

Année: 2022

Thèse N°: 51

**IMPACT DE LA VACCINATION ANTIPNEUMOCOQUE
SUR L'INCIDENCE DES INFECTIONS INVASIVES
À PNEUMOCOQUE ET SUR L'ANTIBIORESISTANCE
CHEZ LES ENFANTS AGES DE MOINS DE CINQ ANS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 13/04/2022

PAR

Madame Hiba SABBAR

Née le 18 Janvier 1998 à Inezgane

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : *Streptococcus pneumoniae*; Pneumocoque; Vaccin anti-pneumocoque;
VCP-10; VCP-13 ; Infections invasives à pneumocoque ;
Antibiorésistance ; Enfants

Membres du Jury :

Madame Mdaghri Alaoui asmaa

Professeur de Pédiatrie

Président

Madame Imane Jroundi

Professeur de Santé publique et de médecine communautaire

Rapporteur

Monsieur Lahlou Amine Idriss

Professeur de Microbiologie

Juge

Monsieur Tligui Houssain

Directeur laboratoire de recherche de l'hôpital des enfants de Rabat

Juge

Monsieur Mohammed Adnane EL WARTIT

Professeur d'Informatique Pharmaceutique

Juge

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

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HML Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R. L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezhia *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie **Directeur Hôp. des Spécialités**
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

Avril 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI EL Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL *	Anatomie Pathologique

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr.LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR



Dedicasses :



Je dédie ma thèse de doctorat en pharmacie... :

*À mes chers grand-parents Lahoucine Sioud
et Zahra Ouhani*

Tout un livre de mille pages me sera nécessaire pour vous exprimer à quel point je suis fière de vous avoir dans ma vie, d'avoir partagé toute mon enfance avec vous, de m'avoir transmis tous vos valeurs et principes. Je suis le miroir de votre amour inconditionnel. Je ne serai pas où je suis aujourd'hui sans vous, sans votre amour.

Cher Papi, chère Mami, votre bonté, votre pur amour, votre générosité et bienveillance envers moi sont plus grands que cet univers

Vous êtes mon trésor sur cette terre, la lumière de mes jours, la lune des mes nuits. Que Dieu vous garde et vous donne santé, longue vie et vous procure bonheur.

Que ce travail soit le témoin de ma profonde affection pour vous mes chers grands-parents.

À la mémoire de mon cher grand-père Abdellah Sabbar

À ma chère grand-mère Zahra Chiguer

Cher Grand-père,

J'aurai tant souhaité que vous soyez présent dans ma vie, depuis mon enfance. Vous étiez un grand homme et vous aviez vécu votre vie avec tant de dignité et charité. Vous étiez un des militants pour l'indépendance du Maroc. J'ai tant voulu vous connaître et apprendre de votre courage et sagesse.

Je dédie ce travail pour votre âme et pour tous ce que vous aviez fait pour le Maroc.

Que le Dieu Très-Haut comble votre âme de sa miséricorde et paix.

Chère Lalla Zahra,

Vos prières m'ont toujours accompagné depuis ma jeune enfance. Votre optimisme et perserverance m'a donné du courage pour affronter les obstacles de la vie pour un meilleur futur.

Je prie Allah de vous accorder santé, longue vie et bonheur pour le reste de vos jours.

À mes chers parents Yamina Sioud et Hamid Sabbar

À vous mes chers parents,

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail pour vous, pour votre amour inconditionnel, pour vos sacrifices, pour votre dévouement envers votre fille. Je serai éternellement reconnaissante pour tous ce que vous aviez pu faire pour moi. Vous avez cru en moi, cru en mes rêves et en mes ambitions.

À toi maman, pour ta tendresse, ton pur amour, pour avoir veillé sur moi jour et nuit, avoir été près de moi tout au long de mon parcours. Je t'admire chaque jour pour ton esprit de combattante et de persévérante. Pour ton humour qui fait mon âme sourire de joie et de bonheur. Je te remercie pour m'avoir offert le plus beau des cadeaux, le cadeau de la vie. Je saisis l'occasion de cette réussite pour t'exprimer les plus tendres de mes sentiments et à quel point je m'estime chanceuse de t'avoir comme maman.

À toi papa,

*pour avoir été ma source d'encouragement, d'ambitions,
pour m'avoir montré que mes limites sont les étoiles dans le ciel. Je suis
reconnaissante pour m'avoir accompagné depuis mon jeune âge dans ma
quête pour le savoir et la science. Pour avoir planté ce trait d'ambition
et de curiosité dans mon esprit. Pour m'avoir poussé à continuer et
persister durant mes moments de faiblesse. Pour avoir fait de moi cette
personne forte et indépendante que je suis aujourd'hui. J'ai le plus
profond des respects pour toi.*

*Veillez chers parents trouver dans ce travail mes sentiments
les plus profonds de reconnaissance et de gratitude sans cesse.*

Je vous aime infiniment

Für meine liebe Tante Sigrid Sioud

*Dir, meine liebe Tante, ist diese Arbeit gewidmet.
Ich kann nicht genug ausdrücken, wie dankbar ich bin,
dich in meinem Leben zu haben. Kein Wort oder Text
wird mein Gefühl der Dankbarkeit und unendlichen
Liebe zu dir ausdrücken können.*

*Du bist seit dem Tag meiner Geburt in meinem Leben
präsent, und du hast deinen Platz in meinem Leben.*

*Ohne deine bedingungslose Liebe, Zuneigung und
Unterstützung wäre ich nicht die Person, die ich heute
bin.*

*Danke für alles, danke, dass du an mich glaubst
Ich liebe dich über alles*

*Diese Arbeit widme ich meiner zweiten Heimat
Deutschland, meiner zweiten Familie:
Zum Andenken an: deine Mutter, Lieselotte und an
Paul.*

À ma chère tante Badia Sioud,

Pour avoir cultivé ta passion pour le voyage dans mon esprit, pour avoir été mon amie tout au long de ces années, d'avoir été ma source de courage et d'aventure dans la vie. Je tiens à travers ce travail te remercier pour ta tendresse et générosité envers moi.

À mes chers Oncles Abdullah et Ibrahim Sioud,

À mon cher frère Haytham Sabbar.

À tous les membres de ma famille Sioud, Sabbar et Ouhani.

Je tiens à remercier chacun de vous pour m'avoir toujours soutenu, d'avoir être toujours présents pour moi, dans mes moments de joie que mes moments de difficulté. Je vous aime tendrement chère famille.

À mes chères amies, À mes chers amis :

Je suis très chanceuse de vous avoir à mes cotés toutes ces années. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passée ensemble, je vous dédie ce travail.

Je chérirai notre amitié pour toujours.



À tous mes professeurs tout au long de mon cursus.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à la réalisation de ce travail.*

À moi-même.



Remerciements:



*À notre maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur Imane Jroundi
Professeur de Santé Publique et Médecine Communautaire*

Chère professeure,

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour vous avoir comme encadrante dans ce travail et de m'avoir enseigné avec passion tout au long de mon parcours pharmaceutique.

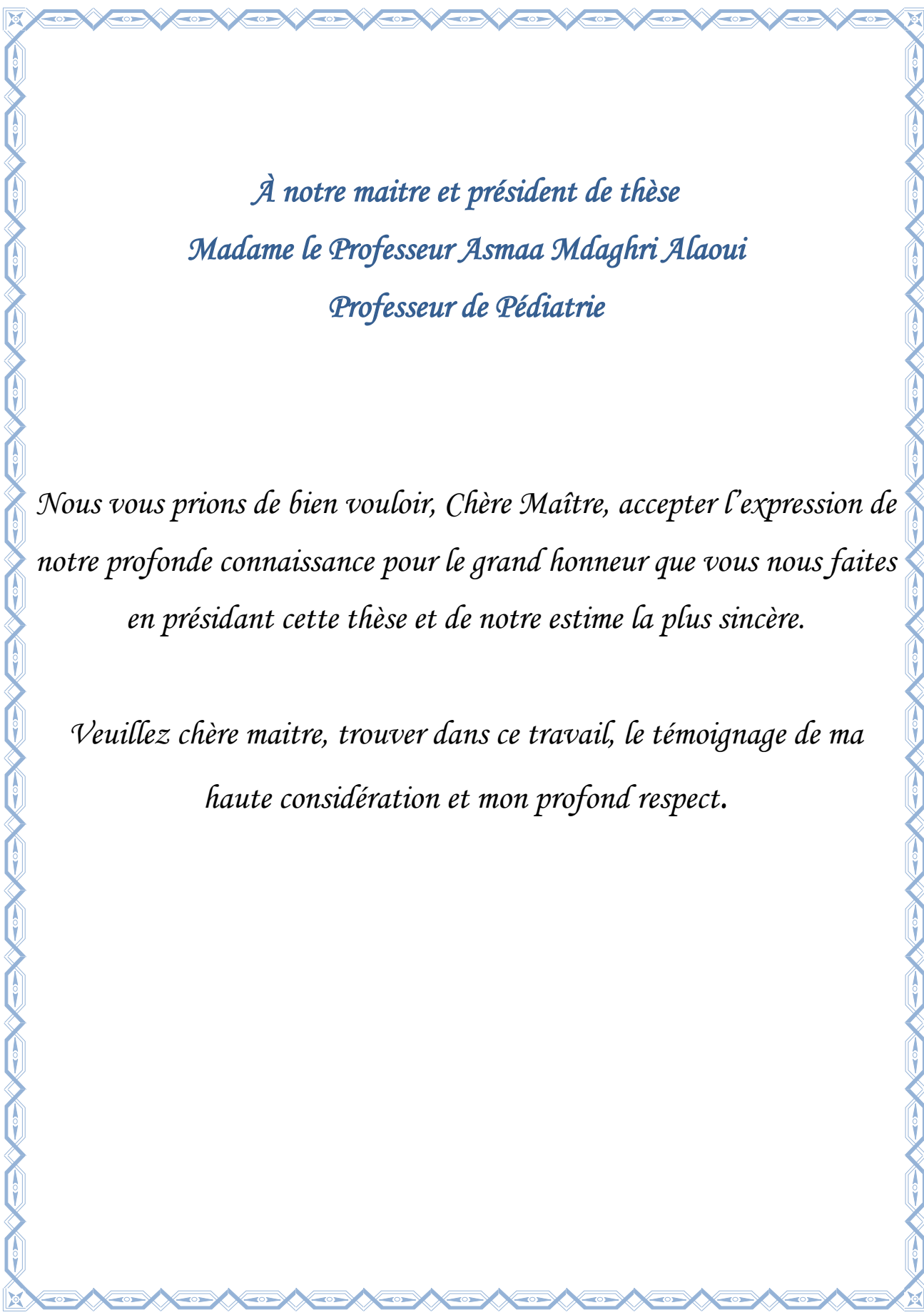
Ce fut un grand honneur de vous avoir comme mon maître et d'avoir transmis le cumul de votre savoir et expertise avec moi.

Votre sagesse et vos enseignements durant toutes ces années m'ont été très précieux. Vous avez toujours su rester à mon écoute et votre soutien continu m'a été sans prix.

Votre éthique, vos valeurs humaines et votre noblesse d'âme me marqueront à jamais.

Je vous serai à vie fidèle et reconnaissante pour votre soutien.

