCVs to protect children from pneumonia. Inclusion of PCV in immunization programmes in developing countries could help achieve Sustainable Development Goal 3.2 (reduction of deaths of new-borns and children under 5 years of age) [34].

Conclusion

The decrease in child mortality rates in the post-vaccination period demonstrates the efficacy of PCV in the prevention of respiratory infections in Morocco. The absence of a decrease in mortality rates from congenital and chromosomal cause supports this find-

ing. The effectiveness of the PCV in other extreme age groups such as above 65 years needs to be studied.

Funding

No funding Sources.

Competing interests

None declared.

Ethical approval

Approval for this study was obtained from the ethical committee of the Faculty of Medicine and Pharmacy of Rabat.

Author contributions

RA, NBM, RR, IC conceived and designed the study. RA, NBM, RR, AE, IC created the database. RA, NBM, RR, IC analysed the data. All authors approved the final manuscript.

Acknowledgements

We are grateful to the Directorate of Planning and Financial Resources which helped to create the database. We thank Dr Mamunur Rahman Malik who reviewed this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.06.021>.

References

- [1] Brian W, Katherine LO, Adena G, Anwasha M, Li L, Yue C, 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:e744–57.
- [2] World Health Organization. Pneumonia. Fact sheet, <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. 7 November 2016. [Accessed 11 June 2018].
- [3] World Health Report. 2004 – changing history. Geneva: World Health Organization; 2004.
- [4] Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, Vaccine Trialists Group. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* 2003;349:1341–8.
- [5] World Health Organization. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012—recommendations. *Vaccine* 2012;30(Suppl. (32)):4717–8.
- [6] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737–46.
- [7] Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668–74.
- [8] Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455–63.
- [9] Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179–86.
- [10] Jardine A, Menzies RI, McIntyre PB. Reduction in hospitalizations for pneumonia associated with the introduction of a pneumococcal conjugate vaccination schedule without a booster dose in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:607–12.
- [11] Koshy E, Murray J, Bottle A, Sharland M, Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) programme on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax* 2010;65:770–4.
- [12] Pérez MC, Algorta G, Cadrés A, Sobrero H, Varela A, Giachetto G, et al. Impact of universal pneumococcal vaccination on hospitalizations for pneumonia and meningitis in children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:669–74.

- [13] Suarez V, Michel F, Toscano CM, Bierrenbach AL, Gonzales M, Alencar AP, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine in children morbidity and mortality in Peru: time series analyses. *Vaccine* 2016;34:4738–43.
- [14] Becker-Dreps S, Amaya E, Liu L, Moreno G, Rocha J, Briceño R, et al. Changes in childhood pneumonia and infant mortality rates following introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Nicaragua. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:637–42.
- [15] Royaume du Maroc Ministère de la Santé. Guide du programme national d'immunisation [Guide of the national immunization programme]; 2013 [Accessed 14 April 2017] www.sante.gov.ma/Publications/Guides-Manuels/Pages/default.aspx.
- [16] Royaume du Maroc Ministère de l'Intérieur. Portail National des Collectivités Locales. Nouveau découpage territorial du Royaume [National portal of local communities. New territorial division of the Kingdom]. www.pncl.gov.ma/fr/News/Alaune/Pages/Nouveau-d%C3%A9coupage-r%C3%A9gional-du-Royaume.aspx. [Accessed 14 April 2017].
- [17] Royaume du Maroc Ministère de la santé. Santé en chiffre [Health figures]. www.sante.gov.ma. [Accessed 14 April 2017].
- [18] Soumerai SB. How do you know which health care effectiveness research you can trust? A guide to study design for the perplexed. *Prev Chronic Dis* 2015;12:E101.
- [19] Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27:299–309.
- [20] McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Boca Raton (FL): Chapman & Hall/CRC; 1998.
- [21] Stolwijk AM, Straatman H, Zielhuis GA. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:235–8.
- [22] Weinberg CR, Moledor E, Baird DD, Wilcox AJ. Is there a seasonal pattern in risk of early pregnancy loss? *Epidemiology* 1994;5:484–9.
- [23] Mollendorf CV, Tempia S, Gottberg AV, Meiring S, Quan V, Feldman C, et al. Estimated severe pneumococcal disease cases and deaths before and after pneumococcal conjugate vaccine introduction in children younger than 5 years in South Africa. *PLoS One* 2017;12:e0179905.
- [24] Noel G, Viudes G, Laporte R, Minodier P. Evaluation of the impact of pneumococcal conjugate vaccine on pediatric community-acquired pneumonia using an emergency database system. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;6:129–33.
- [25] Chang H, Bednarczyk RA, Becker ER, Hockenberry JM, Weiss PS, Orenstein WA, et al. Trends in U.S. hospitalizations and inpatient deaths from pneumonia and influenza, 1996–2011. *Vaccine* 2016;34:486–94.
- [26] Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810–5.
- [27] Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol* 2017;46(February (1)):348–55.
- [28] Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000;181:831–7.
- [29] Cate TR. Clinical manifestations and consequences of influenza. *Am J Med* 1987;82:15–9.
- [30] Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292:1333–40.
- [31] Berendt RF, Long GG, Walker JS. Influenza alone and in sequence with pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* in the squirrel monkey. *J Infect Dis* 1975;132:689–93.
- [32] Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl. (1)):S87–97.
- [33] Seki M, Yanagihara K, Higashiyama Y, Fukuda Y, Kaneko Y, Ohno H, et al. Immunokinetics in severe pneumonia due to influenza virus and bacteria coinfection in mice. *Eur Respir J* 2004;24:143–9.
- [34] United Nations Sustainable Development Goals. www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/. [Accessed 30 November 2017].



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annales de
cardiologie
et d'angéiologie

Annales de Cardiologie et d'Angéiologie xxx (2017) xxx–xxx

Article original

Les kystes hydatiques cardiaques à propos de 17 cas opérés

Cardiac hydatid cyst about 17 operated cases

A. Bakkali^{a,*}, I. Jaabari^a, H. Bouhdadi^a, R. Razine^b, N. Bennani Mechita^b, J. El Harrag^a,
A. Belkhadir^a, C. Benlafqih^a, M. Laaroussi^a

^a Service de chirurgie cardiovasculaire « A », hôpital Ibn Sina, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V Rabat, Maroc

^b Laboratoire de biostatistique, de recherche clinique et d'épidémiologie, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohamed V, Rabat, Maroc

Reçu le 28 mars 2016 ; accepté le 27 avril 2017

Résumé

Le kyste hydatique cardiaque est une pathologie parasitaire rare. L'objectif de cette étude était d'évaluer les résultats de la chirurgie de cette pathologie et de décrire ses caractéristiques cliniques et paracliniques à partir de notre expérience.

Méthodes. – Entre 1984 et 2014, 12 hommes et 5 femmes porteurs de kyste hydatique cardiaque, d'un âge moyen de 25 ± 13 ans ont été opérés dans notre unité. Tous les patients se plaignaient de dyspnée et 12 (71 %) présentaient des douleurs thoraciques atypiques. Le diagnostic, rendu possible grâce l'examen histologique des pièces opératoires, a été fortement suspecté à partir des données de l'échocardiographie et du scanner thoracique. Le traitement du kyste faisait appel à l'aspiration du liquide associé à une kystectomie (69 %) ou à une périkystectomie (31 %). La cavité résiduelle a été laissée ouverte (37,5 %) ou traitée par capitonnage soigneux (62,5 %).

Résultats. – Cinq localisations ont été retrouvées, qui sont par ordre de fréquence décroissant : le ventricule gauche, le septum inter-ventriculaire, le ventricule droit, l'oreillette gauche et l'artère pulmonaire. La mortalité hospitalière a été de 11,8 % ($n = 2$). La morbidité a été marquée essentiellement par des troubles de la conduction ($n = 2$) et par un hématome de la cavité résiduelle ($n = 3$). Après un suivi moyen de $40,5 \pm 19,4$ mois, aucun cas de récurrence n'a été rapporté.

Conclusion. – Le kyste hydatique cardiaque est une pathologie potentiellement grave dont le traitement est essentiellement chirurgical. La kystectomie et la périkystectomie demeurent les deux techniques chirurgicales capables d'offrir des chances de guérison avec une morbi-mortalité acceptable.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Kyste hydatique ; Kyste hydatique cardiaque ; Échinococcose ; Kystectomie ; Périkystectomie

Abstract

Cardiac hydatid cyst is a rare parasitic disease. The purpose of this study was to describe the clinical, pathological features and the outcome of the surgical treatment of cardiac hydatid disease in our unit over a twenty-year period.

Methods. – Between May 1984 and May 2014, seventeen cases of cardiac hydatid cysts were operated at our unit. Overall, twelve patients were male (mean age 25 ± 13 years). All patients were complaining of dyspnea and 71% presented with chest pain. The diagnosis, based on histological examination, was suspected on echocardiography and computed tomography of chest.

Results. – Our study revealed five possible locations, which were in decreasing order of frequency: left ventricle, interventricular septum, right ventricle, left atrium and pulmonary artery. The surgical procedure was a controlled puncture and aspiration of the cyst content, with cystectomy (69%), or pericystectomy (31%). The resulting cavity left open in 6 cases (37.5%) or carefully closed in 10 (62.5%). Hospital mortality was 11.8% ($n=2$). Morbidity was marked by conduction abnormalities ($n=2$), bleeding and hematoma of the residual cavity that required surgical treatment ($n=3$). Eleven patients were followed with a mean period of 40.5 ± 19.4 months. At follow-up, neither late deaths nor recurrence have occurred.

Conclusion. – Cardiac hydatid cyst is a serious disease whose treatment is surgical. Cystectomy and pericystectomy remain the two surgical techniques able to offer good chance of cure with acceptable morbidity and mortality.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Hydatid cyst; Cardiac hydatid cyst; Echinococcosis; Cystectomy; Pericystectomy

1. Introduction

Le kyste hydatidique est une maladie parasitaire répandue sous forme endémique dans différentes régions du monde. Les atteintes pulmonaire et hépatique représentent les lésions les plus décrites. La localisation cardiaque reste rare et ne représente que 0,5 à 2 % de l'ensemble des atteintes [1]. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer les résultats de la chirurgie du kyste hydatidique cardiaque. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les particularités épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de cette entité pathologique.

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant les kystes hydatidiques cardiaques opérés au service de chirurgie cardiovasculaire « A » de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, Maroc sur une période de 20 ans.

Les données cliniques, paracliniques et opératoires ont été recueillies des dossiers médicaux des patients. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS 10.5. La distribution des variables quantitatives a été vérifiée par le test de Cosmogrov-Smirnov. Les variables quantitatives de distribution gaussienne sont exprimées en moyenne \pm écart-type, les non gaussiennes en médiane et intervalle interquartile et les variables qualitatives en fréquence et pourcentage.

2.1. Patients

Entre mai 1994 et mai 2014, 1Xsept cas de kyste hydatidique cardiaque ont été colligés. Il s'agissait de 12 hommes (70,6 %) et 5 femmes (29,4 %) dont l'âge moyen était de 25 ± 13 ans. L'origine rurale et/ou la notion de contact avec les chiens ont été retrouvées chez 88,2 % de nos malades.

2.2. Données préopératoires

Six patients (35,3 %) avaient des antécédents de kyste hydatidique extracardiaque ou d'hydatidose multiple : trois avaient un antécédent de localisation pulmonaire isolée, dont deux déjà opérés, deux patients avaient un antécédent de localisation pulmonaire et hépatique et le dernier avait un antécédent d'atteinte

hépatique et cérébrale. Enfin, un patient présentait une récurrence d'atteinte cardiaque.

À l'exception d'un patient chez qui la découverte à été fortuite à l'occasion d'une commissurotomie à cœur fermé, la symptomatologie a été dominée par les précordialgies et la dyspnée. Des signes d'insuffisance cardiaque droite ont été retrouvés chez 5 (29,4 %) patients. D'autres signes diversement associés ont été rapportés chez 9 (53 %) patients, à type de fièvre au long cours, d'altération de l'état général, d'hépatalgie, de vomique ou de toux (Tableau 1).

À l'ECG, trois patients avaient des troubles de conduction à type de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) de 1^{er} degré, de BAV de 2^e degré et de bloc de branche droit complet (BBD). Enfin, un patient avait une arythmie complète par fibrillation auriculaire.

La radiographie du thorax a objectivé une cardiomégalie chez 11 patients, une déformation de la silhouette cardiaque chez 7 patients et des lésions pulmonaires à type d'opacités nodulaire chez 2 patients.

Tableau 1
Caractéristiques de la population.

Variables	Valeurs ($n=17$)
Âge ^a	25,1 \pm 13
Sexe ^b	
Femme	5 (29,4 %)
Homme	12 (70,6 %)
Origine rurale ^b	15 (88,2 %)
Antécédents du kyste hydatidique ^b	8 (47 %)
Cardiaque	1 (6 %)
Extracardiaque	7 (41 %)
Découverte ^b	
Symptômes	16 (94 %)
Fortuite	1 (6 %)
NYHA ^b	
I	2 (12 %)
II	6 (35 %)
III	7 (41 %)
IV	2 (12 %)
Douleurs thoraciques ^b	12 (71 %)
Signes d'insuffisance cardiaque droite ^b	5 (29,4 %)
Troubles du rythme/de conduction ^b	4 (23,5 %)
Autres symptomatologies associées	9 (53 %)
Index cardio-thoracique ^a	0,6 \pm 0,07

^a Exprimée en moyen \pm écart-type.

^b Exprimée en effectif (pourcentage).