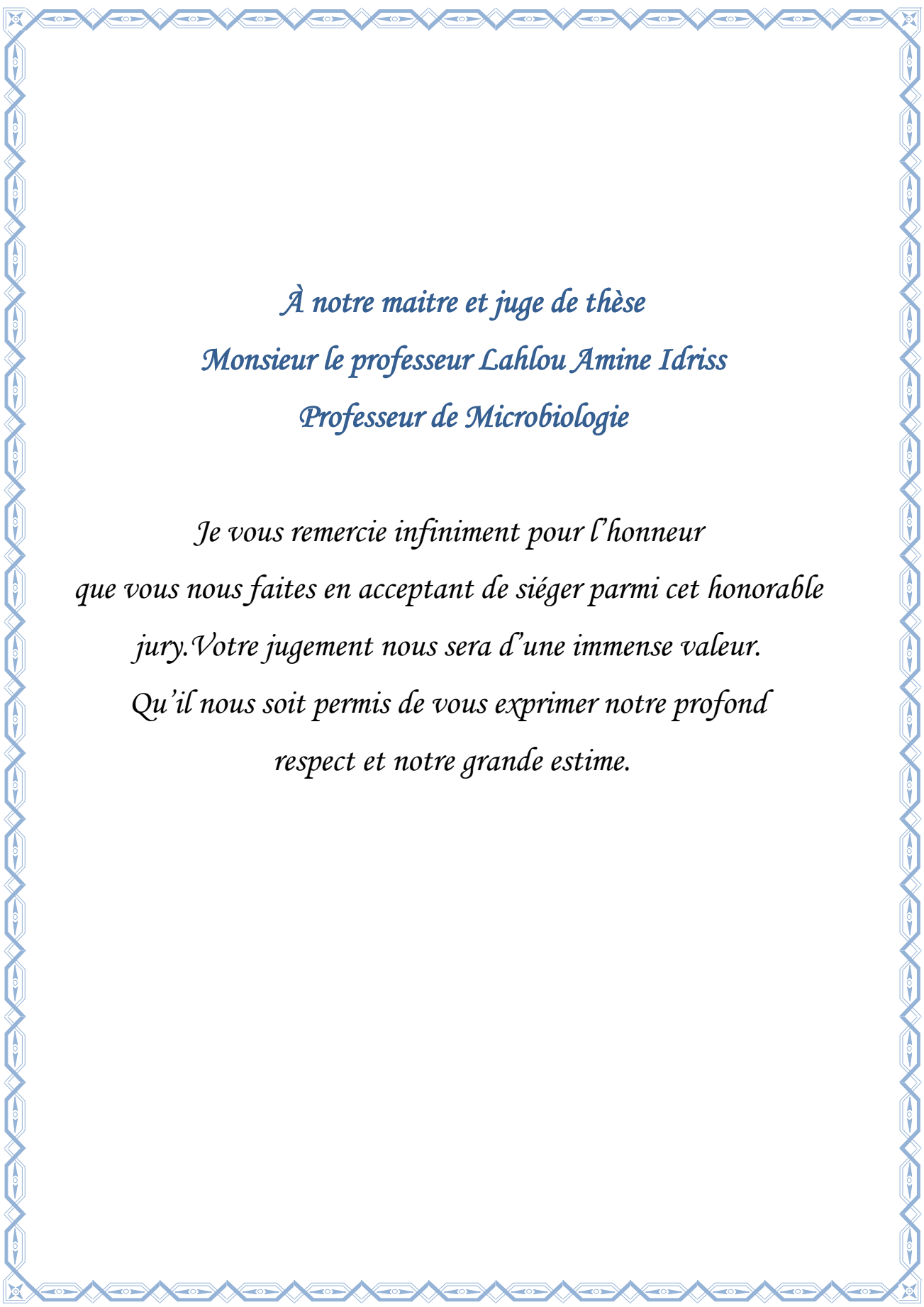
Que ce travail soit le gage ma gratitude pour vous.



*À notre maitre et président de thèse
Madame le Professeur Asmaa Mdaghri Alaoui
Professeur de Pédiatrie*

*Nous vous prions de bien vouloir, Chère Maître, accepter l'expression de
notre profonde connaissance pour le grand honneur que vous nous faites
en présidant cette thèse et de notre estime la plus sincère.*

*Veillez chère maitre, trouver dans ce travail, le témoignage de ma
haute considération et mon profond respect.*



À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Lahlou Amine Idriss
Professeur de Microbiologie

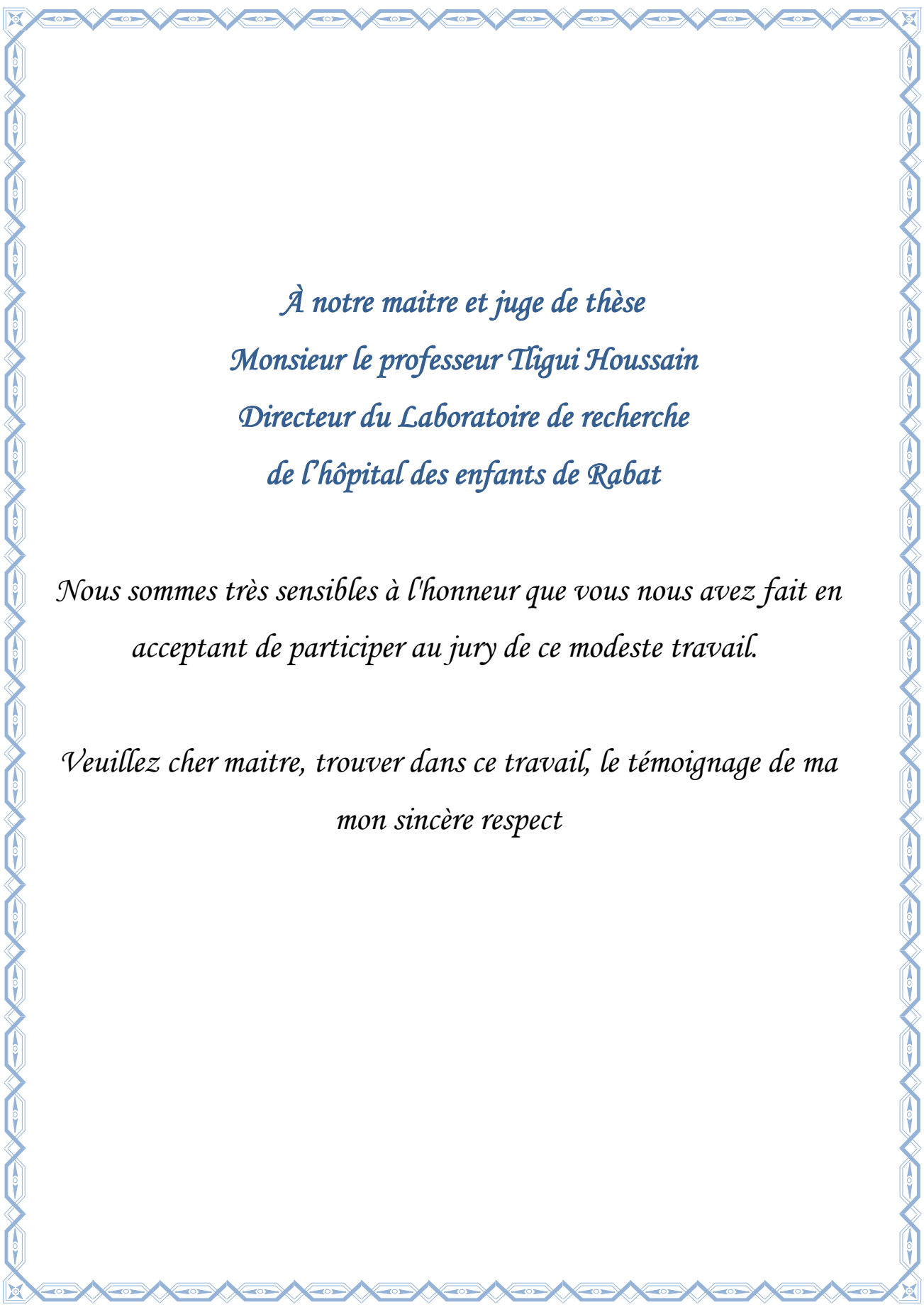
*Je vous remercie infiniment pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de siéger parmi cet honorable
jury. Votre jugement nous sera d'une immense valeur.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profond
respect et notre grande estime.*

À notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Mohammed Adnane Elwartiti
Professeur d'informatique pharmaceutique

*Je vous remercie avec immense gratitude pour avoir accepté à
participer à ce jury de thèse. C'est avec grande aimabilité et
gentillesse que vous nous aviez encadré durant nos stages cliniques et
durant notre cursus pharmaceutique.*

*Je suis reconnaissante pour vos recommandations qui m'ont permis de
progresser dans mon parcours académique.*

*Veillez trouver ici, cher Maitre, l'assurance de mes sentiments
respectueux et dévoués.*



*À notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Tligui Houssain
Directeur du Laboratoire de recherche
de l'hôpital des enfants de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en
acceptant de participer au jury de ce modeste travail.*

*Veillez cher maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma
mon sincère respect*



Liste des abréviations :



LISTE DES ABREVIATIONS :

ABC	: Active Bacterial Core Surveillance
CDC	: American Centre of Disease Control
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
ERSP	: Souches pneumococciques résistantes à l'érythromycine
GAVI	: Global Alliance for Vaccines and Immunization
HER	: Hôpital des enfants de Rabat
HIC	: High Income Country
IC95%	: Intervalle de confiance
IIP	: Infection invasive à pneumocoque
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LIC	: Low Income Country
LMIC	: Low to Middle Income Country
MIC	: Middle Income Country
NVT	: Non vaccine type
OMS	: Organisation mondiale de la santé
OR	: Odds Ratio
PAHO	: The Pan American Health Organization
PBP	: Penicillin Biding Protein

PCR	: Polymerase Chain Reaction
PNI	: Programme national d'immunization
PNSP	: Souches pneumococciques non sensible à la Pénicilline
RR	: Risque relatif
<i>S. pneumoniae</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
UNICEF	: United Nations International Children's Emergency Fund
VCP	: Vaccin conjugué au pneumocoque
VCP-10	: Vaccin conjugué au pneumocoque dix valent
VCP-13	: Vaccin conjugué au pneumocoque treize valent
VCP-7	: Vaccin conjugué au pneumocoque sept valent
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VT	: Vaccine type



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Chronologie des événements clés après la découverte de <i>Streptococcus pneumoniae</i> . (1–3)	2
Figure 2: <i>Streptococcus pneumoniae</i> : Microscopie électronique à balayage. Barre = 500 nm	5
Figure 3 : <i>Streptococcus pneumoniae</i> : Microscopie électronique à transmission, coloration négative. Barre = 1 µm.....	5
Figure 4: Voie de biosynthèse des peptidoglycane chez <i>S.pneumoniae</i> . Les bêta-lactamines inhibent la dernière étape de transpeptidation des PBP, empêchant ainsi la formation des peptidoglycane nécessaire au maintien de la paroi bactérienne. Créée le 06/05/2021 via Biorender.com	9
Figure 5: Pathogénicité du <i>S. pneumoniae</i> . Les organes infectés par les voies aériennes et hématogènes sont représentés respectivement en bleu et en rouge. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. <i>Streptococcus pneumoniae</i> colonisation: the key to pneumococcal disease. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2004 Mar;4(3):144-54. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7. PMID: 14998500. (20).....	11
Figure 6: Les types de surveillance des IIP recommandés par l'OMS.....	13
Figure 7: Estimations de l'incidence /100.000 des IIP chez les enfants de moins de 5 ans selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2000. Données extraites de l'étude O'Brien et collègues 2009. O'Brien KL, et al, Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. <i>Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet</i> . 2009 Sep 12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6. PMID: 19748398. (28).....	19
Figure 8: Taux de mortalité /100000 chez les enfants âgés de moins de 5ans atteints d'IPP selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2000. . Données extraites de l'étude O'Brien et collègues 2009. O'Brien KL, et al, Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. <i>Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet</i> . 2009 Sep 12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6. PMID: 19748398. (28).....	27
Figure 9: Taux de mortalité /100000 chez les enfants âgés de moins de 5ans atteints d'IPP selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2015. Données extraites de l'étude Wahl, O'Brien et collègues 2018 (120). Wahl B, O'Brien KL, et al, <i>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</i> . 2018 Jul;6(7):e744-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X. PMID: 29903376; PMCID: PMC6005122.	27
Figure 10: Estimations de l'incidence /100.000 des IIP chez les enfants de moins de 5 ans selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2000. Données extraites de l'étude O'Brien et collègues 2009. O'Brien KL, et al, Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. <i>Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet</i> . 2009 Sep	

12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6. PMID: 19748398. (28).....	28
Figure 11: Estimations de l'incidence /100.000 des IIP chez les enfants de moins de 5 ans selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2015. Données extraites de l'étude Wahl, O'Brien et collègues 2018 (120). Wahl B, O'Brien KL, 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-e757. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30247-X. PMID: 29903376; PMCID: PMC6005122.	28
Figure 12: Les pays qui ont introduit les VCP dans leur PNI. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International: Vaccine Access Center (IVAC) Editée VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf (121).....	30
Figure 13: Les types de vaccin anti-pneumocoque utilisés ou planifiés pour être implémentés dans chaque pays. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International: Vaccine Access Center (IVAC) VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf (121)	31
Figure 14: Les différents schémas vaccinaux utilisés sur le plan mondial. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International: Vaccine Access Center (IVAC) Editée VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf (121)	31
Figure 15: Schématisation de l'opsonisation de <i>Streptococcus pneumoniae</i> par les anticorps induits par la vaccination VCP. Créée par biorender.com 20 Avril 2021	35
Figure 16: Chronologie des dates clé dans l'épidémiologie mondiale du <i>S.pneumoniae</i>	38
Figure 17: Flowchart de la méthodologie de la revue systématique selon le modèle PRISMA	60
Figure 18: Distribution du nombre des isolats en provenance d'enfants de moins de 5 ans selon le pays d'origine des études incluses.	61
Figure 20: Distribution des sérotypes non-vaccinaux les plus prévalent entre les périodes Pré et Post VCP3/10 selon les ratios de taux d'incidence (IRR) de chaque sérotype et l'âge.	73
Figure 20: Distribution des taux des isolats PNSP selon l'origine (méningée ou non-méningée) A : avant l'introduction des VCP13/10 et B : après introduction des VCP13/10.	86
Figure 21: Taux des isolats PNSP selon l'origine méningée ou non-méningée chez les enfants de moins de 5 ans selon le pays durant la période VCP10/13.	86
Figure 22: Chronologie de l'émergence du sérotype 19A hautement résistant.	91

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Seuils d'interprétation du profil de sensibilité des souches <i>S.pneumoniae</i> selon les nouvelles recommandations du CLSI 2008 par origine du prélèvement (méningée ou non-méningée) et par voie d'administration. CMI en µg/ml. (15).....	7
Tableau 2: Présentation des vaccins conjugués à pneumocoque.(26).....	25
Tableau 3: Distribution des sérotypes <i>S.pneumoniae</i> invasifs chez les enfants au Maroc et le taux de souches PNSP.....	44
Tableau 4: portage naso-pharyngé de <i>S.pneumoniae</i> par de la population pédiatrique au Maroc en amont et en aval de l'introduction du vaccin anti pneumococcique dans le calendrier national d'immunisation.	48
Tableau 5: Conception et caractéristiques méthodologiques des études incluses :	62
Tableau 6: les ratios des taux d'incidence selon les sérotypes VCP-10, VCP13 et non-vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans :	74
Tableau 7: les ratios des taux d'incidence selon les sérotypes VCP-10, VCP13 et non-vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans :	76
Tableau 8: Les ratios des taux d'incidence selon les sérotypes vaccinaux et non vaccinaux les plus fréquemment isolés	78
Tableau 9: Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique évaluant l'impact des PCV sur la non-sensibilité à la pénicilline chez les enfants de moins de 5 ans dans les contextes où les VCP sont inclus dans le PNI, avant et/ou après leur utilisation généralisée. NR= Non rapporté.....	84



Sommaire:



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	1
1. STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE : HISTOIRE D'UNE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :	2
2. <i>Streptococcus Pneumoniae</i> : STRUCTURE MORPHOLOGIQUE	5
3. <i>Streptococcus pneumoniae</i> : MECANISMES DE RESISTANCE A LA PENICILLINE :	7
3.1 Seuils d'interprétation du profil de sensibilité du pneumocoque à la Pénicilline :	7
3.2 Mécanisme de résistance du pneumocoque à la pénicilline :	8
3.3 L'effet des antibiotiques et de la vaccination sur l'émergence de souches pneumococciques résistantes :	10
Hypothèses expliquant le phénomène de remplacement des sérotypes pneumococciques :	11
4. SURVEILLANCE DES IIP ET DE LA RESISTANCE DE S.PNEUMONIAE AUX ANTIBIOTIQUES :	12
4.1 Les types de surveillance des IIP recommandés par l'OMS :	12
4.2 Définition d'un cas des IIP selon l'OMS :	14
4.3 Signalement d'un cas d'IIP :	14
4.4 La résistance des souches S.pneumoniae aux antibiotiques :	14
5. MORBIDITE MONDIALE DUE AUX INFECTIONS INVASIVES AU <i>STREPTOCOQUE PNEUMONIAE</i> :	15
5.1 Epidémiologie des infections invasives à pneumocoque avant l'introduction des vaccins conjugués à pneumocoque (VCP) :	15
5.2 Epidémiologie en Europe avant l'introduction des VCP :	16
5.3 Epidémiologie en Afrique avant l'introduction des VCP :	16
5.4 Epidémiologie en Amérique avant l'introduction des VCP :	17
5.5 Epidémiologie en Asie avant l'introduction des VCP:	17
Point clé du chapitre :	19
6. INTRODUCTION DU VACCIN CONJUGUE AU PNEUMOCOQUE 7-VALENT (VCP-7) ET EMERGENCE DES SEROTYPES NON-VACCINAUX:	20
Point clé du chapitre :	20
6.1. L'antibiorésistance pré et post VCP-7 et accroissement de la résistance des souches non-VCP-7 :	23
Point clé du chapitre :	23
6.2. Hypothèses expliquant l'émergence du stérotyp 19A après vaccination par le VCP-7.	24
Point clé du chapitre :	25
7. EPIDEMIOLOGIE MONDIALE DES IIP DURANT L'ERE DES VCP (2000-2015) :	26

8. INTRODUCTION DES VCP-10 ET VCP-13 DANS LES PROGRAMMES D'IMMUNISATION AU NIVEAU MONDIAL:	30
8.1 Efficacité vaccinal des VCP-10 et VCP-13 sur la morbidité des IIP chez les enfants moins de 5 ans:..	32
Point clé du chapitre :	33
8.2 Le phénomène de remplacement des sérotypes vaccinaux :	34
Point clé du chapitre :	Erreur ! Signet non défini.
8.3 Efficacité du VCP-10 contre le sérotype invasif 19A :Sérotype le plus incriminé dans le phénomène de remplacement :	35
8.4 Efficacité du VCP-13 contre le sérotype 3 invasif:	37
8.5 Emergence des sérotypes non-vaccinaux :	38
Point clé du chapitre :	38
9. IMPACT DE LA VACCINATION ANTI-PNEUMOCOQUE AU MAROC SUR LES IIP ET L'ANTIBIORESISTANCE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5ANS.	39
9.1 Epidémiologie des IIP et de l'antibiorésistance au Maroc avant l'introduction des VCP, Etudes au CHU Casablanca:	39
9.2 Epidémiologie des IIP au Maroc après l'introduction des VCP, Etudes au CHU Casablanca :	41
Point clé du chapitre :	43
9.3 Etudes à l'hôpital des enfants (HER) de Rabat CHU Avicenne :	45
9.4 Etude du portage naso-pharyngé de S.pneumoniae au CHU Marrakech :	46
9.5 Données sur les IIP et le taux des PNSP au Maroc (thèses et conférences non publiées) :	49
PROBLEMATIQUES, QUESTIONS ET HYPOTHESES DE RECHERCHE :	50
10.1 Problématiques :	50
10.2 Questions de recherche :	50
10.3 Hypothèses de recherche :	50
11. OBJECTIF DE LA REVUE SYSTEMATIQUE :	51
II.Matériel et Méthodes :	52
1.TYPE DE L'ÉTUDE :	53
2.LA STRATÉGIE DE RECHERCHE :	53
3.SÉLECTION DES ÉTUDES :	54
3.1 Critères d'inclusion :	54
3.2 Critères d'exclusion :	55
4.EXTRACTION DES ETUDES ELIGIBLES ET ANALYSE DE LA QUALITE:	56
4.1. Données extraites :	56
3.2. Evaluation de la qualité des études :	57
5.aANALYSES DES DONNEES :	57

III.RESULTATS	58
1.CARACTERISTIQUES DES ETUDES SELECTIONNEES :.....	59
2. LES RATIOS DE TAUX D'INCIDENCE (IRR) ENTRE LES PERIODES PRE ET POST VCP10/13 : .	67
2.1 Les ratios de taux d'incidence (IRR) des IIP imputables aux sérotypes tous type entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 5).....	67
2.2 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes VCP-7 entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 5).....	69
2.3 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes VCP-13 entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 5).....	69
2.4 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes VCP-10 entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 5).....	70
2.5 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes non-vaccinaux entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 5).....	71
2.6 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes spécifiques entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 6).....	72
3. IMPACT DU VCP-13 ET VCP-10 SUR L'ANTIBIORESISTANCE A LA PENICILLINE : (TABLEAU 7) 79	
3.1. Impact du VCP-13 et VCP-10 sur les souches PNSP méningées :.....	80
3.2 Impact du VCP-13 et VCP-10 sur les souches PNSP non-méningées :.....	81
3.3 Les sérotypes les plus résistants :.....	82
IV.DISCUSSION	87
4.LES LIMITES DE L'ETUDE :.....	100
5.FORCES DE L'ETUDE :.....	101
V. Conclusion.....	103
VI. Implications.....	106
1.IMPLICATIONS EN SANTE PUBLIQUE :.....	107
2.IMPLICATIONS EN RECHERCHE :.....	107
3.IMPLICATIONS EN CLINIQUE :.....	108
4.IMPLICATIONS EN FORMATION :.....	109
ANNEXE	111
REFERENCE	148