Pour citer cet article : Bakkali A, et al. Les kystes hydatidiques cardiaques à propos de 17 cas opérés. Ann Cardiol Angeiol (Paris) (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.010>

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins un examen échocardiographique transthoracique (ETT) en préopératoire. L'aspect de formation kystique anéchogène plus ou moins hétérogène unique ou multiple, dans notre contexte endémique, faisait évoquer en premier le lieu le diagnostic d'hydatidose cardiaque. À l'ETT, le kyste hydatique était localisé au niveau du ventricule gauche chez 9 patients (53 %), principalement au niveau de la paroi antérolatérale ; chez 15 patients (88 %), la localisation était unique avec un développement extracavitaire chez 10 d'entre eux. La moyenne du plus grand diamètre était de $59,6 \pm 14,6$ mm (Fig. 1).

L'échocardiographie trans-œsophagienne (ETO) a été réalisée chez 3 patients ; elle a permis de confirmer l'origine myocardique des kystes.

L'angiostScanner thoraco-abdominal, réalisé systématiquement chez tous nos patients, à la fois comme complément diagnostique et comme bilan d'extension, a permis de confirmer l'hydatidose cardiaque et de découvrir une localisation pulmonaire chez 3 patients et une atteinte hépatique chez deux autres patients.

L'IRM a été réalisée chez deux patients qui présentaient une localisation inhabituelle du kyste à l'ETT (oreillette gauche et artère pulmonaire). Elle a objectivé des masses kystiques hétérogènes avec hypersignale en T2.

L'exploration biologique a retrouvé une légère hyperéosinophilie chez 3 patients. Les sérologies hydatiques par hémagglutination indirecte et/ou immunoelectrophorèse étaient positives chez 6 patients (35,3 %).



Fig. 1. Échocardiographie transthoracique, coupe 4 cavités montrant une formation anéchogène kystique intra-ventriculaire gauche et aux dépens du septum inter-ventriculaire.

En préopératoire, 15 patients ont été mis sous albendazole à la dose de 10 mg/kg/j.

2.3. Données opératoires

Tous les patients ont été opérés. Le choix de la voie d'abord dépendait principalement du siège et du volume du kyste. La sternotomie médiane a été la voie d'abord thoracique la plus utilisée ($n = 12$; 70,6 %). La thorcotomie antéro-latérale sous-mammaire gauche, passant par le quatrième espace intercostal, a été la voie d'abord privilégiée en cas de kystes hydatiques sous-épicaudique de la paroi latérale et inférieure du ventricule gauche et en cas de kystes de l'oreillette gauche.

L'abord des lésions a été possible grâce à une circulation extracorporelle (CEC) avec clampage aortique chez 13 patients (76,5 %). Une CEC d'assistance sans clampage aortique a été réalisée chez un seul patient et pour les trois malades restants (18 %), une chirurgie à cœur battant avec CEC en « stand-by » a été possible.

La technique chirurgicale a comporté une protection du champ opératoire par des compresses imbibées de sérum salé hypertonique à 10 % et de Povidone iodée. La stérilisation de la cavité kystique se faisait par injection du sérum salé hypertonique et iodée.

Le traitement du kyste faisait appel à l'aspiration du liquide avec soit une périkystectomie chez 5 patients (31 %), soit une kystectomie par résection du dôme saillant et ablation de la membrane germinative et des vésicules filles chez 11 (69 %) patients (Fig. 2 et 3).

La cavité résiduelle a été laissée ouverte chez 6 (37,5 %) patients ou traitée par capitonnage soigneux chez 10 (62,5 %) patients (Tableau 2).

Les pièces opératoires (membranes et liquides) ont toutes été examinées au laboratoire de parasitologie et d'anatomopathologie qui ont confirmé l'origine parasitaire des kystes.

Tous les patients ont été mis sous albendazole, à la dose de 10 mg/kg/j, par cures d'un mois espacées de 15 jours pendant 6 mois.

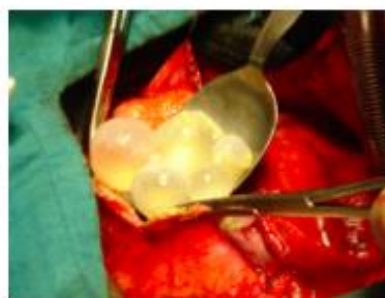


Fig. 2. Vue peropératoire montrant l'extirpation des vésicules filles d'un kyste hydatique extracavitaire du ventricule droit.

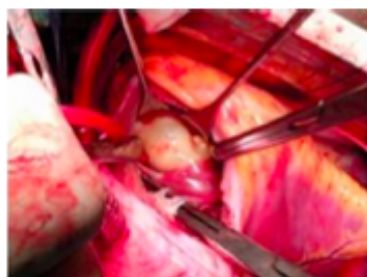


Fig. 3. Vue opératoire montrant une périkystectomie d'un kyste hydatidique intracavitaire de l'infundibulum pulmonaire.

Tableau 2
Données radiologiques et opératoires.

Variabiles	Valeurs (n = 17)
Dimension ^a	59,6 ± 14,6 mm
Localisation ^b	
Unique	15 (88 %)
Multiple	2 (12 %)
Localisation ^b	
VG	9 (53 %)
Paroi antérolatérale	8 (89 %)
Paroi inférieure	1 (11 %)
SIV	4 (23 %)
VD	2 (12 %)
OG	1 (6 %)
AP	1 (6 %)
Développement ^b	
Endocavitaire	7 (41 %)
Extracavitaire	10 (59 %)
Localisation extracardiaque ^b	6 (35,3 %)
Abord chirurgical ^b	
Sternotomie médiane	12 (70,6 %)
Thoracotomie postérolatérale ^b	5 (29,4 %)
Recours au CEC ^b	13 (76,5 %)
Clampage aortique ^b	11 (64,7 %)
Traitement des lésions ^b	
Kystectomie	11 (69 %)
Périkystectomie	5 (31 %)
Capitonnage de la cavité résiduelle	10 (59 %)

VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; SIV : septum inter-ventriculaire ; OG : oreillette gauche ; AP : artère pulmonaire ; CEC : circulation extracorporelle.

^a Exprimée en moyen ± écart-type.

^b Exprimée en effectif (pourcentage).

2.4. Suivi

Tous les patients survivants ont bénéficié d'une ETT avant leur sortie de l'hôpital.

Au cours du suivi, les patients ont été convoqués à la consultation de cardiologie de notre service.

Le contrôle a porté sur le statut fonctionnel selon la classe fonctionnelle de la NYHA et sur les données des examens radiologiques.

Occasionnellement, les données du suivi ont été obtenues par contact téléphonique avec les cardiologues traitants.

Tableau 3
Résultats postopératoires.

Variabiles	Valeurs (n = 17)
Décès précoce ^a	2 (11,8 %)
Extubation ^a	8 ± 2,5 heures
Séjour en réanimation ^a	48 [48 ; 60] heures
Durée d'hospitalisation ^a	9,4 ± 2,5 jours
Infection ^b	3 (19 %)
Trouble de conduction ^b	2 (12,5 %)
Reprise ^b	3 (19 %)
Suivi ^c	40,5 ± 19,4 mois
Pendue de vue ^b	4 (26,7 %)
NYHA ^b	
I	9 (75 %)
II	3 (25 %)

^a Exprimée en moyen ± écart-type.

^b Exprimée en effectif (pourcentage).

^c Exprimée en médiane (interquartile).

3. Résultats

La mortalité hospitalière a été de 11,8 % (n = 2), à la suite d'une dysfonction sévère du ventriculaire gauche chez un seul patient et après un choc anaphylactique chez un patient souffrant d'un kyste hydatidique de la paroi antéro-latérale du ventricule gauche, rompu dans le péricarde, provoquant une tamponnade.

La morbidité a été marquée par des troubles de conduction chez 2 patients, par un saignement avec hématome de la cavité résiduelle ayant nécessité une reprise chirurgicale chez 3 patients (18,8 %) et par une infection pulmonaire chez 3 patients.

Le délai moyen d'extubation était de 8 ± 2,5 heures ; La médiane de la durée de séjour en réanimation était de 48 heures avec une durée d'hospitalisation moyenne de 9,4 ± 2,5 jours.

Parmi les 15 patients vivants, 11 ont été suivis avec un recul moyen de 40,5 ± 19,4 mois, leurs contrôles échocardiographiques n'ont pas montré des cas de récurrences. Neuf patients (75 %) étaient en classe fonctionnelle I de la NYHA et 2 patients ont dû subir d'une lobectomie pulmonaire. (Tableau 3).

4. Discussion

L'échinococcose cystique est une parasitose qui sévit de manière endémique dans plusieurs régions du monde, son incidence chez l'homme peut dépasser 50 cas pour 100 000 habitants [2]. Au Maroc, elle est de 5,2 cas pour 100 000 habitants avec une prédominance chez le sexe féminin (sex-ratio H/F = 0,66) et l'adulte jeune (59,1 % des hydatidoses ont été diagnostiquées chez des patients de 15 à 49 ans) [3]. L'atteinte cardiaque représente entre 0,5 et 2 % de l'ensemble des localisations hydatiques [1], ce qui en fait une pathologie rare. Nous avons colligé 17 cas d'hydatidose cardiaque sur une période de 20 ans, d'âge moyen de 25 ± 13 ans et de sex-ratio H/F de 2,4, ce dernier ne concorde pas avec les données épidémiologiques de l'échinococcose cystique, toutes localisations confondues, au Maroc.

En comparant les données épidémiologiques de plusieurs séries d'échinococcose cardiaque, on s'aperçoit que si l'âge moyen varie très peu, le sex-ratio quant à lui est très différent d'une étude à une autre (Tableau 4).

Pour citer cet article : Bakkali A, et al. Les kystes hydatiques cardiaques à propos de 17 cas opérés. Ann Cardiol Angeiol (Paris) (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2017.04.010>

Tableau 4
Comparaison des données démographiques de notre série avec différentes études.

Auteurs	Nombre de patients	Âge moyen (ans)	Sex-ratio MF	Localisation cardiaque	Localisation extracardiaque	Mortalité opératoire	Suivi moyen (mois)	Perdu de vue	Mortalité tardive/récurrence
Papo et al. [22]	9	31	2/7	Multiple : 9/9 VG : 8/9 Péricarde : 7/9	5/9 Foie : 2 Poumon : 2 Plèvres : 1	0	109	0/9	11 %/11 %
Kaplan et al. [23]	8	33	1/7	Multiple : 0/8 Péricarde : 8/8 VG : 5/8 VD : 29/62 SIV : 12/62 VD : 12/62	2/8 Foie : 1/8 Poumon : 1/8	12,5 %	90	0/7	0 %/0 %
Akar et al. [24]	62	29,8	23/39	Multiple : 3/9 VG : 5/9 VD : 3/9 OG : 2/9	-	4,8 %	102 ^a	0/12 ^a	0 %/0 % ^a
Tasdemir et al. [25]	9 ^b	27	7/2	Multiple : 1/11 VD : 4/11 SIV : 4/11 VG : 2/11	1/9 Poumon : 1/9	11 %	54	0/8	0 %/0 %
Molavipour et al. [26]	11	25,6	4/7	Multiple : 5/26 VG : 10/26 Péricarde : 10/26	-	9 %	60	0/10	0 %/10 %
Yun et al. [27]	26	28,9	15/11	Multiple : 2/17 VG : 9/17 SIV : 4/17 VD : 2/17	7/26 Foie : 4/26 Poumon : 4/26	0	68	4/26	4,5 %/13,63 %
Notre étude	17	25,1	12/5	Multiple : 6/17 VG : 9/17 SIV : 4/17 VD : 2/17	6/17 Foie : 3/17 Poumon : 2/17	11,8 %	40,5	4/17	0 %/0 %
Total	142	28,8	64/78	Multiple : 20/80 VG : 65/142 VD : 33/142	21/69	5,6 %	-	8/89 ^c	2,2 %/5,61 % ^c

^a Statistiques ne concernant que les 12 patients opérés au département de chirurgie cardiovasculaire d'Ankara.

^b Nous avons exclu de cette étude un cas d'hydatidose de l'aorte descendante.

^c Statistiques excluant les cas *reportz* et les petites séries rapportés par Akar et al. car les données sur le suivi étaient insuffisantes.

Tableau 5
Siège de la localisation cardiaque du kyste hydatique selon les séries.

Séries	Nombre de patients	VG	SIV	VD	Péricarde	OD	OG	Gr. vx
Papo et al. [22]	9	8 (89 %)	1 (11 %)	2 (22 %)	7 (78 %)	1 (11 %)	0 %	2 (22 %)
Kaplan et al. [23]	8	2 (25 %)	1 (12,5 %)	5 (62,5 %)	8 (100 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	–
Akar et al. [24]	62	29 (46,7 %)	12 (19,3 %)	12 (19,3 %)	–	7 (11,2 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Tasdemir et al. [25]	9	5 (56 %)	–	3 (33 %)	1 (11 %)	1 (11 %)	2 (22 %)	–
Molavipour et al. [26]	11	2 (18 %)	4 (36 %)	4 (36 %)	–	–	–	–
Yan et al. [27]	26	10 (38 %)	1 (4 %)	5 (19 %)	10 (38 %)	2 (8 %)	–	–
Notre étude	17	9 (53 %)	4 (23,5 %)	2 (11,8 %)	–	–	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)
Total	142	65 (46 %)	23 (16 %)	33 (23 %)	26 (18 %)	12 (8,45 %)	5 (3,52 %)	4 (2,8 %)

VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit ; SIV : septum inter-ventriculaire ; OG : oreillette gauche ; OD : oreillette droite ; Gr. vx : gros vaisseaux.