I. Introduction : Revue de la littérature



1. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* : HISTOIRE D'UNE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES :

Streptococcus pneumoniae, est une bactérie encapsulée à Gram positif qui est considérée comme l'un des principaux agents pathogènes infectieux incriminés dans les formes sévères infectant la population pédiatrique âgée de moins de 5 ans, telles que la pneumonie, la méningite et la bactériémie.(1)

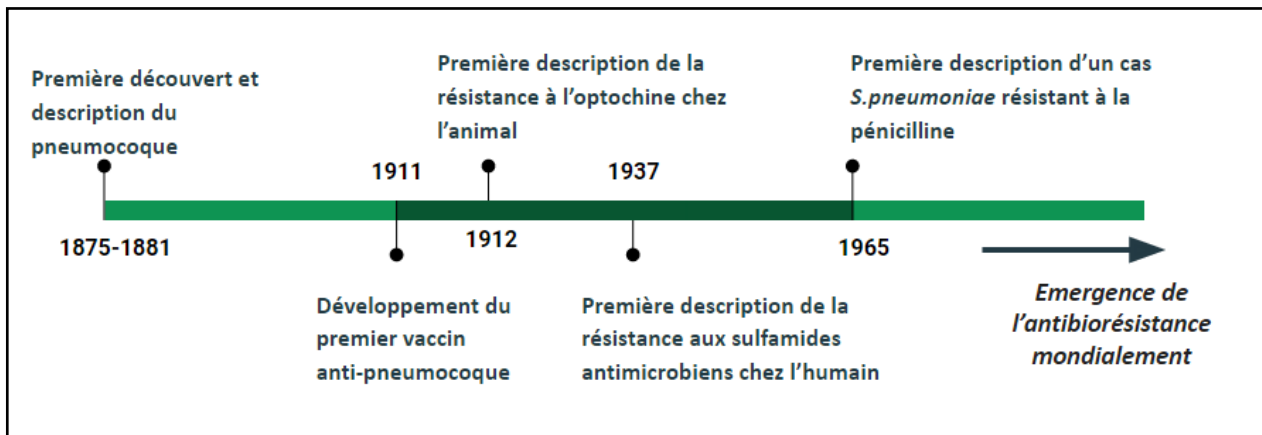


Figure 1: Chronologie des événements clés après la découverte de *Streptococcus pneumoniae*. (2–4)

Edwin Klebs, un médecin allemand, fut probablement le premier en 1875 à reconnaître les germes du pneumocoque dans les expectorations et les tissus pulmonaires infectés de provenance de patients décédés, quelques années avant qu'ils ne soient isolés et identifiés en 1881 par George M. Sternberg et Louis Pasteur séparément. Pasteur appelait son isolat le «*microbe septicémique de la salive* », et Sternberg appela son isolat «*Micrococcus pasteurii*». D'autres termes ont surgi comme «*pneumoniekokken*» et «*pneumokokkus*» avant de l'appeler officiellement en 1886 «*Diplococcus pneumoniae*», qui a été maintenue pendant plusieurs décennies jusqu'à ce que l'organisme soit reclassé comme *Streptococcus pneumoniae* de la famille *Streptococcaceae* en 1974 sur la base de son mode de croissance en forme de chaînettes dans les milieux liquides.(2–4)

La résistance des souches pneumococciques aux antimicrobiens a été documentée pour la première fois en 1912 lorsqu'une résistance à l'Optochine a été découverte chez des souris de laboratoire. Cinq ans plus tard, cette résistance a été observée chez l'homme. (5) Par la suite, en 1939 une résistance aux sulfamides a été signalée pour la première fois chez un patient atteint d'une méningite à pneumocoque.(6)

Parallèlement, dès 1911 plusieurs efforts ont été entrepris pour développer des vaccins qui peuvent être utilisés en prophylaxie et en curative afin de contrôler le caractère invasif des souches pneumococciques causant des flambées qui ravageaient les communautés, notamment ciblant les individus les plus vulnérables. Ceci a été le cas pour des travailleurs Sud-africains dans les mines d'or au début du 20^{ème} siècle (7).

En 1944, Tillett et ses collègues ont rapporté que l'administration parentérale quotidienne de 40 000 à 100 000 unités de pénicilline G s'est avérée efficace contre les pneumonies bactériennes dont le pneumocoque. Conséquemment, le pronostic des patients atteints d'infections à pneumocoque s'est considérablement amélioré. L'efficacité apparemment miraculeuse de la pénicilline a conduit à la croyance largement répandue que les infections à pneumocoques étaient entièrement guérissables. Ainsi, les cliniciens, les épidémiologistes et les chercheurs concernés ont perdu tout intérêt pour la prévention contre ce pathogène.(8,9) En conséquence, dans les années 1950, les vaccins antipneumocoque avaient été retirés du marché.

En 1964, une réévaluation épidémiologique du caractère invasif des infections à pneumocoque a toutefois suggéré que malgré les progrès marqués de l'antibiothérapie, des problèmes significatifs et identifiables subsistaient. En effet, Robert Austrian et Jerome Gold ont présenté des descriptions cliniques de 2 000 cas de pneumonie à pneumocoque diagnostiqués à l'hôpital du comté de Kings à Brooklyn, Etats-Unis entre 1952 et 1962. Les deux cliniciens ont constaté que malgré l'impact considérable que les antimicrobiens aient sur la réduction de la mortalité et la morbidité liées au pneumocoque, néanmoins, près d'un patient sur 4 admis pour une bactériémie à pneumocoque aurait été décédé.(10) En conséquence, Austrian et ses collègues ont repris leur travaux de recherche centrés sur la prévention par moyen de vaccination, ce qui a aboutit au développement d'un vaccin polysidique polyvalent.(10)

Un an plus tard, En 1965, fut la déclaration du premier isolat clinique présentant une

sensibilité réduite à la pénicilline.(11) Subséquemment, une série de cas d'infections pneumococciques résistants à la pénicilline et à d'autres familles antimicrobiens ont été rapportés mondialement au fil des années.(5)

2. *Streptococcus Pneumoniae* : STRUCTURE MORPHOLOGIQUE

S.pneumoniae se présente à l'examen microscopique comme une bactérie cocci à Gram positif d'environ 0,5 à 1,25 µm de longueur, généralement capsulée, d'allure lancéolée (en flamme de bougie), typiquement groupé en diplocoque ou sous forme de courtes chaînettes (figure 1,2). *S.pneumoniae* ne forme pas de spores et n'est pas une bactérie mobile, bien que la présence de pili ait été rapportée.(12)

Figure 2

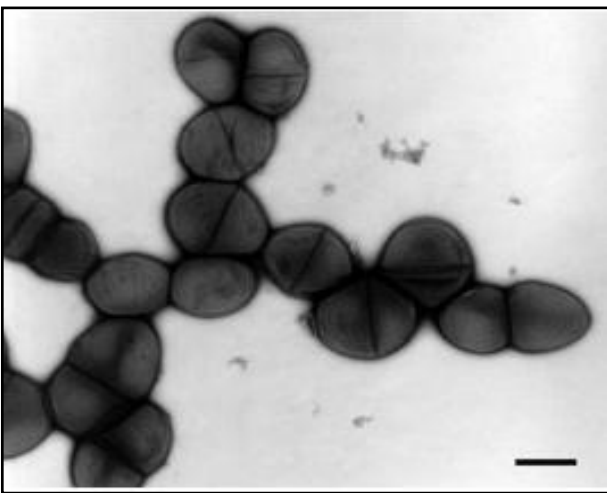


Figure 3

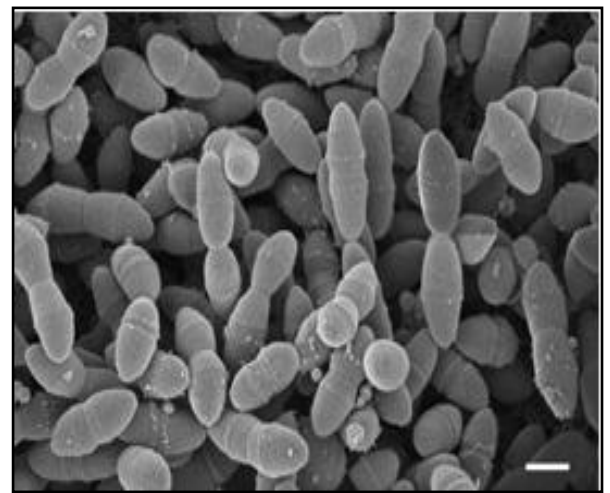


Figure 3: *Streptococcus pneumoniae* : Microscopie électronique à transmission, coloration négative. Barre = 1 µm.

Source: Hans R. Gelderblom, Rolf Reissbrodt/RKI - Consultant Laboratory for Diagnostic Electron Microscopy of Infectious Pathogens - *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Diagnostics/NatRefCentresConsultantLab/CONSULAB/EM-images/EM_Tab_StreptococcusPneumoniae_en.html (13)

Figure 2: *Streptococcus pneumoniae* : Microscopie électronique à balayage. Barre = 500 nm

Source: Muhsin Özel, Gudrun Holland, Rolf Reissbrodt/RKI- Consultant Laboratory for Diagnostic Electron Microscopy of Infectious Pathogens - *Streptococcus pneumoniae* [Internet]. [cited 2021 May 7]. Available from: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Diagnostics/NatRefCentresConsultantLab/CONSULAB/EM-images/EM_Tab_StreptococcusPneumoniae_en.html (13)

La capsule polysaccharidique est probablement le facteur de virulence le plus important du pneumocoque (13); elle est la cible des vaccins antipneumococciques conjugués actuellement utilisés chez les enfants. (14) À ce jour il existe approximativement 100 sérotypes pneumococciques reconnus ; le VCP-10 et le VCP-13 procurent une protection uniquement contre 10-13% des sérotypes pneumococciques existant dans la nature. Le VCP-10 protège contre les sérotypes : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5 et 7F, quant au VCP-13, il confère davantage une protection plus élargie contre les sérotypes pneumococciques : les sérotypes inclus dans le VCP-10, à l'addition de trois sérotypes hautement invasifs, à savoir le 19A, 6B et 3.(1)

3. *Streptococcus pneumoniae* : RESISTANCE A LA PENICILLINE :

3.1 Seuils d'interprétation du profil de sensibilité du pneumocoque à la Pénicilline :

La vaccination de masse par les VCP et la consommation des antibiotiques entraînent des changements dans l'environnement des souches pneumococciques comme étant des sources exerçant une pression sélective où uniquement les sérotypes les plus virulents subsistent en développant une résistance.(14) La définition de la résistance à la pénicilline, régulièrement mise à jour par le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), a changé au fil des années et dépend désormais du site de l'infection (méningé ou non méningé) et de la voie d'administration (orale ou parentérale)(15).

	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Seuils épidémiologiques :			
Pénicilline	≤ 0.06	0.12-1.0	≥ 2.0
Seuils cliniques :			
Méningite :	≤ 0.06	-	≥ 0.12
Voie parentérale			
Non-Méningite :	≤ 2.0	4.0	≥ 8.0
Voie parentérale			
Pénicilline V :	≤ 0.06	0.12-1.0	≥ 2.0
Voie Orale			
Amoxicilline :	≤ 2.0	4.0	≥ 8.0
Voie Orale			

Tableau 1: Seuils d'interprétation du profil de sensibilité des souches *S.pneumoniae* selon les nouvelles recommandations du CLSI 2008 par origine du prélèvement (méningée ou non-méningée) et par voie d'administration. CMI en $\mu\text{g/ml}$. (15).

Ces nouvelles recommandations ont une utilité en santé publique en permettant une

continuité dans la notification des données de résistance à la pénicilline à long terme et une utilité en clinique en incitant les cliniciens à la prescription appropriée de la pénicilline par voie parentérale pour la prise en charge de cas de pneumonies à pneumocoque pour lesquelles les nouveaux seuils de sensibilité sont désormais plus élevés.(15)

3.2 Mécanisme de résistance du pneumocoque à la pénicilline :

L'expression phénotypique de la résistance à la pénicilline est le résultat d'une modification structurelle génétique dans une ou plusieurs protéines de liaison à la pénicilline (PBP), enzymes impliquées dans la dernière étape de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et élément-clé dans le mécanisme d'action des antimicrobiens de la famille des bêta-lactamines.

Le noyau bêta-lactame entre en compétition avec le substrat naturel des transpeptidases et carboxypeptidases bactériennes, à savoir le dipeptide d'alanine (D-ALA-D-ALA), en se liant aux PBP inhibant ainsi l'étape de transpeptidation des peptidoglycanes, ce qui affaiblit à son tour l'intégrité de la paroi cellulaire bactérienne, entraînant une inhibition de la croissance bactérienne et une lyse bactérienne (16)

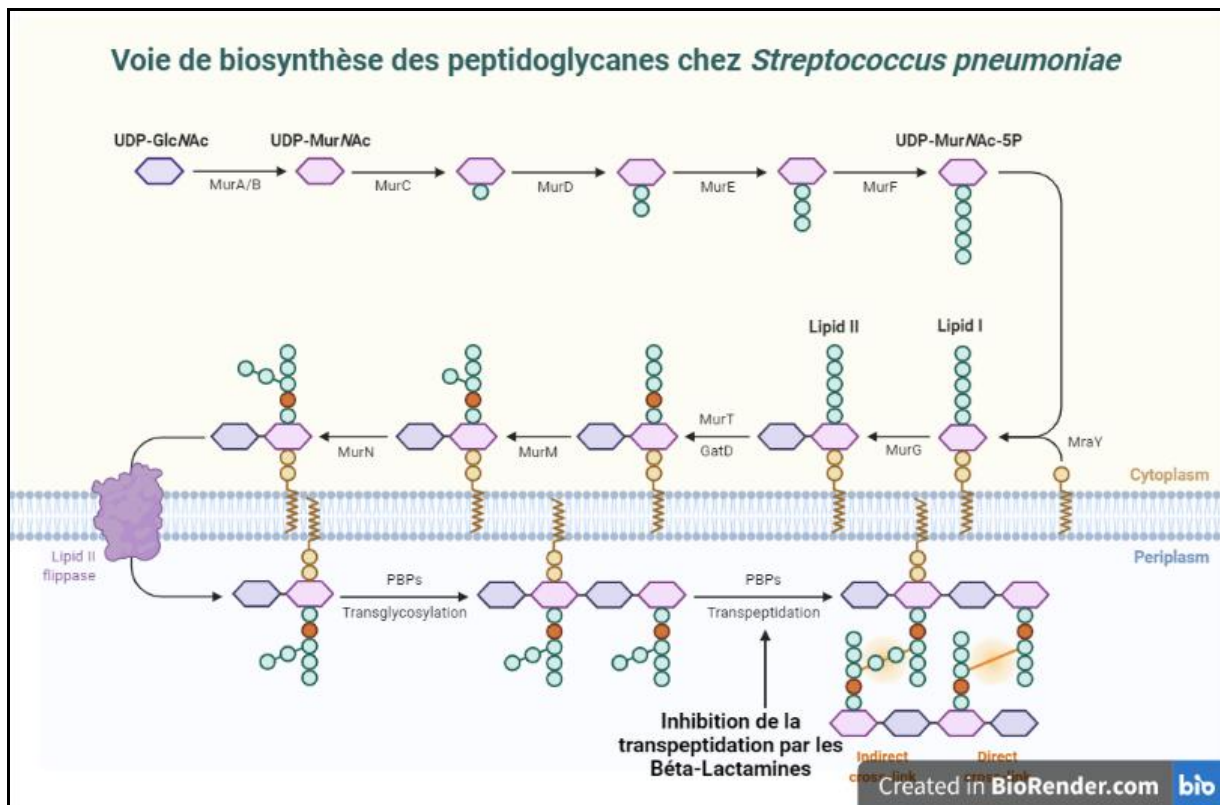


Figure 4: Voie de biosynthèse des peptidoglycanes chez *S.pneumoniae*. Les bêta-lactamines inhibent la dernière étape de transpeptidation des PBP, empêchant ainsi la formation des peptidoglycanes nécessaire au maintien de la paroi bactérienne. Créée le 06/05/2021 via Biorender.com

Le mécanisme classique de résistance à la pénicilline et aux autres bêta-lactamines chez *S. pneumoniae* est la modification des protéines de liaison à la pénicilline (PBP). Ainsi, l'acquisition de gènes de PBP en mosaïque mène au développement d'une affinité réduite à la pénicilline. (17) Six variations de la protéine PBP ont été décrites chez *S. pneumoniae*: 1a, 1b, 2x, 2a et 2b de haut poids moléculaire et le PBP3 de bas poids moléculaire. La majorité de la résistance aux bêta-lactamines semble être associée à des mutations au niveau PBP1a, 2x et 2b.(18)

Le pneumocoque est capable également d'acquérir horizontalement de nouveaux caractères, y compris des informations génétiques qui lui confèrent une résistance aux antibiotiques en provenance d'autres espèces bactériennes commensales du nasopharynx notamment *Streptococcus mitis* et *Streptococcus oralis*.(16)

3.3 L'effet des antibiotiques et de la vaccination sur l'émergence de souches pneumococques résistantes :

S.pneumoniae fait partie de la flore commensale des voies respiratoires. Bien que la colonisation par les pneumocoques soit pour la plupart asymptomatique, elle peut évoluer vers une maladie respiratoire ou même systémique. Conséquemment, l'étude de la colonisation nasopharyngée du *S.pneumoniae* est d'une importance épidémiologique majeure en raison de son rôle-clé dans la physiopathologie des infections invasives à pneumocoque (IIP) et la propagation du pneumocoque dans les communautés. (Figure 5) (19)

Le nasopharynx agit comme le réservoir principal à partir duquel les bactéries se propagent entre les individus et agit comme l'environnement où s'exerce la pression sélective des antibiotiques et/ou des vaccins. En effet, les vaccins et les antimicrobiens peuvent modifier la dynamique des souches bactériennes en déstabilisant le système immunitaire de l'hôte qui pourrait probablement conduire à l'émergence de nouvelles souches dominantes. (19)

Le phénomène de remplacement des sérotypes pneumococques a été décrit pour la première fois après l'introduction du VCP-7. Bien qu'une éradication des sérotypes vaccinaux ait été observée après la vaccination de masse par le VCP-7, une émergence de sérotypes non-vaccinaux virulents et résistants, a été notifiée par les sites de surveillance des IIP à l'échelle mondiale. (20,21)

Hypothèses expliquant le phénomène de remplacement des sérotypes pneumococciques :

-Les pneumocoques sensibles aux antimicrobiens entrent en compétition avec les pneumocoques résistants; l'éradication des souches pneumococciques sensibles aux antibiotiques offre un avantage sélectif aux souches résistantes favorisant ainsi leur propagation. (22)

-Les réponses immunitaires induites par les vaccins conjugués à pneumocoque réduisent le portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux, ce qui semble offrir un avantage sélectif à la propagation des sérotypes non-vaccinaux. (22)

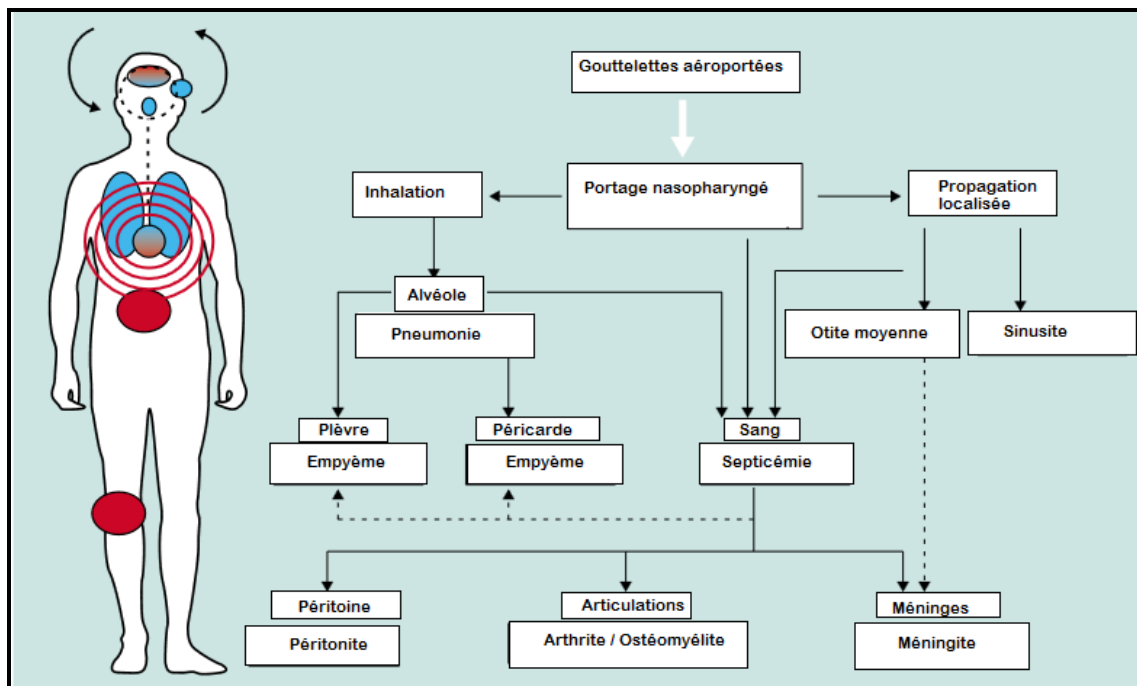


Figure 5: Pathogénicité du *S. pneumoniae*. Les organes infectés par les voies aériennes et hématogènes sont représentés respectivement en bleu et en rouge. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. Lancet Infect Dis. 2004 Mar;4(3):144-54. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7. PMID: 14998500. (19)