Notre étude nous a permis de révéler cinq localisations possibles qui sont par ordre de fréquence décroissant : le ventricule gauche (9 patients), le septum inter-ventriculaire (4 patients), le ventricule droit (2 patients) ainsi que l'oreillette gauche et l'artère pulmonaire (1 patient chacune). En procédant à une comparaison avec les données de la littérature, il apparaît que l'atteinte du VG est prédominante (46 %), suivie par celle du VD (23 %) puis le péricarde (18 %), le SIV (16 %), l'OD (8,5 %), l'OG (3,5 %) et enfin les gros vaisseaux, à savoir l'artère pulmonaire et l'aorte ascendante (2,8 %). (Tableau 5).

La prédominance de l'atteinte du ventricule gauche s'explique par sa masse musculaire ainsi que par son importante vascularisation [4,5].

Nous avons observé une symptomatologie variée et diversement associée. Cependant, la douleur était le signe d'appel le plus constant.

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation, de la taille et de l'intégrité du kyste. La latence clinique totale est fréquente dans certaines séries. Plusieurs symptômes, plus ou moins associés, sont rapportés dans la littérature notamment : la dyspnée d'effort, les palpitations, l'angor, l'hémoptysie, les troubles du rythme et la fièvre, mais la douleur reste le signe d'appel le plus fréquent [4,6–8].

L'échocardiographie transthoracique est l'examen le plus utile en matière de diagnostic de l'échinococcose cardiaque [4]. Les autres examens radiologiques ont une place limitée et peuvent être utilisés pour mieux apprécier la localisation et l'étendue des kystes.

La sérologie n'a été positive que chez 35,3 % de nos patients. En effet, la littérature témoigne d'un taux élevé de faux négatifs [9].

Du fait de la gravité de l'évolution spontanée, notamment le risque de compression, de rupture et de mort subite [10], le traitement chirurgical des kystes hydatiques cardiaques s'impose chaque fois que possible, même quand le patient est asymptomatique, il reste le seul traitement permettant une guérison totale [11,12].

L'abord thoracique dépend principalement de la localisation du kyste. La sternotomie est préférable puisqu'elle permet d'aborder toutes les localisations, la thoracotomie antérolatérale sous-mammaire peut être une alternative esthétique.

La circulation extracorporelle (CEC) s'avère de grande utilité pour la réalisation d'un bilan myocardique complet, seul garant d'un geste définitif [4]. Notre attitude était de faire

appel à une CEC d'assistance, avec ou sans clampage aortique chaque fois que le kyste était de siège sous-endocardique, à développement intracavitaire ou lorsqu'il y avait un risque d'ouverture des cavités cardiaques. Dans les autres situations, nous avons eu recours à une chirurgie à cœur battant avec une CEC en « stand-by » telle qu'elle est décrite par Birincioglu et al. [13].

Le premier temps consiste en la protection du champ opératoire par des compresses imbibées de solution de sérum salé hypertonique avec parfois l'utilisation de Povidone iodée. Le kyste est ponctionné après avoir été stérilisé par injection de la même solution pour éviter tout risque de dissémination [4]. La périkystectomie et la cystectomie avec traitement de la cavité résiduelle sont les deux techniques chirurgicales décrites [14,15].

La périkystectomie est un geste délabrant exposant aux risques de lésions des structures avoisinantes et de saignement de la cavité résiduelle [16]. De ce fait, nous avons réservé cette technique aux kystes sous-endocardiques à développement intracardiaque. Pour les kystes sous-épicardiques à développement extracardiaques, nous avons eu recours à une kystectomie par résection du dôme saillant et ablation de la membrane germinative et des vésicules filles.

Compte tenu de son volume, la cavité résiduelle a été laissée ouverte chez 7 (41 %) patients. Cette attitude rejoint celle de plusieurs auteurs qui pensent que le capitonnage de la cavité résiduelle risque d'entraver la contractilité et la relaxation myocardique segmentaire et de provoquer des déchirures par des sutures sous tension [13,16].

Peu de données sur les résultats de la chirurgie du kyste hydatique cardiaque sont disponibles dans la littérature. Dans notre étude, nous avons observé deux décès (11,8 %) dont un cas a été suite à une rupture intra-péricardique d'un kyste du ventricule droit opéré en urgence pour tamponnade, cette complication redoutable est responsable dans 22,5 % des cas de décès [17]. La tamponnade n'est pas tellement due au liquide contenu dans le kyste hydatique, mais plutôt à la réaction exsudative exagérée du péricarde [18].

Le nombre limité de patients dans chaque série fait que le taux de mortalité hospitalière est très variable d'une étude à une autre ; en effet, la constatation d'un seul décès peut faire grimper rapidement ce taux, pour cette raison nous avons calculé la mortalité hospitalière de plusieurs études englobant un total de 142 patients, la mortalité retrouvée est de 5,6 %. (Tableau 4).

Les complications les plus décrites dans la littérature englobent les embolies systémiques et pulmonaires, les déchirures myocardiques, les troubles de conduction pouvant nécessiter l'implantation d'un pacemaker et la mort subite due aux arythmies ventriculaires en relation avec les cicatrices myocardiques [16,19]. Dans notre série, les principales complications ont été des troubles de conduction chez 2 (12,5 %) patients, ainsi que 3 (19 %) cas de reprise chirurgicale pour saignement avec hématome de la cavité résiduelle. Le constat de cette dernière complication nous a conduits à l'utilisation systématique de drains de Redon au niveau de la cavité résiduelle épicaudique.

Nous n'avons observé aucun cas de décès tardif ni aucun cas de récurrence après un suivi moyen de $40,5 \pm 19,4$ mois. Encore une fois, le caractère rare de cette pathologie et le faible nombre de patients inclus dans chaque série font que les statistiques relatives au suivi ne permettent pas de tirer de conclusions. Le Tableau 4 regroupe les statistiques de 89 patients avec un suivi jugé satisfaisant, il en ressort que la mortalité tardive est de 2,2 % et le taux de récurrence de 5,6 %.

En complément de la chirurgie, le traitement médical semble réduire le risque de récurrence et peut constituer à lui seul le traitement des kystes de petites taille ou des kystes calcifiés en cas de contre-indication chirurgicale [20,21]. Selon les recommandations de l'OMS, l'albendazole est utilisé à la dose de 10 à 15 mg/kg/j par cures d'un mois espacées de 15 jours, pendant 6 mois [10]. Ainsi, tous nos patients ont été mis sous albendazole et ont commencé leur traitement au moins deux semaines avant l'intervention (sauf pour le patient opéré en urgence et celui chez qui la découverte était fortuite).

5. Conclusion

Le kyste hydatique cardiaque est une pathologie rare, polymorphe et potentiellement grave. L'orientation diagnostique est rendue facile grâce à l'échocardiographie. Compte tenu de l'absence d'options thérapeutiques alternatives efficaces, la kystectomie et la périkystectomie, avec ou sans capitonnage de la cavité résiduelle, sont les seules techniques chirurgicales capables d'offrir des chances de guérison avec une morbi-mortalité acceptable.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Dighiero J, Canabal EJ, Aguirre CV, Hazan J, Horzales JO. Echinococcus disease of the heart. *Circulation* 1958;17:127–32.
- [2] OMS. Echinococcose. Aide-mémoire N° 377; 2017.
- [3] Derfoufi O, Akwa EN, Elmaataoui A, Miss E, Esselmani H, Lyagoubi M, et al. Profil épidémiologique de l'hydatidose au Maroc de 1980 à 2008. *Ann Biol Clin* 2012;70(4):457–61.

- [4] Jerbi S, Kortas C, Dammak S, Hamida N, Ennabli K. Les Kystes hydatiques cardiopéricardiques à propos de 19 cas Tunisiens. *Medecine* 2004;82(Suppl. 1):132–7.
- [5] Trehan V, Shah P, Yusuf J, Mukhopadhyay S, Nair GM, Arora R. Thrombembolism: a rare complication of cardiac hydatidosis. *Indian Heart J* 2002;54:199–201.
- [6] Ben Ismail M, Fourati M, Bousnina A, Zouari F. Cardiac hydatid cyst concerning 9 cases. *Arch Mal Corur* 1997;70(2):119–27.
- [7] Bennis A, Chraïbi S, Noureddine M, Bennani S. Apport de l'imagerie dans l'hydatidose cardiaque : à propos d'un cas. *Ann cardiol Angiol* 1996;45(3):132–5.
- [8] Brichignac X, Durieu L, Perinetti M, Géronière L, Richalet C, Vital Durand D. Kyste hydatique du cœur. *Press Med* 1997;26(14):663–5.
- [9] Kanwar JR, Kaushik SP, Sawhney IMS, Kamboj MS, Mehta SK, Vinayak VK. Specific antibodies in serum of patients with hydatidosis recognized by immunoblotting. *J Med* 1992;36:46–51.
- [10] Joushadi Z, Aïal F, Dreoua N, et al. Kyste hydatique cardiaque. Deux observations chez des enfants. *Presse Med* 2004;33:1260–3.
- [11] Bayezid O, Ocal A, Isik O, Okay T, Yakut C. A case of cardiac hydatid cyst localized on the interventricular septum and causing pulmonary emboli. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:324–6.
- [12] Onursal E, Elmaci TT, Tireli E, Dindar A, Atilgan D, Ozcan M. Surgical treatment of cardiac echinococcosis: report of eight cases. *Surg Today* 2001;31:325–30.
- [13] Birincioglu CL, Tarcan O, Bardakci H, Saritas A, Tasdemir O. Off-pump technique for the treatment of ventricular myocardial echinococcosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75(4):1232–7.
- [14] Kaplan M, Demirtas M, Cimen S, et al. Cardiac hydatid cysts with intracavitary expansion. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1587–90.
- [15] Shevchenko YL, Travin NO, Musaev GH, Morozov AV. Heart echinococcosis: current problems and surgical treatment. *Multimedia Man Cardiothorac Surg* 2005;11:15.
- [16] Tuncer E, Gezer Tas, Mataraci I, Tuncer A, Donmez AA, Aksut M, et al. Surgical treatment of cardiac hydatid disease in 13 patients. *Tex Heart Inst J* 2010;37(2):189–93.
- [17] Di Bello R. El injerto hidático del pericardio. *Arch Urug. Med Cir Esp* 1955;46:167.
- [18] Thameur H, Abdelmoula S, Chenik S, Bey M, Ziadi M, Mestiri T, et al. Cardiopéricardial hydatid cysts. *World J Surg* 2001;25:58–67.
- [19] Djoshibaev S, Kudaiberdiev T, Maralov A, Shabraliev S, Djooshev K, Halikov UM, et al. Surgical treatment of isolated cardiac echinococcosis: report of five cases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3(2):137–43.
- [20] Akar R, Eryilmaz S, Yazicioglu L, Eren NT, Durdu S, Uysal A, et al. Surgery for cardiac hydatid disease: an Anatolian experience. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3(3):238–44.
- [21] Bozbuga N, Erentug V, Akinci E, Yakut C. Is surgical therapy the only treatment of choice for cardiac echinococcosis with multiple organ involvement? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2003;2:367–8.
- [22] Papo I, Ginsberg E, Albrecht M, Martinović N, Sokolić J. Surgical treatment of cardiac echinococcosis: report of nine cases. *Texas Heart Inst J* 1982;9(1):3.
- [23] Kaplan M, Demirtas M, Cimen S, Ozler A. Cardiac hydatid cysts with intracavitary expansion. *Ann Thorac Surg* 2001;71(5):1587–90.
- [24] Özyurda Ü. Surgery for cardiac hydatid disease: an Anatolian experience. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:238–44.
- [25] Tasdemir K, Akcali Y, Gunebakmaz O, Kaya MG, Mavili E, et al. Surgical approach to the management of cardiovascular echinococcosis. *J Cardiac Surg* 2009;24(3):281–4.
- [26] Molavipour A, Javan H, Moghaddam AA, Dastani M, Abbasi M, Gihrahmani S. Combined medical and surgical treatment of intracardiac hydatid cysts in 11 patients. *J Cardiac Surg* 2010;25(2):143–6.
- [27] Yan F, Huo Q, Abudurehman M, Qiao J, Ma S, Wen H. Surgical treatment and outcome of cardiac cystic echinococcosis. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2015;47(6):1053–8.

Tracking cancer in Morocco: A systematic review

Cancer in Morocco

Zakariae Cherrat¹, Rachid Razine^{1,2}, Nada Bennani Mechita^{2,5}, Hayat Sine³, Abderrahmane Achbani⁶, Redouane Abouqal^{2,4}, Majdouline Oubtel^{1,2}¹ Department of Public Health, Laboratory of Community Health, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat² Department of Biostatistics, Clinical Research and Epidemiology (LBRCE), Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat³ Department of Laboratory of Medical Biology, Faculty of Medicine and Pharmacy, Mohamed V University, Rabat⁴ Department of Medical Emergency, Ibn Sina University Hospital Center, Rabat⁵ Directorate of Epidemiology and Diseases Control, Ministry of Health Morocco, Rabat⁶ Department of Biology, Laboratory of Cell Biology and Molecular Genetics, Faculty of Sciences, University Ibn Zohr, Agadir, Morocco**Abstract**

Aim: The aim of this systematic review is to study the epidemiological, risk factors and socio-economic characteristics of cancer in Morocco.