4. SURVEILLANCE DES IIP ET DE LA RESISTANCE DE S.PNEUMONIAE AUX ANTIBIOTIQUES :

4.1 Les types de surveillance des IIP recommandés par l’OMS :

Afin d’éclairer l’évolution de l’épidémiologie de *S.pneumoniae* après l’introduction des VCP, et de fournir des données pertinentes pour déterminer si des changements dans la politique des vaccins sont nécessaires, l’OMS recommande une surveillance continue des IIP chez les enfants âgés de 0 à 59 mois. Ceci nécessite une description de la distribution des sérotypes avant et après l’introduction de la vaccination de même qu’une surveillance continue de la résistance aux antibiotiques. (23) La surveillance sentinelle pourrait fournir des informations utiles sur l’impact des VCP sur l’épidémiologie locale en fonction du temps. Cependant, en tenant compte du fait que les bassins démographiques des sites sentinelles sont généralement plus complexes à définir avec l’évolution temporelle, il est donc difficile de connaître la population totale (dénominateur) nécessaire pour calculer l’incidence des IIP.(24)

L’OMS définit ainsi deux types de surveillance renforcée des IIP à savoir : une surveillance sentinelle renforcée en milieu hospitalier et une surveillance basée sur la population. (Figure 6)

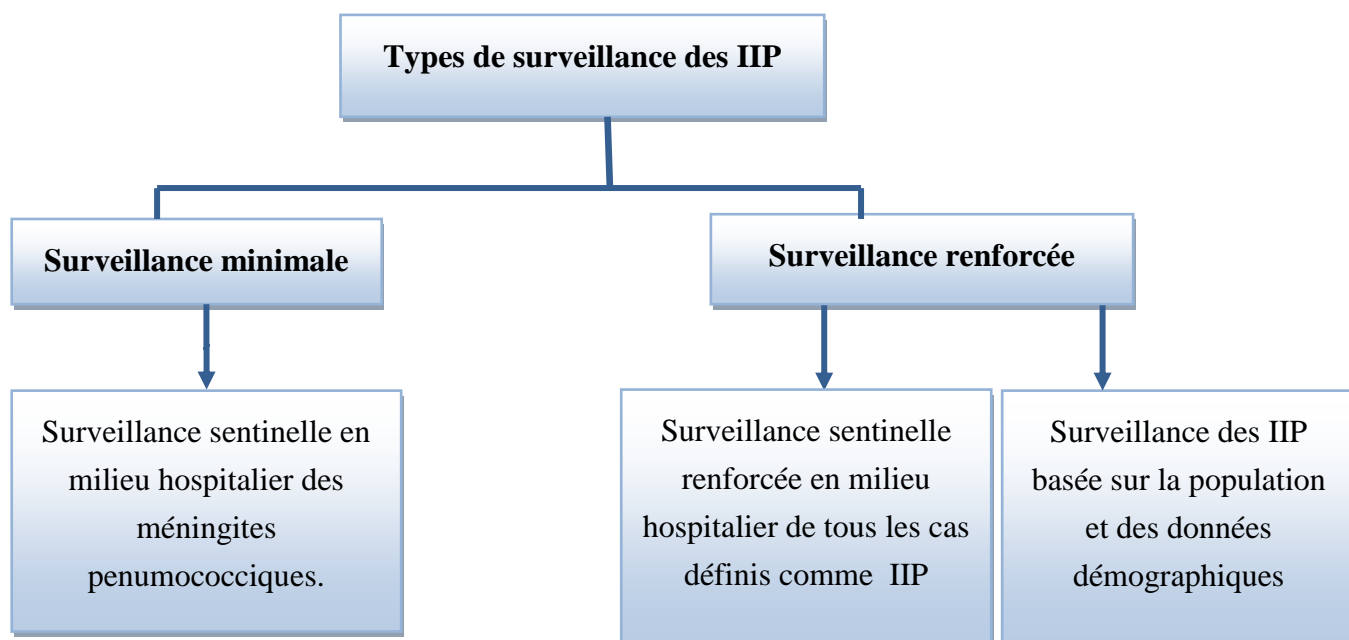


Figure 6: Les types de surveillance des IIP recommandés par l’OMS.

Les caractéristiques de la surveillance sentinelle renforcée en milieu hospitalier des IIP sont similaires à celles de la surveillance sentinelle des méningites pneumococciques en incluant la surveillance active et prospective des cas des IIP identifiés dans d’autres sites invasifs que ceux prélevés des méninges. (23)

La surveillance des IIP basée sur la population nécessite un bassin démographique bien défini afin de calculer l’incidence de manière moins biaisée. Ce type de surveillance de la population peut être entrepris dans un hôpital de capacité d’accueil importante au niveau régional, et/ou en combinant les données de laboratoire de plusieurs hôpitaux. Ces cas peuvent être suivis dans le temps pour recueillir plus d’informations épidémiologiques et cliniques. Ainsi, la surveillance basée sur la population permet une mesure plus précise des taux d’incidence par groupe d’âge et par sérotype (23)

3.2 Définition d'un cas des IIP selon l'OMS :

Un cas confirmé d'IIP est défini comme l'identification de *S. pneumoniae* dans un isolat provenant d'un site normalement stérile (sang, LCR, liquide pleural, liquide articulaire) chez une personne symptomatique par culture ou/et par détection d'antigène, immunochromatographie ou PCR. Il est indispensable à noter que pour le sang, seule la culture confirme l'IIP, car les autres méthodes de détection n'ont pas démontré une spécificité suffisante pour diagnostiquer une IIP, particulièrement chez les enfants. En outre, Le LCR devrait être recueilli en amont du traitement antibiotique, car dans le cas contraire, le biologiste serait dans l'incapacité de définir l'agent pathogène à la culture et donc, de fournir des informations sur la sensibilité antimicrobienne (23)

3.3 Signalement d'un cas d'IIP :

L'OMS exige le signalement des cas des IIP par des formulaires de signalement ainsi qu'un suivi minutieux et méticuleux du dossier médical doit être respecté pour recueillir des éléments de données clés. (23)

3.4 Surveillance de la résistance des souches *S.pneumoniae* aux antibiotiques :

Les sites de surveillance de la résistance au pneumocoque doivent être équipés par des laboratoires capables d'effectuer des tests de sensibilité aux antimicrobiens pour tous les isolats de pneumocoques et évaluer ces données en tenant compte des données démographiques, le mode d'administration des antibiotiques, la prise d'antimicrobiens avant la culture et le volume de fluide en culture et le sérotype . L'OMS recommande de tester la sensibilité aux pénicillines, aux sulfonamides et triméthoprim, et aux céphalosporines de troisième génération pour les isolats pneumococciques. (23)

5. MORBIDITE MONDIALE DUE AUX INFECTIONS INVASIVES AU *STREPTOCOQUE PNEUMONIAE* :

Au cours de la dernière décennie, des progrès importants ont été accomplis dans la prévention de la maladie pneumococcique invasive. Avec l'assistance financière et/ou technique du GAVI, UNICEF et PAHO,(25) plusieurs pays à revenu faible et moyen (LMIC) ont pu introduire les VCP à valence élevée dans leur programme national d'immunisation, réduisant ainsi le fardeau de la morbidité et de la mortalité liée au *Streptococcus pneumoniae*, notamment chez les enfants de moins de 5 ans. (1,2,100,101,195).

5.1 Epidémiologie des infections invasives à pneumocoque avant l'introduction des vaccins conjugués à pneumocoque (VCP) :

O'Brien et ses collègues de l'étude du fardeau mondial de la morbidité du *Haemophilus influenzae de type b* et du pneumocoque, ont estimé qu'en 2000, environ 14,5 millions d'épisodes d'infection à pneumocoque grave (IC 95% : 11,1–18,0 millions) ont eu lieu, avec un total de 826 000 décès recensés chez les enfants âgés de 1 à 59 mois (IC95% : 582 000–926 000) dont 735 000 (IC 95% : 519 000–825 000) chez les enfants séronégatifs. (27) En effet, plus de 61% des décès rapportés chez les enfants séronégatifs sont survenus dans dix pays africains et asiatiques. Sur les 14,5 millions de cas de pneumocoque recensés, 95,6% étaient des cas de pneumonies et 0,7% de méningites. (27)

Selon l'OMS, l'incidence en Afrique semble généralement plus élevée qu'en Europe ou en Amérique du Nord. Les taux d'incidence signalés en Asie et en Amérique latine se situent entre ces extrêmes.(1)

En moyenne, environ 75% des cas des infections invasives à pneumocoque et 83% des cas de méningites pneumococciques concernent des enfants de <2 ans et le taux de mortalité due aux méningites à pneumocoque peut atteindre les 50% dans les pays à faible et moyen revenu.(1,27)

En outre, des séquelles neurologiques de longue durée, telles qu'une perte auditive, un retard mental, des troubles moteurs et des convulsions, ont été observées chez 24,7% (IC 95%: 16,2-35,3%) des sujets ayant survécu à une méningite pneumococcique pendant l'enfance; le risque de séquelles chez les survivants est 3 fois plus important en Afrique et en

Asie qu'en Europe.(28)

5.2 Epidémiologie en Europe avant l'introduction des VCP :

Avant l'introduction des vaccins conjugués au pneumocoque (VCP) dans les programmes de vaccination nationaux, le taux d'incidence moyen annuel des infections invasives à pneumocoque (IIP) chez les enfants de <2 ans était estimé de 44,4 cas pour 100 000 dans la population européenne en 2008. Le taux moyen de létalité des IIP était de 3,5% et les taux de résistance à la pénicilline G ont atteint les 23 % (concentration inhibitrice minimale 2 mg / l). (29) Chez les enfants de moins de 5 ans, les moyennes d'incidence annuelles globales déclarées des IIP différaient largement d'un pays européen à un autre, allant de 3,1/100000 au Portugal (2001) (30) à atteindre un chiffre plus haut de 110,2/100000 en Espagne(2001)(31). Les études ciblant les enfants de moins de 2 ans ont démontré un taux d'incidence de 40.8/100000 en Angleterre (32) (2000-2006), 54.8 /100000 au Danemark(33) (2000-2007), 43.3/100000 en Norvège(34) (2007) et 104.4/100000 en Belgique(35,36) (2002-2003).

Les taux de létalité imputables aux IIP chez les enfants âgés de moins de 5 ans variaient de 0,7% en Pologne à 36,4% en Slovaquie illustrant ainsi le fardeau lourd que présentaient les IIP sur quelques systèmes de santé européens avant l'introduction des VCP.(29,37)

5.3 Epidémiologie en Afrique avant l'introduction des VCP :

En Afrique, malgré la rareté des données sur la maladie pneumococcique et l'absence d'une surveillance continue des IIP (38), les chiffres étaient bien plus alarmants qu'en Europe. Le taux d'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans estimé par l'OMS était de 3627 (2708–4518) entre 2000 et 2003, le taux de mortalité était plus ample de l'ordre de 399/ 100000 (275–441) (27,39) En outre, l'Afrique présentait des taux d' incidence des méningites à pneumocoque les plus élevées au monde 38/100000 (11–48)(27)

Une étude prospective en Mozambique rurale menée par le ministère de santé en collaboration avec le centre international de la santé de l'hôpital Clinique IDIBAPS à Barcelone, a abouti au résultat que le pneumocoque a été la bactérie la plus isolée entre 2001 et 2003. Le taux d'incidence estimé des IIP chez les enfants de moins de 5 ans était de 416/100 000 par enfant-année à risque. Par ailleurs, les enfants de moins de <3 mois avait l'incidence la plus élevée d'ordre de 779/100 000. Le taux global de létalité était de 10%, ce

taux représentait 56% chez les enfants atteints de méningite à pneumocoque.(40)

En Afrique du Sud, une étude rétrospective menée par des chercheurs de l'hôpital Chris Hani Baragwanath et de l'Institut sud-africain de recherche médicale de l'université de Witwatersrand à Johannesburg, a estimé l'incidence élevée de bactériémie à pneumocoque chez les enfants de moins de 5ans qui a doublé entre 1986 et 1996, principalement due à l'impact de l'épidémie du VIH. L'incidence annuelle minimale pour les enfants de moins de 5 ans est passée de 61 pour 100000 (179/ 100000 pour les enfants <12 mois) de 1986/1987 à 130/100000 (349/ 100000 pour les <12 mois) en 1996 / 1997.(41) En outre, une étude de surveillance au Kenya, réalisée dans le cadre du programme de recherche KEMRI-Wellcome Trust, a colligé une incidence de 81.6 (IC95% : 73.8–89.9) auprès des enfants <5 ans pendant la période pré-vaccinale (1999-2010). (42,43)

5.4 Epidémiologie en Amérique avant l'introduction des VCP :

Au continent Américain, les taux d'incidence globaux des IIP chez les enfants âgés de 28 jours à moins de 3 ans étaient de 33,7 / 100 000 et 54.9/100,000 par an pour les années 2007-2009 en Costa-Rica et Brésil, respectivement; et de 76.4/100,000 par an pour les années 2006-2008 en Colombie. La non-susceptibilité aux Pénicillines des isolats invasifs à pneumocoque était de 42.9 % en Costa- Rica, 45.2% en Colombie et 13.3% en Brésil. (44–46) Aux Etats-Unis, l'incidence globale des IIP chez les enfants âgés de moins de 5 ans a été estimée à 98,7/100 000 en 1998-1999 d'après un rapport du CDC Américain. (47)

5.5 Epidémiologie en Asie avant l'introduction des VCP:

Une revue de la littérature des études publiées entre 1999 et 2010 menée par des experts en pédiatrie décrivant l'épidémiologie des IIP chez les enfants de la région Asie-Pacifique, a conclu qu'en Asie l'ampleur des IIP est apparemment plus accentuée en Inde. (48) En effet, une étude rétrospective menée en part par un groupe de chercheurs de l'Institut international de la vaccination Sud Coréen en 2006 à Bangalore City, Inde, a estimé que l'incidence des IIP était de 1 500 pour 100000 enfants âgés de <5 ans, avec un taux de mortalité de 8%.(49) Une autre étude prospective de surveillance hospitalière menée de 1993 à 1997 dans six centres à travers l'Inde par « le Groupe de surveillance des infections bactériennes invasives (IBIS), Réseau international d'épidémiologie clinique (INCLEN) » a rapporté des taux de létalité des

IIP de 22% chez les enfants âgés de <2 ans.(48,50)

Similairement, le Bangladesh affiche des taux d'incidence des IIP élevés chez les enfants de moins de 5 ans. Entre 2004 et 2007, une étude de surveillance de la population de la communauté bangladaise de Mirzapur menée par des chercheurs et cliniciens du Bangladesh en collaboration avec l'école de santé publique de Johns Hopkins Bloomberg et le CDC Américain, a conclu que l'incidence des IIP chez les enfants âgés de moins de 5 ans estimée pour le Bangladesh rural et urbain était de 86 et 447 cas pour 100 000, respectivement.(23,26)

De même en Indonésie, une étude rétrospective chez les enfants âgés de moins de 5 ans a été réalisée en 2006 à Surabaya et Denpasar. L'incidence des hospitalisations pour IIP était de 283 et 347 cas pour 100000 pour Surabaya et Denpasar, respectivement, et le taux de létalité était de 17% à Surabaya. (48) En Vietnam, une étude de surveillance prospective menée de 2005 à 2006 chez les enfants hospitalisés dans la province de Khanh Hoa, a estimé l'incidence des IIP à 193 cas pour 100 000 enfants âgés de ≤ 11 mois et 48,7 cas pour 100 000 enfants âgés de <5 ans. (48,52)

En outre, en Nouvelle-Zélande, la surveillance passive des IIP dans diverses régions du pays en 2001-2002 a dévoilé une incidence de 102,4 cas pour 100 000 chez les enfants âgés de moins de 2 ans.(53)

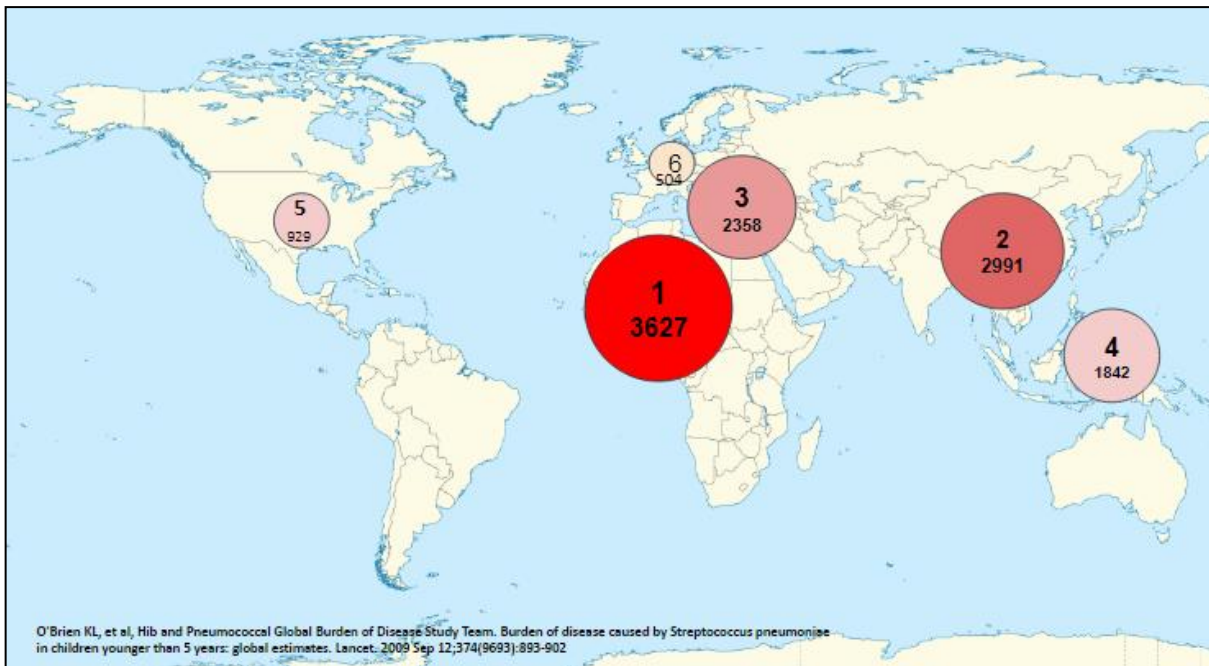


Figure 7: Estimations de l'incidence /100.000 des IIP chez les enfants de moins de 5 ans selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2000. Données extraites de l'étude O'Brien et collègues 2009. O'Brien KL, et al, Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. Lancet. 2009 Sep 12;374(9693):893-902. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6. PMID: 19748398. (27)

Point clé du chapitre :

Ainsi, le taux d'incidence des IIP et le taux de la mortalité qui y est associé, mettent en évidence un besoin mondial accru en vaccins anti-pneumocoques qui pourraient être efficaces chez les sujets à risque, à savoir les nourrissons et les jeunes enfants.

6. INTRODUCTION DU VACCIN CONJUGUE AU PNEUMOCOQUE 7-VALENT (VCP-7) ET EMERGENCE DES SEROTYPES NON-VACCINAUX:

En 2000, afin de prévenir les complications graves des IIP, un vaccin conjugué à pneumocoque sept valent (VCP-7) a été homologué pour la première fois aux États-Unis.(1) Il comprend un polysaccharide capsulaire purifié de sept sérotypes de *S. pneumoniae* (4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C et 6B) conjugué à un variant non toxique de la toxine diphtérique connue sous le nom de CRM-197 (Cross-reactive material).(54) Par la suite, plusieurs pays à revenu élevé et intermédiaire (35,37) ont introduit le VCP-7 dans leurs calendriers vaccinaux. Subséquemment, Le VCP-7 a considérablement réduit le fardeau de la maladie invasive au pneumocoque dans de nombreuses populations où il a été largement utilisé (33,37,55–60). L'efficacité et la protection qu'offre ce vaccin ont été bien démontrées aussi bien par des essais cliniques randomisés que par des méta-analyses (20,61–65).

Point clé du chapitre :

Après une utilisation systématique du VCP-7, plusieurs études ont confirmé que ce vaccin réduit le portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux (VT) et peut alors réduire la prévalence des pneumocoques résistants car les souches VT représentées, avant l'introduction du VCP7, la grande majorité des souches résistantes aux antibiotiques.(66–71). Cependant, des inquiétudes ont été soulevées concernant le remplacement des sérotypes vaccinaux (VT) par des sérotypes non-vaccinaux (NVT) qui pourraient être plus virulents et / ou moins sensibles aux antibiotiques.(72,73)

En effet, l'accroissement des sérotypes NVT a été décrit pour la première fois en 1993 chez des enfants gambiens 18 mois après la vaccination par un vaccin anti-pneumococcique 5-valent.(74) Similairement, ce phénomène de remplacement a été confirmé chez les enfants de moins de 5 ans par des études cliniques randomisées (20,21) ainsi que par une multitude d'études de surveillance épidémiologique de provenance de pays à revenu élevé et moyen qui ont pu introduire le VCP-7 dans leur calendrier vaccinal (37,60). Ceci, principalement aux

États-Unis (55,75–83), le Canada (56,84) et les 26 pays de l'Europe (32,35,85–90), en Afrique du Sud (91), Amérique Latine (92–94), le Japon (95) et finalement en Australie (96,97).