Material and Methods: A protocol for conducting our systematic review was developed according to the guidelines of "Preferred reporting articles for systematic reviews and meta-analysis". Several databases and the WHO clinical trial registries were consulted. A period from March to June, 2020 was devoted to this consultation. The protocol of the review was registered in the PROSPERO.

Results: Forty-Four studies were selected. The age of the study population ranged from 5 to 62 years. We found a predominance of patients living in urban areas, a high frequency of illiterate and a predominance of married patients. Cancer was more prevalent among the social group with limited health insurance. Smoking, obesity/overweight and family history were identified as risk factors for cancer. Cancers were diagnosed at advanced stages, mainly for colorectal, digestive, lung and cervical cancers.

Discussion: Cancer in Morocco affects the young, underprivileged and uninsured population with a marked delay in diagnosis. Finally, it is recommended to study the factors of delayed diagnosis and to make more efforts in prevention and early detection in order to reduce the incidence of cancer in our country.

Keywords

Epidemiological Profile, Risk Factors, Socioeconomic Characteristics, Morocco

DOI: 10.4328/ACAM.21030 Received: 2022-01-13 Accepted: 2022-02-15 Published Online: 2022-05-17

Corresponding Author: Zakariae Cherrat, 21, Crown Prince City, Inezgane, Morocco.

E-mail: cherrat.zakariae@gmail.com P: +21 266 215 50 65

Corresponding Author ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-0874>

Introduction

In Morocco, cancer has become a public health issue [1]. The extent of the disease has become more important, with 30,000 to 40,000 new cases being detected each year [2]. The pathogenesis of cancer is multifactorial, with a proportion attributable to lifestyle and individual risk factors. Cancer is a disease of social incidence due to its socio-economic effects that affect both the patient and his or her social environment. In recent years, several studies have attempted to define cancer incidence rates and estimate its epidemiology in several populations. While the literature is extensive, the incidence ranges reported are frequently inconsistent, reflecting the biases in patient recruitment, sampling procedures, and types of instruments employed. Incidence studies are important for use in the planning of health care and epidemiological investigations, because they provide important information to estimate the burden of disease in a population. This systematic review aims to study the epidemiological profiles of cancer, the socio-demographic and socio-economic characteristics of incident cases of cancer in Morocco and the risk factors of this disease.

Material and Methods

Research Strategy

A protocol for conducting our systematic review was developed according to the guidelines of "Preferred reporting articles for systematic reviews and meta-analysis" (PRISMA, 2009) [3]. This protocol was registered in the international prospective register of systematic reviews (PROSPERO: CRD42020173657). In order to identify studies relevant to this review, several databases were independently searched by two reviewers (ZC and RR): Science Direct, PubMed, Clinicalkey, Web of Science, EMBASE, LILACS, GLOBAL Health and Proquest. The search had no language restrictions. WHO clinical trial registries were also consulted. The keywords used were as follows: (cancer incidence) or (trends in cancer incidence) or (increase in new cancer cases) and (epidemiological patterns of cancer) or (epidemiological aspects of cancer) or (epidemiological characteristics of cancer) or (socio-economic characteristics of cancer patients) or (socio-economic characteristics of incident cancer cases) and (individual risk behaviours) or (individual risk factors) and (Morocco) or (the Kingdom of Morocco) or (cities in Morocco).

Criteria for inclusion:

- Studies on cancer in the Moroccan population, published between 2010 and 2019.
- Studies that have looked at the epidemiological patterns of cancer.
- Studies that have studied the socio-demographic characteristics of incident cancer cases in Morocco.
- Studies that have addressed risk factors for the disease including smoking, alcohol consumption, obesity and family history.

Exclusion criteria:

- The studies, which studied the anatomical profiles of cancer.
- Studies that were published in non-scientific journals

Evaluation of the Quality of Studies

A critical assessment of the quality of the selected studies was

conducted by two observers (ZC and RR) using the following tools: "Critical Appraisal Skills Program (CASP) Case-Control Study", "Critical Appraisal Skills Program (CASP) cohort study", "Quality Assessment Tool for Case Series Studies", and "Quality Assessment Tool for Cross-Sectional Studies".

Data extraction

Two reviewers (ZC and RR) independently extracted the data using a form designed for this purpose, based on COCHRANE's guide "Data collection form for intervention reviews". The extracted data includes epidemiological patterns of cancer, socio-demographic and socio-economic characteristics of patients (age, sex, place of residence, level of education, marital status, health insurance, socio-economic level). For risk factors, we extracted consumption of both alcohol and tobacco, obesity/overweight, and family history.

Results

Our search resulted in the selection of forty-four articles (n=44) (Figure 1).

With respect to study type: (n=10) were prospective control cases, (n=6) were retrospective case series, (n=3) were retrospective cross-sectional studies, (n=1) was a retrospective cohort study, (n=18) were retrospective studies, and (n=6) did not specify study type. About the study location: Rabat (n=14), Casablanca (n=5), Fez (n=9), Oujda (n=5), Meknes (n=1), Marrakech (n=2),

Casablanca and Rabat (n=5), Marrakech and Casablanca (n=1), and two multicenter studies (n=2). All studies were conducted in the hospital setting. For the sampling, only one study (n=1) defined the sampling method and sample size. This research included people of all ages [4]. With regard to ethical considerations: (n=16) studies obtained ethics committee approval, and (n=15) had signed informed consent from patients.

The quality of the selected studies was rated as "good". For the case-control studies, the average score was 9.1/11.

Socio-demographic and socio-economic characteristics of cancer patients

Age

Regarding the age of the study population of the selected articles, twenty-nine (n=29) studies showed an average age ranging from 8.28 to 61 years. The studies of Karkouri et al., (2010), Harmouch et al., (2012) and Hazmiri et al., (2018) had a very young study population, with an age range between 5 and 19 years [5,6,7]. Twelve studies (n=12) calculated a median age ranging from 45 to 62 years. Two studies (n=2) specified neither the average nor median age [8, 9] (Table 1, 2).

Sex

Twenty-one studies (n=21) looked at female cancer. The sex ratio was calculated in fifteen studies (n=15); male predominance was reported in thirteen studies (n=13) with a sex-ratio ranging from 0.88 to 2.5. In the study by Benlahfid et al. (2017), a male/female ratio was less than 1 (0.88) [10]. (Tables 1,2).

Areas of residence

Fifteen studies (n=15) studied the residential environment of cancer patients: thirteen (n=13) reported a predominance of patients from urban areas with a rate between 59.2 and 80%. Two studies (n=2) by Berraho et al. (2017) and Imad et al.

(2019) found a significant difference between the two settings [11, 12]. (Tables 1,2).

Level of education

Ten studies (n=10) examined patient education [4, 8, 11-18]. They revealed a predominance of illiterate patients with a rate between 47.56 and 84.4% (Table 1). An association between patients' lack of schooling and increased risk of cervical cancer was reported in the study by Berraho et al., (2017) [11].

Marital status

This variable was examined in twelve studies (n=12). Married status predominated in all of these studies. It ranged from 56.6% reported in the study by Berraho et al. (2012) [4], to 81% reported in the studies by Maamri et al. (2011) [9] and Imad et al. (2019) [15]. A significant difference between different marital status was reported in the study by Berraho et al. (2017) [11].

Socio-economic level

Seven studies (n=7) analyzed the socio-economic level of patients [4,8,9,11,12,14,17]. It was considered low in all studies with a percentage between 64 and 92.2. Two studies (n=2) reported low monthly income for patients [12,17]. The study by Berraho et al., (2017) showed the low socio-economic level (83.5%) by specifying the rate of unemployed patients (91%) [11].

Health Insurance

Four studies reported the issue of patient medical insurance [4,8,11,13]. The rate of patients with health insurance did not exceed 15% in all four studies. The study by Imad et al., (2019) found that 77.35% of the study population was affiliated to the medical assistance scheme [12].

Proportion of cancer risk factors in Morocco according to selected studies

We limited ourselves to the following four risk factors: smoking, alcohol consumption, obesity/overweight and family history. Thirteen studies (n=13) examined a single risk factor

[4,9,11,13,19-27], (n=4) studies reported two factors [14,28-30], three risk factors were addressed in (n=3) studies [10,16,17], and (n=2) studies reported all four risk factors [15,31].

Twelve studies (n=12) reported smoking as a risk factor for cancer with a percentage from 2.1 % to 86.15%) [10,11,14-19,24,26-28]. It is strongly associated with lung cancer in the study by Belmokhtar et al., (2019) [19]. The study conducted in Fez by Khalis et al., (2018) showed a very high proportion of passive smokers (44.7%) [17]. Alcohol consumption was reported in (n=5) studies, with a percentage from 1.69% to 17.4%) [10,14-16,31]. A statistically non-significant inverse association was reported in (n=4) studies between alcohol consumption and the risk of developing cancer [10,14,16,31]. Obesity/ overweight was reported in (n=7) studies: (9.7-46.8%) for obesity and overweight (32.3-53%), respectively [15,17,22,23,29-31]. Fourteen studies (n=14) addressed the family history of cancer. It was between 0.64 and 22.6% (Table 3).

Epidemiological profile of cancer patients in Morocco according to the studies analyzed

The epidemiological profile of cancer patients was explored in (n=36) studies. Histologic type was revealed in (n=28) studies, age at diagnosis in fourteen studies (=14), twenty-four specified the stage of the tumor, and (n=7) studies showed medical and/or surgical history of patients.

Histological type by cancer site

In studies investigating lung cancer, adenocarcinoma was the most common histological type (40.2-59%) [19,27,32]. For colorectal cancer, Lieberkühnien adenocarcinoma was predominant (82-97%) [15,33]. For breast cancer in both sexes, Infiltrating Ductal Carcinoma (IDC) was common with a proportion ranging from 86 to 96.4% [25,34-39].

Age of patients at the time of diagnosis

Age at diagnosis ranged between 5 and 71.1 years. The average age at highest diagnosis (71.1 years) was found in patients

Table 1. Socio-demographic characteristics of cancer patients in Morocco according to selected studies (Part I)

Studies	Cities	Age (Years)	Sex	Place of residence (%)	Level of education (%)	Marital status (%)
Imad & al. 2019 ¹³	Casablanca	55,49	1.12 ^{SR}	75,11 ^{MA}	47,56 ¹	77,78 ^{MA}
Abbass & al. 2011 ³⁸	Fez	45 ^{MA}	W	-	-	-
Melouki & al. 2018 ¹⁹	Fez	48	2.4 ^{SR}	-	-	-
Laamiri & al. 2013 ³⁴	Rabat	45,83 ^S	W	-	-	-
Lachgar & al. 2016 ³³	Rabat	59 ^{MA&S}	89.4% ^{MS}	-	-	-
Bourhafour & al. 2011 ³⁸	Rabat	62 ^{MA}	M	-	-	-
Khalis & al. 2018 ¹⁸	Fez	48,6 ^S	W	67,9 ^{MA}	63,7 ¹	64,6 ^{MA}
Slaoui & al. 2016 ³¹	Rabat	48,9 ^S	W	-	-	-
Al Jarroudi & al. 2017 ³⁴	Oujda	45,6 ^{MA&S}	W	-	-	-
Raissouni & al. 2012 ²⁷	Rabat	44	2.1 ^{SR}	-	-	-
Slaoui & al. 2015 ³¹	Rabat	58.1	M	-	-	-
Bennis & al. 2012 ³⁷	Fez	45	W	-	-	-
Belhamidi & al. 2018 ³⁴	Meknès	56.8	1.5 ^{SR}	60 ^{MA}	-	-
Laamiri & al. 2016 ³⁰	Rabat	32,84 ^S	W	-	-	-
Laamiri & al. 2015 ³²	Rabat	45,83 ^S	W	-	-	-
Zakkouri & al. 2015 ²⁸	Rabat	55,68	W	-	-	-
Berraho & al. 2012 ⁴	Casablanca/Rabat	51,98	W	60,8 ^{MA}	79,5 ¹	56,6 ^{MA}
Rais & al. 2012 ³⁶	Rabat	46 ^{MA}	W	-	-	-
Hazmiri & al. 201 ⁸⁸	Marrakech	8.28	1.6 ^{SR}	-	-	-

MA: median age, SR: sex ratio, FS: female sex, MS: male sex, M: men, W: women, RA: rural area, UA: urban area, I: illiterate, M: married, S: significant, RF: risk factor

Table 2. Socio demographic characteristics of cancer patients in Morocco according to selected studies (Part II)

Studies	Cities	Age (Years)	Sex	Place of residence (%)	Level of education (%)	Marital Status (%)
IMAD & al. 2019 ¹⁶	Casablanca	56,65	1.17 ^{SR}	80 ^{RA}	50I	81 M
Belmokhtar & al. 2019 ²⁰	Oujda	58 ^{MA}	91% ^{MS}	-	-	-
Boufettal & al. 2015 ²⁰	Casablanca	43	W	-	-	-
Khalil & al. 2016 ²¹	Casablanca	47,8	W	-	-	59.3 ^M
Slimani & al. 2016 ⁴⁰	Rabat	61	M	-	-	-
Errahali & al. 2017 ⁸	Oujda	-	1.97 ^{SR}	79 ^{UA}	-	-
Berraho & al. 2012 ⁴	Casablanca, Rabat	52,1	W	59.2 ^{JA}	84.4I	68.7 ^M
Maamri & al. 2011 ⁴	Oujda	-	W	-	66I	81 ^M
KENNANY & al. 2019 ²²	Casablanca, Rabat, Oujda, Fez, Marrakech	56.45	50.70% ^{FS}	69.20 ^{RA}	63.20I	76.30 ^M
ISMALI & al. 2014 ²²	Rabat	47 ^{MA}	W	-	-	-
Laamiri & al. 2014 ²³	Rabat	45.83 ^S	W	-	-	-
CHBANI & al. 2012 ²¹	Fez	53	55% ^{MS}	-	-	-
BENBRAHIM & al. 2017 ³⁶	Fez	47 ^{MA/FS}	W	-	-	-
Karkouri & al. 2010 ⁶	Casablanca/Rabat	9,3	1.3 ^{SR}	-	-	-
EL MAJJAOUJ & al. 2014 ²⁴	Marrakech	56 ^{MA}	2.08 ^{SR}	-	-	-
Benlahfid & al. 2017 ¹¹	Casablanca	55.55 ⁴¹	0.88 ^{SR}	63.8 ^{JA}	-	-
Mellouki & al. 2014 ²⁵	Fez	58	2.5 ^{SR}	56.3 ^{JA}	-	-
Elmajjaoui & al. 2016 ⁴⁴	Casablanca/Rabat	50 ^{MA}	W	-	-	80 ^M
HARMOUCH & al. 2012 ⁷	Rabat	8,36	1.2 ^{SR}	-	-	-
Errahali & al. 2016 ¹⁰	Oujda	53 ^{MA}	2.1 ^{SR}	-	-	-
Khalis & al. 2018 ¹⁸	Fez	49.7 ^S	W	67.9 ^{JA}	66.7I	65.3 ^M
Berraho & al. 2017 ¹²	Rabat, Casablanca, Fez	51,9	W	59.4 ^{JA}	84.3I	59.7 ^M
Smith & al. 2015 ²²	Marrakech Casablanca	60 ^{MA}	1.7 ^{SR}	79 ^{JA}	-	-
EL AMRANI & al. 2018 ¹⁵	Fez	40	1.16 ^{SR}	61.5 ^{JA}	48,6I	77.3 ^M
Obtel & al. 2015 ¹⁴	Casablanca/Rabat	50.5 ^{MA}	WM	-	-	-

MA: median age, SR: sex ratio, FS: female sex, MS: male sex, M: men, W: women, RA: rural area, UA: urban area, I: illiterate, M: married, S: significant, RF: risk factor

Table 3. Risk factors for cancer in Morocco according to selected studies

Studies	Cities	Tobacco (%)	Alcohol consumption (%)	Obesity/Overweight (%)	Family History (%)
IMAD & al. 2019 ¹⁶	Casablanca	32	1.69	53.0W/1.40 ^S	7
Belmokhtar & al. 2019 ²⁰	Oujda	86.15	-	-	-
Khalil & al. 2016 ²¹	Casablanca	-	-	-	22.6
Berraho & al. 2012 ⁴	Casa/Rabat	-	-	-	2.8
Maamri & al. 2011 ¹⁰	Oujda	-	-	-	15 ^{MS}
KENNANY & al. 2019 ²²	Casablanca, Rabat, Oujda, FEZ, Marrakech	12.10	2.40	43.70W/15.800 ^S	5.50
Laamiri & al. 2014 ²³	Rabat	-	-	40.40W/390 ^S	-
EL MAJJAOUJ & al. 2014 ²⁴	Marrakech	30.5	-	-	0.64
Benlahfid & al. 2017 ¹¹	Casablanca	23.4	17.4	-	19.2
Mellouki & al. 2014 ²⁵	FEZ	30.4	-	-	-
Khalis & al. 2019 ¹⁷	FEZ	2.3	2	-	9.3
Berraho & al. 2017 ¹²	Rabat, Casablanca FEZ	2.1	-	-	-
EL AMRANI & al. 2018 ¹⁵	FEZ	22.4	16.7	-	-
Laamiri & al. 2013 ²⁴	Rabat	-	-	40.40W/38.40 ^S	-
Khalis & al. 2018 ¹⁸	FEZ	44.7 ^{FS}	-	36.30W/46.80 ^S	16.5
Slaoui & al. 2016 ³¹	Rabat	-	-	27.90 ^S	14.6
Raissouni & al. 2012 ²⁷	Rabat	12.5	-	-	-
Laamiri & al. 2016 ³⁰	Rabat	-	-	32.30W/9.70 ^S	7.3
Laamiri & al. 2015 ²²	Rabat	-	-	-	14.3
Zakkouri & al. 2015 ²⁸	Rabat	11	-	-	-
Berraho & al. 2012 ⁴	Casa/Rabat	-	-	-	16.8
Rais & al. 2012 ²⁶	Rabat	-	-	-	7.8

OW: overweight, Ob: obesity, NS: not significant, PS: passive smoking

with colorectal cancer [33]. For pediatric tumours, the age of the children at diagnosis ranged from 5 to 9.3 years [5,7].

Tumor staging

Colorectal Cancer: According to the study by Belhamidi et al. (2018), 55% of the population studied had stage II colorectal cancer [33]. Two studies (n=2) attributable to Imad et al. (2019), found advanced stages of colorectal cancer (40% stage III and 36% stage IV) in the first study (54.65% stage III and IV) in the second [12,15].

Lung cancer: Tumors were diagnosed at advanced stages (stage III and IV) [19,27,32]. The study by Belmokhtar and al. (2019) reported a proportion of 97% of patients with stage III and IV lung cancer [19]. The study by Obtel et al. (2015) found a significant difference between the two sexes [18].

Breast cancer: The study by Obtel et al. (2015) found a predominance of stage II patients (59%) [18]. In two studies (n=2), the frequency of patients with stage II breast cancer ranged from 56 to 61.1% [30,34]. For stages II and III, the proportion of patients ranged from 77.8 to 82% [37,38].

Cervical cancer: Patients were identified in the Obtel Study (2015) as stage III (65.7%) [18]. In addition, the study by El Majjaoui et al. (2016) classified patients with advanced cervical cancer in stages III and IV (88%) [40].

Medical and Surgical History

Diabetes was reported in (n=4) studies [10,15,19,26]. It was between 4.6 and 46.7%. Hypertension was identified in two studies (n=2), with a proportion between 2.44 and 42.6% [10,19]. The study by Benlahfid et al. (2017) found a surgical history in the study population (34%) [10]. In addition, the study by Berraho et al. (2017) on cervical cancer showed the existence of Sexually Transmitted Infections (STIs) in 92.5% of the study population [11].

Discussion

According to the results of our review, cancer in Morocco affected the young population. It appeared at an average age between 8.3 and 62.0 years. Our review revealed a high male sex ratio. Among 19 studies of both sexes, 13 reported male dominance. This may be due to the difference between the high global incidence of cancer in men compared to women.

The studies, subjects of our review, reported a high predominance of illiterate patients between 47.6 and 84.4%. This may be explained by the fact that illiterate patients do not seek early detection of cancer. Another study conducted in Tunisia confirmed that the level of education was an obstacle to cancer detection [42].

Regarding socio-economic status, we found a high percentage of patients with a low socio-economic status (64.0-92.2%). In addition, the studies by Berraho and al., (2017) and EL Amrani et al., (2018) reported a significant association between low socio-economic status and the risk of cancer occurrence [11,14]. 1st study: OR=2,2; 95% CI 1,2-3,9 and 2nd study: OR=3,82;95% CI (1,38-10,55). These results were corroborated by a study in France, which attributed several types of cancers to low socio-economic status [43]. Thus, the study by Errahhali et al., (2017) reported 83.4% of unemployed patients [8] and 80% were poor according to another study [9]. The study by Khalis

et al., (2018) showed that 40.9% of patient households had a monthly income below 2000 MAD [17]. Low socio-economic level, in our context, is a determinant of cancer occurrence and a barrier to access to diagnosis and treatment.

With regard to health insurance, our review found a very low proportion of patients with medical coverage, no more than 15%. The study by Imad et al. (2019) found a high frequency (77.33%) of patients affiliated to the medical assistance system (RAMED) [12]. This can be explained by the fact that a high proportion (78.4%) of the employed workforce in Morocco is not subject to any health insurance organism.

The pathogenesis of cancer is multifactorial. Lifestyle or behavioural factors are no longer in evidence today. Smoking is a major known cause of cancer-related deaths worldwide. In addition, a causal link has been established between smoking and twelve types of cancer [44]. In our review, smoking was considered a risk factor for several types of cancer. Indeed, the study by Belmokhtar et al. (2019) reported a highly significant association between tobacco consumption and lung cancer [19], with a significant difference between sexes ($p < 0,001$). A study conducted in the United States of America (USA) in 2014 supported our results, reporting that ¾ of incident cancer cases were smokers, with a high proportion of smokers for lung cancer (81.7%) [45].

Concerning alcohol consumption, the results of our review showed low frequencies of alcohol consumption among the populations studied (1.69-17.4%). Several studies, subjects of our review, reported a non-significant inverse association between alcohol consumption and the risk of cancer. Our results are different from those confirmed by a French study, which showed that alcohol was the cause of 28,000 new cases of cancer. The same study found that 57.7% of esophageal cancer and 48.0% of liver cancer were attributable to alcohol [46]. In addition, a review of the literature concluded that the risk of cancer becomes greater if there is a synergistic interaction between alcohol consumption and smoking [47].

Evidence of a causal link between obesity and the development of cancer has been established [48]. Several epidemiological studies have correlated overweight with an increased risk of cancer occurrence in various locations [49]. In this regard, the results of our review revealed high frequencies of obesity (9.7-46.7%) and overweight (32.3-53.0%) in the populations studied. The idea behind this confirmation is the high prevalence of obesity (14%) and overweight (30%) in the Moroccan population [50]. An American study came to support our results, revealing a significant proportion of cancer (7.8%) attributable to obesity [45].

With respect to family history of cancer, several epidemiological studies have shown their association with an increased risk of developing cancer [51]. The shares attributable to family history were proportional to the location of cancer. It was 5-10% for breast cancer [52], 2.0-9.4% for colon cancer and 4.6-9.5% for prostate cancer [51]. The results of this review reported a frequency of patients with a family history ranging from 0.64 to 22.6%. Some characteristics of cancer patients in relation to family history have been revealed in this study.

In regard to the cancer epidemiology profile, we looked at four

elements: histological type, average age at diagnosis, staging, and medical history of cancer.

For lung cancer, adenocarcinoma was the most common histological type (40.2-59.0%). This can be explained by variations in smoking behaviour and the new composition of cigarettes. Moreover, in 2015, adenocarcinoma was the predominant histological type in Tunisia (46.3%) [53].

As for colorectal cancer, a highly elevated frequency of Liberkuhnian adenocarcinoma has been reported in our review. Our results were consistent with a French study, which confirmed that more than 95% of colorectal.

For breast cancer, our review revealed that infiltrating ductal carcinoma was the most common (86- 96.4%). These results were identical to those found in a Tunisian study for breast cancer, where the frequency of ductal infiltrating carcinoma was 94.6% [54]. For cervical cancer, our review reported a high frequency of squamous cell carcinoma (94.0%). The situation was similar in the Maghreb countries, in both Tunisia and Algeria, squamous cell carcinoma was the most frequent histological type in cervical cancer patients, with 86.2% and 90.5% respectively [55]. In addition, we found that breast and cervical cancer accounted for 56.3% of female cancers [18].

Cancer in Morocco was diagnosed at a young age, 67.0% were under 50 years of age [18]. Indeed, for breast cancer, two studies reported a young age (46.0-46.8 years). This can be explained by the policy of early detection of breast cancer envisaged by the Ministry of Health in Morocco.

The highest average age at diagnosis in our review was found in patients with colorectal cancer. This can be explained by the fact that colorectal cancer is a specific tumor of the elderly with recourse to late diagnosis.

Concerning the staging of tumors, 2/3 of the studies that looked at colorectal cancers revealed a predominance of tumors classified in advanced stages (III and IV). Lack of knowledge of the symptoms associated with this type of cancer may explain the delay in diagnosis.

For lung cancer, the studies, subjects of our review, showed a highly elevated frequency of patients diagnosed at advanced stages (III and IV). This may be explained by the late onset of symptoms indicative of the disease. Our results were corroborated by a Tunisian study, which reported a high frequency of patients with lung cancer classified as advanced (IIIB and IV) [56].

The results of the studies analyzed, in relation to breast cancer, reported a predominance of diagnosed tumors oscillating between intermediate stages (I and II) and stage III. This comes back to the policy of early detection of breast cancer undertaken in Morocco for several years. The results of our review were inconsistent with those of Canada, where 70% of breast cancer cases are diagnosed early, at stages I and II [57].

For breast and cervical cancer, our review identified a delay in screening for cervical cancer, stage III and IV. This type of cancer is much more related to underprivileged social classes, which can be explained by difficulties in accessing early screening despite the efforts made.

For pancreatic cancer, we have identified 59.3% of patients diagnosed at stage IV. These results are identical to those in Canada, 57% of pancreatic cancer cases were Stage IV [58].

This can be explained by the fact that most pancreatic cancers are not related to a preventable risk factor, and the tumor causes noticeable symptoms only in advanced stages.

As for medical history, several epidemiological studies have established an association between certain diseases and cancer. In this sense, the study by Gariani et al., (2010) confirmed a high frequency of certain cancers in the case of diabetes. Pancreatic cancer has been found in diabetics (80%), bladder cancer (40%) [59]. Similarly, diabetes increases the risk of colorectal cancer by 1.2 to 1.5 times [58]. The results of our review were consistent with those reported above. Diabetes was found in patients with colorectal cancer (19%) [15], gastric cancer (46.7%) [10] and pancreatic cancer (6%) [26]. The association between diabetes and risk of colorectal cancer occurrence can be explained by hyperinsulinemia and exposure to carcinogenic agents for the intestinal mucosa, caused by a longer intestinal transit time [59].

Concerning Arterial Hypertension (AHT), two studies in our review reported the presence of Arterial Hypertension in the populations studied: the first found a high frequency of Arterial Hypertension in patients with digestive cancer (42.6%) [10], and the second study reported 2.44% in cases of lung cancer [19]. In these two studies, AHT was found in parallel with diabetes. The presence of AHT in cancer patients can be explained by the behavioral risk factors favoring both cancer and high blood pressure (obesity, alcohol, tobacco, physical inactivity, etc.).

Regarding the history of sexually transmitted infections, the study by Berraho and al. (2017), part of our review, found a high frequency of STIs (90.2%) in patients with cervical cancer [11]. These results were corroborated by a study conducted in Africa on cervical cancer, which found a high frequency of STIs (70.2%) in patients with cervical cancer [60]. This may be due to the Human Papilloma Virus (HPV) responsible for STIs.

Limitations

Our systematic review has some limitations. Cancer studies did not cover all regions of the country. No studies included in this review were conducted in the northern and southern regions of Morocco. In addition, despite data from Casablanca and Rabat registries, these studies were carried out only in university hospital centers; none of these studies considered either regional centers or private oncology centers.

Conclusion

The studies analyzed showed particularities of cancer in Morocco. Most of the population affected by cancer was young, with low-income levels and a gender predominance of males. Several types of cancer in Morocco are diagnosed at advanced stages compared to Western countries. It is highly recommended to study the factors behind the delay in diagnosis and how to deploy more efforts in the prevention and early detection in order to reduce the incidence of cancer in the Moroccan population.

Acknowledgment

The authors would like to thank Professor Abdelmajid Redouane (Ibn Zohr University, Agadir, Morocco) for his assistance in reviewing the quality of the English manuscript.

Scientific Responsibility Statement

The authors declare that they are responsible for the article's scientific content including study design, data collection, analysis and interpretation, writing, some

of the main line, or all of the preparation and scientific review of the contents and approval of the final version of the article.

Animal and human rights statement

All procedures performed in this study were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. No animal or human studies were carried out by the authors for this article.

Funding: None

Conflict of interest

None of the authors received any type of financial support that could be considered potential conflict of interest regarding the manuscript or its submission.

References

- Brahmi SA, Zahra ZF, Seddik Y, Afqir S. The problem of the cost of new therapeutics in oncology: what about Morocco? *Pan Afr Med J*. 2016;24(1):51.
- Mechita NB, Tazi MA, Er-Raki A, Mrabet M, Saadi A, Benjaafar N et al. *Survie au cancer du sein à Rabat (Maroc) 2005-2008*. *Pan Afr Med J*. 2016;25.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Reprint—preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Physical Therapy*. 2009;89(9):873-80.
- Berraho M, Bendahhou K, Obtel M, Zidouh A, Benider A, Erhani H et al. Cervical cancer in Morocco: epidemiological profile from two main oncological centers. *J Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3153-7.
- Karkouri M, Zafad S, Khattab M, Benjaafar N, El Kacemi H, Sefiani S et al. Epidemiologic profile of pediatric brain tumors in Morocco. *J Child's Nervous System*. 2010;26(8):1021-17.
- Harmouch A, Taleb M, Lasseini A, Maher M, Sefiani S. Epidemiology of pediatric primary tumors of the nervous system: a retrospective study of 633 cases from a single Moroccan institution. *J Neurochirurgie*. 2012;58(1):14-18.
- Hazmiri F-E, Boukif F, Benali SA, El Ganoui NC, Rais H. Brain tumors in children: about 136 cases. *Pan African Medical Journal*. 2018;30:291.
- Erahali ME, Erahali ME, Ouazane M, Boulouiz R, Bellaoui M. Cancer incidence in eastern Morocco: cancer patterns and incidence trends, 2005–2012. *J BMC Cancer*. 2017;17(1):587.
- Maamri A, El Hfid M, Chafi A, Boutayeb A. Cervix and breast cancers in Oujda city in Eastern Morocco: Determinants and risk factors. *Open Journal of Preventive Medicine*. 2012; (2):1.
- Erahali ME, Erahali ME, Abda N, Bellaoui M. Correction: Exploring Geographic Variability in Cancer Prevalence in Eastern Morocco: a Retrospective Study over Eight Years. *Plos one*, 2016; 11(5), e0155200.
- Benlafid M, Erguibi D, Elhattabi K, Bensardi F, Khaiz D, Lafriek R et al. Descriptive epidemiology of peritoneal carcinosis of digestive origin at the Ibn Rochd University Hospital of Casablanca (2008-2010). *Pan Afr Med J*. 2017;27.
- Berraho M, Amarti-Riffi A, El-Mzibri M, Bezad R, Benjaafar N, Benideer A et al. HPV and cofactors for invasive cervical cancer in Morocco: a multicentre case-control study. *J BMC Cancer*. 2017;17(1):435.
- Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Jouti N T, Benider A et al. Influence of socio-economic factors and education level on colorectal cancer in the Moroccan population. *Pan Afr Med J*. 2019; 34:209.
- Berraho M, Obtel M, Bendahhou K, Zidouh A, Erhani H, Benider A et al. Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical cancer in Morocco. *Pan Afr Med J*. 2012;12(1): 1-8.
- El-Amrani-Joutey M, Jiménez-García R, Linares-García-Valdecasas R, Palomar-Gallego MA, Jiménez-Trujillo L, López-de-Andrés A et al. Infection by Epstein-Barr virus in Fes (Morocco). Prevalence and predictors of positivity in nasopharyngeal cancer. *Journal of Infection Public Health*. 2018;11(6):807-11.
- Imad FE, Drissi H, Tawfiq N, Bendahhou K, Jouti N T, Radallah D. Epidemiological, nutritional and anatomopathological aspects of colorectal cancers in the greater Casablanca region. *The Pan African Medical Journal*. 2019;32.
- Khalis M, Chajès V, Moskal A, Biessy C, Huybrechts I, Rinaldi S et al. Healthy lifestyle and breast cancer risk: A case-control study in Morocco. *J Cancer Epidemiology*. 2019; 58:160-166.
- Khalis M, Charbotel B, Chajès V, Rinaldi S, Moskal A, Biessy C et al. Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer: A case-control study in the Fez region, Morocco. *J PLoS One*. 2018;13(1):e0191333.
- Obtel M, Lyoussi B, Tachfouti N, Pelissier SM, Nejari C. Using surveillance data to understand cancer trends: an overview in Morocco. *J Archives of Public Health*. 2015;73(1):45-20.
- Belmokhtar KY, Tajir M, Boulouiz R, Bennani A, Brahm SA, Allouhi I et al. Lung cancer in Eastern Morocco: where do we stand? *Pan Afr Med J*. 2019;34.
- Khalil Al, Bendahhou K, Mestaghanmi H, Saile R, Benider A. Bilateral Synchronous Breast Cancer: Experiences of the Mohammed VI Center for the Treatment of Cancer CHU Ibn Rochd Casablanca. *Pan Afr Med J*. 2016;25.
- Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? *J Open Journal of Obstetrics Gynecology*. 2015;5(02):79.
- Laamiri FZ, Bouayad A, Otmani A, Ahid S, Mrabet M, Barkat A. Dietary factor obesity microenvironment and breast cancer. *J Gland Surgery*. 2014;3(3):165.
- Laamiri FZ, Otmani A, Ahid S, Barkat A. Lipid profile among Moroccan overweight women and breast cancer: a case-control study. *International Journal of General Medicine*. 2013;6:439.
- Mellouki I, Laazar N, Benyachou B, Aqodad N, Ibrahim A. Epidemiology of gastric cancer: experience of a Moroccan hospital. *Pan Afr Med J*. 2014;17:42.
- Rais G, Raissouni S, Aitelhaj M, Rais F, Naciri S, Khoyaali S et al. Triple negative breast cancer in Moroccan women: clinicopathological and therapeutic study at the National Institute of Oncology. *J BMC Women's Health*. 2012;12(1):1-9.
- Raissouni S, Rais G, Mrabet H, Raissouni F, Mouzaunt H, Aitelhaj M et al. Pancreatic adenocarcinoma in young adults in a Moroccan population. *J Gastrointest Canc*. 2012;43(4):607-11.
- Zakkouri FA-z, Saloua O, Halima A, Rachid R, Hind M, Hassan E. Smoking, passive smoking and lung cancer cell types among women in Morocco: analysis of epidemiological profiling of 101 cases. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):530.
- Elmajjaoui S, Ismaili N, Zaidi H, Elkacemi H, Hassouni K, Kebdani T et al. Epidemiological, clinical, pathological, and therapeutic aspects of gastric cancer in Morocco. *Clin Cancer Investig J*. 2014;3(1):3.
- Laamiri FZ, Hasswane N, Kerbach A, Aguenou H, Taboz Y, Benkirane H et al. Risk factors associated with a breast cancer in a population of Moroccan women whose age is less than 40 years: a case control study. *Pan Afr Med J*. 2016;24(1): 2-8.
- Slaoui M, Mouh FZ, Ghanname I, Razine R, El Mzibri M, Amrani M. Outcome of breast cancer in Moroccan young women correlated to clinic-pathological features, risk factors and treatment: a comparative study of 716 cases in a single institution. *J PLoS One*. 2016;11(10):e0164841.
- El Kinany K, Huybrechts I, Kampman E, Boudouaya HA, Hatime Z, Mint Sidi Deoula M et al. Concordance with the World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research recommendations for cancer prevention and colorectal cancer risk in Morocco: A large, population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2019;145(7):1829-37.
- Lachgar A, Tazi M, Afif M, Er-Raki A, Kebdani T, Benjaafar N. Lung cancer: incidence and survival in Rabat, Morocco. *J Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2016;64(6):391-5.
- Belhamidi MS, Sinaa M, Kaoukabi A, Krinou H, Menfaa M, Sakit F et al. Epidemiological and pathological profile of colorectal cancer: about 36 cases. *Pan Afr Med J*. 2018;30: 159.
- Abbass F, Bennis S, Znati K, Akashi Y, Amrani JK, El Mesbahi O et al. Epidemiological and biologic profile of breast cancer in Fez-Boulemane, Morocco. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*. 2011;17: 930-6.
- Benbrahim Z, Berrada A, Amaouir L, El Mrabet F Z, Elfatemi H, El Fakir S et al. Comparative study of inflammatory and non-inflammatory locally advanced breast cancer – the experience of a Moroccan hospital. *J Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie*. 2017;45(11):604-8.
- Bennis S, Abbass F, Akashi Y, Znati K, Joutei KA, El Mesbahi O et al. Prevalence of molecular subtypes and prognosis of invasive breast cancer in north-east of Morocco: retrospective study. *BMC Res Notes*. 2012;5(1):436.
- Bourhafour M, Belbaraka R, Souadka A, Mrabeti H, Tijami F, Erhani H. Male breast cancer: a report of 127 cases at a Moroccan institution. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):219.
- Ismaili N, Elyakoubi H, Bensouda Y, Erhani H. Demographic, clinical, pathological, molecular, treatment characteristics and outcomes of nonmetastatic inflammatory breast cancer in Morocco: 2007 and 2008. *Exp Hematol Oncol* . 2014;3(1):1-4.
- Slimani KA, Debbagh A, Sbitti Y, Erhani H, Ichou M. Male breast cancer in Morocco: Epidemiology and prognostic factors. A report of 140 cases. *J Gynécologie Obstétrique Fertilité*. 2016;44(11):636-40.
- Elmajjaoui S, Ismaili N, El Kacemi H, Kebdani T, Sifat H, Benjaafar N. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco. *BMC women's health*. 2016;16(1):62.
- Belaid I, Said N, Gahbiche S, Hochlef M, Chabchoub I, Ezzairi F. What could be the reasons of late diagnosis of breast cancer in Tunisia? *Tunis Med*. 2018;96(10-11):665-71.
- Menvielle G, Kulháňová I, Byrre J, Launoy G, Eilstein D, Delpierre C et al. Tobacco-attributable burden of cancer according to socioeconomic position in France. *Int. J. Cancer*. 2018;143(3):478-85.
- Mons U, Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H. Cancers due to smoking and high alcohol consumption: estimation of the attributable cancer burden in Germany. *J Deutsches Arzteblatt International*. 2018;115(35-36):571.
- Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa S A, Jacobs EJ et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *JCA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):31-54.
- Shield KD, Marant Micallef C, Hill C, Touvier M, Arvidsson P, Bonaldi C et al. New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption. *J Addiction*. 2018;113(2):247-56.
- Roquette R, Painho M, Nunes B. Spatial epidemiology of cancer. *J Geospatial Health*. 2017;12(1): 1-4.
- Vucenic I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012; 1271(1): 37-47.
- Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer-review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2018;26(1):1-7.
- El Rhazi K, Nejari C, Zidouh A, Bakkali R, Berraho M, Gateau PB. Prevalence of obesity and associated sociodemographic and lifestyle factors in Morocco. *Public Health Nutrition*. 2011; 14(1):160-7.
- Murff HJ, Spiegel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? an evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. *J JAMA Neurology*. 2004;292(12):1480-9.
- Seven M, Bağcıvan G, Akyuz A, Bölükbaş F. Women with family history of breast cancer: How much are they aware of their risk? *J Canc Educ*. 2018;33(4):915-21.
- Jemia EB, Kamoun H, Louhaichi S, Smadhi H, Greb D, Akrouf I, et al. Variation in the histological profile of lung cancer over the last 25 years in a pneumology department in Tunis. *J Revue des Maladies Respiratoires*. 2017;34: A79.
- Khilfi A, Ziadi S, Trimeche M, Hidar S, Mokni M, Bakir DA, et al.

Clinicopathological study of lobular carcinomas of the breast in the Tunisian Center: about 74 cases J Afr Cancer. 2011;3(3):155-62.

55. Yazghich I, Berraho M. Cervical cancer in the Maghreb countries (Morocco - Algeria - Tunisia): epidemiological-clinical profile and control policy. *Tunis Med*. 2018; 96 (10-11): 647 - 57.

56. Mejni I, Saad SB, Daghfous H, Khelifa MB, Tritar F. Primary lung cancer in Tunisia: from diagnosis to treatment. *J Revue des Maladies Respiratoires*. 2015;32:A131.

57. Liede A, Jerzak KJ, Hernandez RK, Wade SW, Sun P, Narod SA. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 ; 156(3): 587-95.

58. Mohsen Mroueh F. Diabète et cancer colorectal: épidémiologie et physiopathologie. *Strasbourg*; 2017. p.30-48.

59. Gariani K, Tran C, Philippe J. Diabetes and cancer: a pernicious association. *J Revue médicale suisse*. 2010;6(252):1193-4, 11968.

60. Nguessan K, Kouakou F, Loué V, Angoi V, Abauleth Y, Boni S. Cervical Cancer: Epidemiological Aspects and Management in African Settings. *J Mali Méd*. 2009;24(3):27-30.

How to cite this article:

Zakariae Cherrat, Rachid Razine, Nada Bennani Mechita, Hayat Sine, Abderrahmane Achbani, Redouane Abouqal, Majdouline Obtel. Tracking cancer in Morocco: A systematic review. *Ann Clin Anal Med* 2022; DOI: 10.4328/ACAM.21030

Decision on PBC-21-1329.R4 - Pediatric Blood & Cancer

PBC Editorial Office <onbehalf@manuscriptcentral.com>

21 mars 2022 à 17:40

Répondre à : PBCeditorialoffice@wiley.com

À : naaben7@gmail.com

Cc : PBCeditorialoffice@wiley.com, naaben7@gmail.com, nadaben7@gmail.com, sihamc@gmail.com, drabousselham@gmail.com, benmiloudsarra@yahoo.fr, aminakili@yahoo.fr, elkababri.maria@gmail.com, elmaani@hotmail.com, jelhoudzi@gmail.com, ejamila11@yahoo.fr, noufissa.benajiba@gmail.com, madani.hemato@gmail.com, maria.bennani@flsc.ma, belakhel2020@gmail.com, eric.bouffet@sickkids.ca, catherine.patte@gustaveroussy.fr, mhmed.harif@gmail.com, youbimohammed@yahoo.fr, lailahsn@gmail.com

21-Mar-2022

re: PBC-21-1329.R4 - Implementing WHO Global Initiative for Childhood Cancer in Morocco :Survival Study for the six indexed childhood cancers

Dear Dr. Bennani Mechita:

It is a pleasure to accept your manuscript for publication in Pediatric Blood & Cancer. Thank you and congratulations.

FIRST LOOK: Please note that, although the manuscript is accepted, the files will now be checked to ensure that everything is ready for publication, and you may be contacted if final versions of files for publication are required.

NIH FUNDING: Your response to the question about NIH funding appears below. If you marked "No," the production office will NOT automatically deposit the article to PubMed Central. (Note that this is different from PubMed, where all PBC papers will be indexed, regardless.)

Question: Was NIH funding received?

Your response: "No"

If the response above needs to be corrected, please reply to this e-mail.

This journal offers a number of license options, information about this is available here:

<https://authorservices.wiley.com/author-resources/Journal-Authors/licensing/index.html>. All co-authors are required to confirm that they have the necessary rights to grant in the submission, including in light of each co-author's funder policies. For example, if you or one of your co-authors received funding from a member of Coalition S, you may need to check which licenses you are able to sign.

Thank you again for your contribution to Pediatric Blood & Cancer. We look forward to seeing more of your work in the future.

Sincerely,

Carlos Rodriguez-Galindo, MD
Associate Editor, Pediatric Blood & Cancer

Thomas G. Gross, MD, PhD
Deputy Editor, Pediatric Blood & Cancer
Professor, Dept of Pediatrics
Center for Cancer and Blood Disorders
Children's Hospital Colorado
University of Colorado School of Medicine

(80,2 %) mais seulement 11,6 % avaient un bon niveau de connaissances des maladies ciblées par la vaccination. Le niveau d'instruction élevé, l'exercice d'une profession, la vie en couple et la pratique de la religion chrétienne influençaient la connaissance des mères ou accompagnatrices ($p < 0,05$). Souvent confrontées à des rumeurs, 39,7 % d'entre elles y croyaient. La stérilité, les effets négatifs des vaccins étaient les principales rumeurs véhiculées, mais elles ne semblaient pas constituer un frein à la vaccination des femmes.

Conclusion Le niveau de connaissance des maladies cibles du PEV demeure insuffisant et est associé à des croyances erronées. La sensibilisation reste un levier essentiel pour le développement des activités vaccinales.

Mots clés Connaissances ; Opinions ; Croyances ; Vaccination ; Côte d'Ivoire

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.051>

PM8

Conception d'un système d'information dématérialisé pour le recueil de données rapportées par les personnes vivant avec le VIH en soin courant en Aquitaine

D. Barger^{a,*}, O. Leleux^a, V. Conte^b, I. Crespel^c, S. Delveaux^c, F. Dabis^{a,c}, F. Bonnet^{a,d}

^a Université de Bordeaux, Inserm U1219, Bordeaux, France

^b Université de Bordeaux, centre de recherche et développement en informatique médicale, Bordeaux, France

^c COREVIH Aquitaine, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^d Service de médecine interne et maladies infectieuses, hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : diana.barger@u-bordeaux.fr (D. Barger)

Introduction Les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) peuvent prétendre à une espérance de vie proche de celle de la population générale à condition d'être dépistées et prises en charge précocement. Néanmoins, le risque de comorbidités variées augmente en raison du vieillissement et les troubles psychiatriques et addictifs sont fréquents. Le bilan de l'état de santé des PVVIH ne se limite donc plus au contrôle de la charge virale VIH plasmatique et au dépistage des comorbidités, mais doit capturer et prendre en compte d'autres dimensions. Nous avons conçu un système d'information dématérialisé pour le recueil de données rapportées par les PVVIH (e-Patient-Reported

en charge et ayant déjà un dossier AKPLUG[™] sont éligibles (~4000 personnes fin 2016). Le modèle de recueil est le suivant : lors de sa consultation, l'investigateur invite le patient ayant consenti à se créer un compte sur le site ePRO et lui remet son identifiant unique. Une fois sur le site, l'utilisateur s'inscrit en cliquant sur le bouton « Je participe » et crée son compte en mettant son identifiant unique. Il est alors invité à remplir un questionnaire qui comprend une auto-évaluation de sa santé physique, des symptômes ressentis, de l'impact du traitement, de la détresse émotionnelle, des relations intimes et sociales, des caractéristiques socio-économiques, et des comportements. Ce recueil sera répété annuellement. L'interface permet également au patient de dialoguer avec son médecin.

Conclusions Notre système innovant propose un modèle de recueil et de repérage souple, robuste et adapté à la pratique des acteurs de santé et a priori convenable pour les usagers. Le but ultime est de disposer pour la majorité des PVVIH d'une bonne appréciation répétée de leur état de santé, afin d'optimiser les filières et les parcours, et ainsi de mieux planifier les services. L'expérimentation débute en 2017 avec l'objectif d'une validation de l'interface avant son implémentation à grande échelle.

Mots clés Patient reported outcomes ; VIH ; Qualité de vie ; Nouvelle technologie

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.052>

PM9

Évolution des Infections respiratoires aiguës basses chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc

N. Bennani Mechita^{a,b,*}, R. Razine^{a,b}, A. Elmarnissi^c, L. Lahlou^{a,b}, M. Obtel^{a,b}, I. Cherkaoui^d, M. Mrabet^a, R. Abouqal^b

^a Laboratoire de médecine sociale, faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

^b Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique, faculté de médecine et de pharmacie, Université Mohammed V, Rabat, Maroc

^c Direction de la planification et des ressources financières, Maroc

^d Direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Maroc

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nadaben7@gmail.com (N. Bennani Mechita)

Introduction Les infections respiratoires aiguës basses (IRAB) représentent une importante cause de mortalité chez l'enfant âgé de moins de 5 ans au Maroc. L'objectif de cette étude était d'explorer l'évolution des IRAB chez l'enfant âgé de moins de 5 ans en fonction de l'introduction du vaccin pneumococcique en 2010 dans le programme national d'immunisation au Maroc.

Méthodes Les données relatives aux IRAB chez l'enfant âgé de moins de 5 ans de l'année 2005 à l'année 2014 ainsi que les populations cibles durant ces années ont été recueillies à partir des données publiées annuellement dans le rapport santé en chiffre du ministère de la santé Marocain. Nous avons utilisé l'analyse de régression en point joint, l'année de survenue des IRAB a été introduite comme variable indépendante. Cette méthode permet de détecter dans la période d'étude, les années associées à un changement significatif de la tendance temporelle. Le point joint correspond au meilleur moment où la tendance de l'incidence des IRAB a changé de façon significative. Cette méthode permet également d'estimer le changement annuel en pourcentage (APC) avec son intervalle de confiance à 95 % pour chaque tendance identifiée. Dans un premier temps, nous avons réalisé cette analyse chez l'ensemble des enfants âgés de moins de 5 ans, ensuite nous avons réalisé des analyses stratifiées par tranche d'âge, par milieu (rural, urbain) et par région. Les APC avant et après le point joint ont été représentés dans les différentes régions à l'aide du logiciel micromaps.

Résultats L'incidence des IRAB a augmenté de façon statistiquement significative entre 2005 et 2011 (APC = 3,1 %), de 2011 à 2014 cette incidence a diminué (APC = -4,3 %) le point joint correspondait à l'année 2011 avec un intervalle de confiance compris entre 2007 et 2012. Pour les enfants âgés de moins de 1 an l'incidence a augmenté en moyenne de 2,2 % annuellement de 2005 à 2011, de 2011 à 2014 cette incidence a baissé (APC = -5,6 %). Pour les enfants âgés de 1 à 2 ans l'incidence a également augmenté entre 2005 et 2011 (APC = 2,4 %) et a diminué entre 2011 et 2014 (APC = -2,4 %). Pour les enfants âgés entre 2 et 5 ans l'incidence a augmenté entre 2005 et 2011 (APC = 3,2 %) et a baissé entre 2011 et 2014 (APC = -4,1 %). En milieu urbain, l'incidence a augmenté de 2005 à 2011 (APC = 4,3 %) et a baissé entre 2011 et 2014 (APC = -5,1 %). En milieu rural, l'incidence a augmenté entre 2005 et 2011 (0,99 %) et a baissé entre 2011 et 2014 (APC = -2,8 %). Dans 10 régions sur 16 l'intervalle de confiance du point joint comprenait la période de temps au décours de la vaccination.

Conclusion La diminution de l'incidence des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5 ans coïncidait avec l'introduction du vaccin pneumococcique, ceci implique une éventuelle influence de l'introduction du vaccin pneumococcique sur l'évolution des IRAB mais cette hypothèse doit être explorée par des études plus poussées notamment une analyse en séries temporelles interrompues.

Mots clés Infections respiratoires ; Enfants ; Point-joint

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.053>

Résultats Au total, 450 étudiants ont participé à notre enquête, la moyenne d'âge était de 22,38 ans (ET = 1,69 ans) avec une prédominance féminine (56,0 %). Environ 17,5 % des étudiants étaient victimes d'au moins un accident d'exposition au sang ; 38,3 % de ces étudiants connaissaient les précautions standards indispensables pour prévenir ces accidents, 61,7 % n'utilisaient pas régulièrement le conteneur à aiguilles, 56,8 % re-capuchonnaient « toujours » ou « souvent » les aiguilles utilisées et seulement 46,8 % ont déclaré être vaccinés contre l'hépatite virale B. La décision de porter des gants était influencée par le statut sérologique des patients dans 73,5 % des cas. Seulement 24,7 % de ces accidents étaient déclarés et 21,1 % des étudiants ayant déclaré ont fait une surveillance sérologique après. La survenue des AES était significativement associée au re-capuchonnage des aiguilles (p value = 0,002) et à la méconnaissance des précautions standards (p value = 0,028).

Conclusion Les étudiants en médecine constituent une partie non négligeable des personnes à risque d'accidents d'exposition au sang. Notre étude a montré une fréquence importante de ces accidents chez les étudiants en médecine de Casablanca et a dévoilé les insuffisances remarquables des connaissances et d'application des mesures de prévention ainsi que le manque d'information sur la conduite à tenir après l'exposition. D'après ces résultats, il s'avère nécessaire de mettre en place des actions de formation et d'information sur les AES et leurs moyens de prévention pour les étudiants en médecine avant le début de leurs stages hospitaliers, d'obliger et de suivre leur vaccination contre l'hépatite B et surtout de leur rendre disponible et à portée de main tout le matériel nécessaire pour se protéger.

Mots clés Accident d'exposition au sang ; Étudiants en médecine ;

Précautions standard

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.054>

PM11

Stages internationaux : auto-évaluation et perception de l'expérience des étudiants des facultés de médecine au Maroc



A. Boufars^{a,*}, S. Elkafssaoui^a, R. Razine^b, M. Mrabet^a, A. Zrara^a

^aService d'hygiène et médecine de collectivité, hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

^bDépartement de santé publique, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Maroc

*Auteur correspondant.

liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.007>

2.2

Données de vraie vie en oncologie. Méthodologie de constitution d'une plateforme de données exhaustives multisources : l'exemple de la base ESME



T. Guesmia^{a,*}, C. Courtinard^a, F. Bachelot^b, M. Mons^c, A. Jaffre^d, A.V. Guizard^e, J.P. Bleuse^f, P. Arveux^g, E. Chamorey^h, M. Bretonⁱ, L. Laborde^j, D. Parent^k, David Perol^l, Mathieu Robain^a

^aUnicancer, Paris, France

^bInstitut Curie, Paris/Saint-Cloud, France

^cGustave-Roussy, Villejuif, France

^dInstitut Bergonié, Bordeaux, France

^eCentre François-Baclesse, Caen, France

^fInstitut du cancer de Montpellier, Montpellier, France

^gCentre George-François-Leclerc, Dijon, France

^hCentre Antoine-Lacassagne, Nice, France

ⁱCentre Eugène-Marquis, Rennes, France

^jInstitut Paoli-Calmette, Marseille, France

^kInstitut Jean-Godinot, Reims, France

^lCentre Léon-Bérard, Lyon, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : t-guesmia@unicancer.fr (T. Guesmia)

Introduction Les données de vraie vie (RWD) ont un rôle important pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments et des stratégies thérapeutiques, et ce en complément des données provenant des essais cliniques contrôlés. La méthodologie de constitution de la plateforme de RWD ESME repose sur une approche multi sources pour centraliser et standardiser les données nationales relatives à la prise en charge (PEC) des patients dans les 18 centres de lutte contre le cancer.

Méthodes La plateforme ESME, gérée par R&D Unicancer, intègre des variables issues de bases de données structurées (données relatives aux séjours hospitaliers et données sur les médicaments dispensés dans les centres), ainsi que des données non structurées issues du dossier patient informatisé (DPI). L'intégration des données du DPI implique une relecture systématique par des techniciens d'études cliniques spécifiquement formés, tenant compte si disponibles des données des bases locales (données des bases RCP, données issues de l'enquête permanente cancer si poursuivie...). La plateforme pour laquelle la gestion de l'anonymat est gérée centre par centre, regroupe l'ensemble des données anonymisées consolidées des différentes sources.

contrôle d'un comité de déontologie et d'un comité consultatif international (dix projets de recherche sont actuellement en cours).

Conclusion La plateforme ESME constituera à terme une source unique et indépendante d'analyse de données dans une grande variété de pathologies d'organes ou de domaines thérapeutiques en oncologie. Elle pourra contribuer à une meilleure compréhension de l'utilisation des stratégies thérapeutiques en vraie vie ainsi que leurs déterminants. Ces données peuvent guider la communauté scientifique vers une prise de décision adaptée au contexte et améliorer la PEC du patient en oncologie.

Mots clés Données en vie réelle ; Cancer du sein métastatique ; Méthodologie ; Épidémiologie ; Base de données

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.008>

2.3

Évaluation de l'impact de l'introduction du vaccin pneumococcique sur l'évolution de la mortalité infantile-juvénile au Maroc



N. Bennani Mechita^{a,b,*}, R. Razine^{a,b}, A. Elmarnissi^c, L. Lahlou^{a,b}, M. Ob^{a,b}, I. Cherkaoui^d, M. Mrabet^a, R. Abouqal^b

^aLaboratoire de médecine sociale, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V Rabat, Maroc

^bLaboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique, faculté de médecine et de pharmacie, université Mohammed V Rabat, Maroc

^cDirection de la planification et des ressources financières, Maroc

^dDirection d'épidémiologie et de lutte contre les maladies, Maroc

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nadaben7@gmail.com (N. Bennani Mechita)

Introduction Au Maroc, le niveau de mortalité infantile-juvénile a baissé de 84 en 1992 à 23,7 pour mille naissances vivantes en 2015 soit une réduction de 71 %. L'objectif de cette étude est d'analyser l'impact de l'introduction du vaccin pneumococcique en 2010 sur la réduction de la mortalité infantile-juvénile par causes respiratoires.

Méthodes Les taux de mortalité infantile-juvénile de 2007 à 2013 par cause respiratoire ont été analysés à l'aide d'une analyse en séries temporelles interrompues se basant sur une régression de Poisson avec correction de la surdispersion (quasi-Poisson) et en introduisant un terme de décalage (offset) égal au log de la population divisé par 100 000. Les taux de mortalité par autres causes ont également été analysés dans un but de comparaison. Les variables explicatives étaient le temps (en mois) écoulé depuis le début de l'étude, un terme de vaccination égal à 0 avant la vaccination et à 1 après son

introduction, le temps (en mois) écoulé après l'introduction de la vaccination et deux termes sinus et cosinus des mois calendaires pour ajuster sur la saisonnalité. Nous avons exclu de l'analyse l'année suivant l'introduction de la vaccination. Nous avons ensuite réalisé une analyse stratifiée sur les tranches d'âge (< 1 an et entre 1 et 5 ans).

Résultats Durant la période d'étude, 1334 cas de décès par cause respiratoire et 27 534 cas de décès par autres causes sont survenus chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Chez les enfants âgés de moins de 1 an, 1077 cas de décès de cause respiratoire et 24 869 cas de décès d'autres causes sont survenus et chez les enfants âgés entre 1 et 5 ans, 257 cas de décès de cause respiratoire et 2665 cas de décès d'autres causes sont survenus. Les taux de mortalité infanto-juvénile par cause respiratoire ont diminué de 31 % (IRR = 0,69 IC 95 % = [0,49–0,98]) durant la période post-vaccinale de façon statistiquement significative ($p = 0,004$) contrairement aux taux de mortalité par autres causes ($p = 0,063$). Chez les enfants âgés de moins de 1 an, les taux de mortalité par cause respiratoire ont diminué de 30 % (IRR = 0,70, IC 95 % = [0,50–0,96]) dans la période post vaccinale de façon statistiquement significative ($p = 0,02$) contrairement aux taux de mortalité par autres causes ($p = 0,135$). Chez les enfants âgés entre 1 et 5 ans, la diminution des taux de mortalité par cause respiratoire et autres causes dans la période post-vaccinale était non statistiquement significative.

Conclusion La diminution des taux de mortalité infanto-juvénile dans la période post-vaccinale est en faveur d'une efficacité vaccinale dans la prévention des infections respiratoires. L'absence de diminution des taux de mortalité par autres causes vient conforter cette hypothèse.

Mots clés Vaccin pneumococcique ; Respiratoire ; Enfants ; Séries-temporelles

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.009>

2.4

La diminution au cours du temps de l'indice de masse corporelle est liée à la progression d'ataxie spinocérébelleuse



A. Diallo^{a,*}, H. Jacobi^c, T. Klockgether^c, S. Tezenas du Montcel^{a,b}, pour le Consortium EUROSCA

^a Sorbonne universités, université Pierre et Marie Curie (UPMC), université Paris 06, UMR_S 1136, institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, F-75013 Paris, France

^b AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, département de santé publique, unité de biostatistique et information médicale, F-75013 Paris, France

^c University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

2006 dans la cohorte EUROSCA, seulement 384 patients avec au moins trois mesures de poids ont été analysés. Les patients étaient vus chaque année pendant trois ans \pm trois mois, et à des intervalles irréguliers par la suite sur un maximum de suivi de six ans. L'âge depuis la naissance a été utilisé comme échelle de temps. Les critères d'évaluation clinique étaient l'indice de masse corporelle (IMC) et le score SARA. Un modèle linéaire mixte a été utilisé pour étudier l'évolution de l'IMC au cours du temps et un modèle mixte à classe latente pour identifier les sous-groupes. Pour tenir compte du processus de sortie informative, une analyse de sensibilité sous MNAR a été effectuée en utilisant des modèles conjoints pour données longitudinales et de délai jusqu'à la sortie.

Résultats L'IMC décline de façon cubique au cours du temps ($0,11 \pm 0,03$ d'IMC toutes les décennies ; $p < 0,0001$). Les analyses de trajectoires ont identifié trois sous-groupes d'évolution différente de l'IMC : 23 % ($n = 88$) de patients qui déclinent leur IMC au cours du temps, 18 % ($n = 70$) qui l'augmentent et 59 % ($n = 226$) qui ont un IMC stable. Selon la classification postérieure d'appartenir au groupe, les patients qui baissent leur IMC étaient plus sévères à l'inclusion avec un score SARA plus élevé (16 ± 8 point) et une fréquence plus élevée de signes non ataxiques, en particulier des symptômes moteurs comparés à d'autres. La progression de la maladie est significativement plus rapide chez les patients qui baissent leur IMC ($5,7 \pm 0,73$ points SARA par décennie), intermédiaire chez les patients avec un IMC stable ($4,2 \pm 0,47$ points SARA par décennie) et plus lente dans le groupe qui augmente leur IMC ($3,3 \pm 0,78$ points SARA par décennie). Les estimations des paramètres du modèle conjoint étaient semblables à celles des méthodes standards suggérant une absence de biais.

Interprétations Ces résultats ont des implications importantes pour le design de futurs essais thérapeutiques car ils fournissent une base pour la sélection et la stratification des patients. De plus, ces résultats soulignent l'utilité de l'IMC comme bio-marqueur de la progression de la maladie.

Mots clés Ataxie spinocérébelleuse ; Indice de masse corporelle ; Modèle mixte à classe latente ; Données longitudinales

Déclaration de liens d'intérêts Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2017.03.010>

2.5

Modalités de traitement et survie des patients atteints de sarcome des tissus mous métastatiques : l'étude METASARC



M. Savina^{a,b,*}, A. Le Cesne^c, J.Y. Blay^d, I. Ray-Coquard^d, O. Mir^c, M. Toulmonde^a, S. Cousin^a, P. Terrier^c, D. Ranchere-Vince^d, P. Meeus^d, E. Stoeckle^a, C. Honoré^c, P. Sargos^a, M.P. Sunyach^d

RESUME

Contexte : L'infection respiratoire aiguë basse est une cause majeure de décès chez les enfants âgés de < 5 ans au Maroc. Le vaccin anti-pneumococcique conjugué 13-valent a été introduit dans le programme national de vaccination marocain en 2010.

Objectif : Analyser l'impact de l'introduction du vaccin anti-pneumococcique sur l'évolution des infections respiratoires, et sur la mortalité par infection respiratoire chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc

Méthodes : Cette étude s'est déroulée en deux temps. Nous avons commencé par une analyse par régression pointjoint pour estimer la tendance de l'infection respiratoire aiguë basse chez les enfants de moins de 5 ans entre 2005 et 2014, en utilisant les données publiées annuellement par le Ministère de la santé. Nous avons ensuite réalisé une analyse de série temporelle interrompue pour analyser l'évolution des taux de mortalité infantile d'origine respiratoire entre 2007 et 2013. Les taux de mortalité de causes congénitales et chromosomiques ont également été analysés à des fins de comparaison.

Résultats : L'incidence des infections respiratoires aiguës basses a augmenté significativement entre 2005 et 2011 : de 3,08 % par an chez les enfants de < 5 ans. Cependant, l'incidence était stable après 2011 (après l'introduction du vaccin) car les tendances observées n'étaient pas significatives.

Dans la période post-vaccinale, les taux de mortalité infantile d'origine respiratoire ont diminué de 28 % (Rapport des taux de mortalité (MRR) = 0,72, IC à 95 % : 0,58–0,83) Cependant, les taux de mortalité de causes congénitales et chromosomiques dans la période post-vaccinale étaient stables chez les enfants de moins de 5 ans (MRR = 1,19, IC à 95 % : 0,97–1,48),

Conclusion : Nos résultats démontrent l'impact de la réduction de la morbi-mortalité par infections respiratoire chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc.

Mots-clés : infections respiratoires aiguës basses, vaccin anti-pneumococcique conjugué, enfants, régression jointpoint, séries temporelles interrompues

ABSTRACT

Background: Acute lower respiratory infection is a major cause of death in children aged < 5 years in Morocco. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine was introduced into the Moroccan national immunization program in 2010.

Objective: To analyze the impact of the introduction of the pneumococcal vaccine on the evolution of respiratory infections, and on mortality from respiratory infection in children under 5 years in Morocco

Methods: This study was conducted in two stages. We started with a joinpoint regression analysis to estimate the trend of acute lower respiratory infection in children under 5 between 2005 and 2014, using data published annually by the Ministry of Health. Then we performed an interrupted time series analysis to analyze the evolution of respiratory mortality rates in children between 2007 and 2013. Mortality rates from congenital and chromosomal causes were also analyzed for comparison.

Results: The incidence of acute lower respiratory infections increased significantly between 2005 and 2011: by 3.08% per year in children < 5 years old. However, the incidence was stable after 2011 (after the introduction of the vaccine) because the trends observed were not significant.

In the post-vaccination period, respiratory mortality rates in children decreased by 28% (Mortality rate ratio (MRR) = 0.72, 95% CI: 0.58–0.83) However, mortality rates from congenital and chromosomal causes in the post-vaccination period were stable in children under 5 years (MRR = 1.19, 95% CI: 0.97–1.48),

Conclusion: Our results demonstrate the impact of reducing morbidity and mortality from respiratory infections in children under 5 years old in Morocco.

Key words: acute lower respiratory infections, pneumococcal conjugate vaccine, children, joinpoint regression, interrupted time series analysis