Il a été démontré dès les premières études d'évaluation de l'efficacité des VCP que ces derniers ont un impact sur le portage des sérotypes pneumococciques par la favorisation du remplacement du sérotype (98). En effet, un essai contrôlé randomisé communautaire de l'évaluation de l'efficacité du VCP-7 chez les enfants Indiens Navajo et White Mountain Apache, connus pour être une population à haut risque d'IIP, avait comme objectif d'évaluer l'effet du vaccin sur le risque d'acquisition, la densité et la durée du portage pneumococci que chez les enfants vaccinés et non vaccinés entre 1997 et 2000. Les résultats de l'étude confirme l'existence d'un phénomène de remplacement de sérotype avec le VCP-7. **Les enfants vaccinés contre le VCP-7 étaient moins susceptibles d'être colonisés par les sérotypes vaccinaux** (rapport de cotes [OR], 0,40 [IC à 95% : 0,23-0,67]) **mais étaient plus susceptibles d'être colonisés par des sérotypes non vaccinaux (OR, 1,67 [IC à 95% , 1.02-2.78]).** (99)

En outre, à l'Alaska, où la prévalence des IIP est très élevée, le phénomène de remplacement a presque complètement annulé l'effet bénéfique du vaccin conjugué heptavalent chez les enfants de moins de 5 ans. (78) En effet 4 à 5 ans après que le VCP-7 ait été introduit pour la première fois, le bénéfice a été compromis par l'émergence de plusieurs sérotypes non-VCP7, en particulier 19A et 7F chez les jeunes enfants et les sujets âgés. (100)

Ce phénomène de remplacement du sérotype a été également observé dans des études de portage nasopharyngé menées dans plusieurs pays. (67,101–104) En Norvège, deux études ponctuelles de prévalence ont démontré bien que le portage des sérotypes de VCP-7 ait diminué chez les enfants vaccinés et non vaccinés entre la période pré et post VCP-7 (2006-2008), la prévalence globale du portage nasopharyngé du pneumocoque est restée élevée (80,4%) après l'introduction du vaccin.(34)

Par ailleurs, une étude de surveillance menée par le centre de surveillance active bactérienne « Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) » du CDC Américain a rapporté une augmentation du taux d'incidence annuelle des IIP due aux sérotypes non-vaccinaux qui est passé d'une moyenne de 16,3 cas / 100 000 (1998-1999) à 19,9 cas / 100 000 habitants en 2004 pour les enfants de moins de 5 ans ($p = 0,01$). Des augmentations significatives de l'incidence des IIP dues aux sérotypes non-vaccinaux : 3, 15, 19A, 22F et 33F ont été observées chez les enfants pendant cette période ($p < 0,05$ pour chaque sérotype); **en effet, le sérotype 19A est devenu la principale cause de maladie invasive chez les enfants de moins de 5 ans selon le CDC.**(76)

Une autre étude transversale (2000-2007) auprès d'enfants âgés de 3 mois à moins de 7 ans du Massachusetts, aux États-Unis, a rapporté qu'au cours des sept premières années après l'introduction du VCP-7, les sérotypes vaccinaux (VT) ont été pratiquement éliminés du portage nasopharyngé chez les jeunes enfants. Néanmoins, le portage nasopharyngé des sérotypes non VCP-7 est passé de 15% à 29% ($P < 0,001$). En 2007, le sérotype le plus communément porté était le 19A (16%), ce qui a reflété un remplacement rapide par des NVT non sensibles à la pénicilline. Conséquemment, la prévalence globale du portage nasopharyngé des souches pneumococciques était comparable entre les ères pré- et post-vaccinales.(83)

Une analyse approfondie de 21 séries de données de sites de surveillance au niveau mondial, publiées entre 1994 et 2010, a révélé que l'incidence globale des IIP chez les enfants avait reculé 1 an après l'introduction du VCP-7 (risque relatif [RR]: 0,55, IC à 95%: 0,46-0,65), et était ensuite restée stable jusqu'à 7 ans après l'introduction du vaccin (RR: 0,49, IC à 95%: 0,35- 0,68), par rapport à la période antérieure à la vaccination. Une accession de l'incidence des IIP due aux sérotypes non vaccinaux a été observée (RR: 2,81; IC à 95%: 2,12-3,71), ce phénomène de remplacement étant principalement attribuable à un sérotype unique, le 19A.(100) Dans cette analyse, les données provenant des pays à revenu faible ou intermédiaire étaient limitées.

6.1. L'antibiorésistance pré et post VCP-7 et accroissement de la résistance des souches non-VCP-7 :

Le niveau de résistance aux antibiotiques dans une population est fonction de la sélection et de la dissémination réussie de bactéries résistantes dans l'environnement. La résistance aux antimicrobiens de *Streptococcus pneumoniae* s'est révélée être cyclique, avec une résistance croissante pendant les mois d'hiver, qui s'est avérée être élevée avec un taux de consommation d'antibiotique plus accrue.(5,14,105) En effet, Il a été décrit que la sélection des souches résistantes a eu lieu principalement chez les souches qui colonisent ou infectent les enfants (14,106).

La population pédiatrique a les taux les plus élevés de portage nasopharyngé du *S. pneumoniae* comme étant le réservoir le plus important de propagation du pneumocoque dans la communauté. (68,107) De plus, les enfants âgés de moins de 5 ans consomment apparemment le plus d'antibiotiques en comparaison avec la population générale (108,109); par conséquent, leur nasopharynx est constamment sous pression sélective de l'effet bactéricide et bactériostatique des antibiotiques et est donc un milieu favorable pour la sélection de souches pneumococquiques résistantes. (5)

La résistance aux pénicillines a été principalement associée à sept sérotypes couramment identifiés dans le nasopharynx des enfants de moins de 5 ans: 6A, 6B, 9V, 14,19A, 19F et 23F (souches VCP-7). (5,110) Avant l'introduction des VCP-7 dans les programmes de vaccination, plusieurs sites de surveillances de *S pneumoniae* à l'échelle mondiale ont notifié l'ascension des taux de résistance des souches *S.pneumoniae* chez la population pédiatrique.(66,90–92).

Point clé du chapitre :

Après l'introduction du VCP-7 la résistance aux pénicillines des souches VCP-7 a été réduite, en contrepartie une émergence de la résistance des souches non vaccinales incriminées dans les IIP chez les enfants de moins de 5ans a été notifiée à l'échelle mondiale (14,76,77,79,81,82,86,88,90,114,115)

Le sérotype 19A figurait parmi les sérotypes non-vaccinaux responsables des IIP résistantes les plus couramment isolés chez les enfants moins de 5 ans durant l'époque du VCP-7 (32,55,76,77,81,82,88,89,115,115)

6.2. Hypothèses expliquant l'émergence du sérotype 19A après vaccination par le VCP-7.

Il existe de nombreuses explications possibles pour lesquelles le sérotype 19A est devenu le sérotype de remplacement le plus prédominant provoquant les IIP chez les enfants de moins de 5ans. Ce sérotype était le sérotype non vaccinal le plus couramment porté avant l'introduction du VCP-7, et il est également fréquemment résistant aux antibiotiques; ces deux facteurs auraient pu lui permettre de combler le créneau écologique causé par l'éradication des sérotypes VCP7 par la vaccination. (116)

Une autre explication possible est que la nature biochimique de la capsule du sérotype 19A le rend plus invasif que d'autres sérotypes non vaccinaux. (116,117). Enfin, il a été aussi décrit que les pneumocoques de sérotype VCP-7 peuvent, par commutation capsulaire, acquérir une capsule 19A afin d'échapper aux effets du vaccin (118). Afin de confirmer cette hypothèse, une étude de surveillance menée par l'ABC américain a performé le typage de séquences multi-focales des isolats IIP chez les enfants de moins 5 ans entre 1999 et 2004 pour identifier la parenté génétique des isolats invasifs de sérotype 19A obtenus. Intéressamment, depuis l'introduction du VCP-7, les clones généralement trouvés avec les sérotypes VCP-7 présentent désormais des capsules de sérotype 19A.(81).

Point clé du chapitre :

Devant l'émergence des sérotypes non-vaccinaux et l'accroissement du pouvoir invasif de ces souches et leur résistance aux antimicrobiens deux vaccins à valence plus élevée ont été développés, à savoir le VCP-10 et VCP-13.(1) (Tableau 2)

Le Vaccin conjugué	Année de commercialisation	Sérotypes inclus	Protéine conjuguée	Spécialité (Fabricant)
VCP-7	2000	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F.	Anatoxine diphtérique mutante (CRM 197)	Prevnar © (Pfizer)
VCP-10	2008	4, 6B*, 9V, 14, 18C, 19F** et 23F(VCP-7)+ 1, 5 et 7F	Protéine D HiNT. Anatoxine tétanique* et diphtérique**	Synflorix © (GSK)
VCP-13	2009	VCP-10+ 19A et 3.	Anatoxine diphtérique mutante Protéine CRM 197	Prevnar-13 © (Pfizer)

Tableau 2: Présentation des vaccins conjugués à pneumocoque.(26)

7. EPIDEMIOLOGIE MONDIALE DES IIP DURANT L'ERE DES VCP (2000-2015) :

Selon une étude robuste englobant des données épidémiologiques de plusieurs pays ainsi que des données de l'OMS, effectuée par des experts en vaccination anti-pneumocoque entre 2000-2015, il a été estimé qu'il y avait 294000 décès en 2015 imputables au pneumocoque (I 192000–366000) chez les enfants non infectés par le VIH âgés de 1 à 59 mois. (119) Cette étude a rapporté que les décès dus au pneumocoque ont diminué de 51% (7–74) de 2000 à 2015. Environ 50% de tous les décès dus au pneumocoque en 2015 sont survenus dans quatre pays d'Afrique et d'Asie, à savoir : l'Inde (68 700 décès, IC : 44 600–86 100), le Nigéria (49 000 décès, IC : 32 400–59 000), la République démocratique du Congo (14 500 décès, IC : 9300–18 700) et le Pakistan (14 400 décès, IC : 9700–17 000)]. (119)

De tous les décès imputables au pneumocoque chez les enfants non infectés par le VIH en 2015, 81% étaient dus aux pneumonies, 12% dus aux méningites et 7% dus aux infections invasives autres que les pneumonies et les méningites. Le taux de mortalité mondial du pneumocoque en 2015 était de 45 décès (29 à 56) pour 100 000 enfants âgés de 1 à 59 mois. (119)

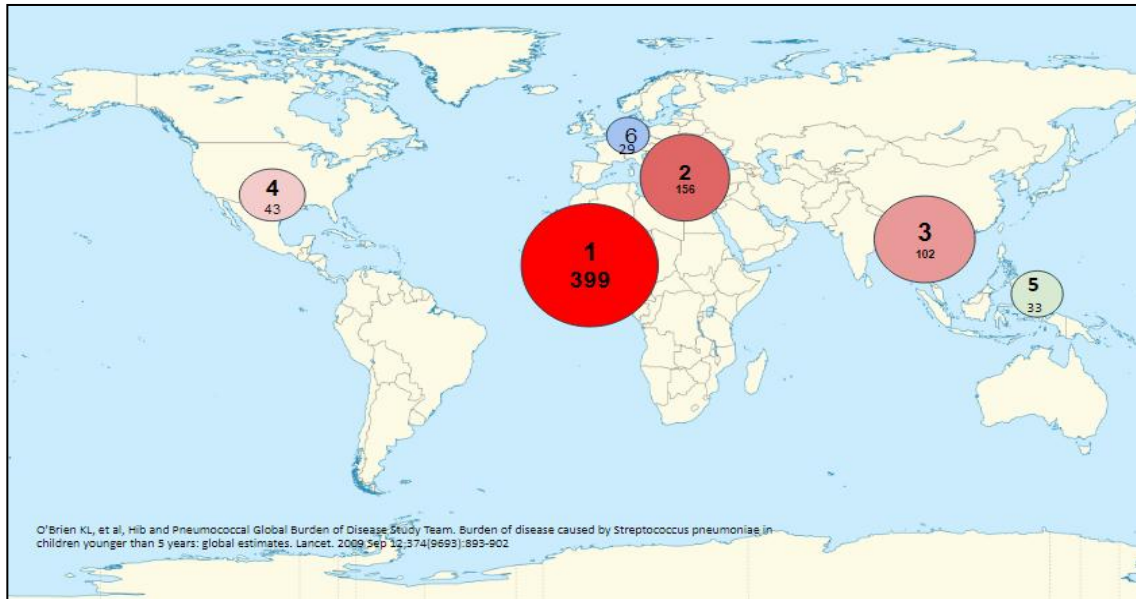


Figure 8: Taux de mortalité /100000 chez les enfants âgés de moins de 5ans atteints d'IPP selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2000. (27)

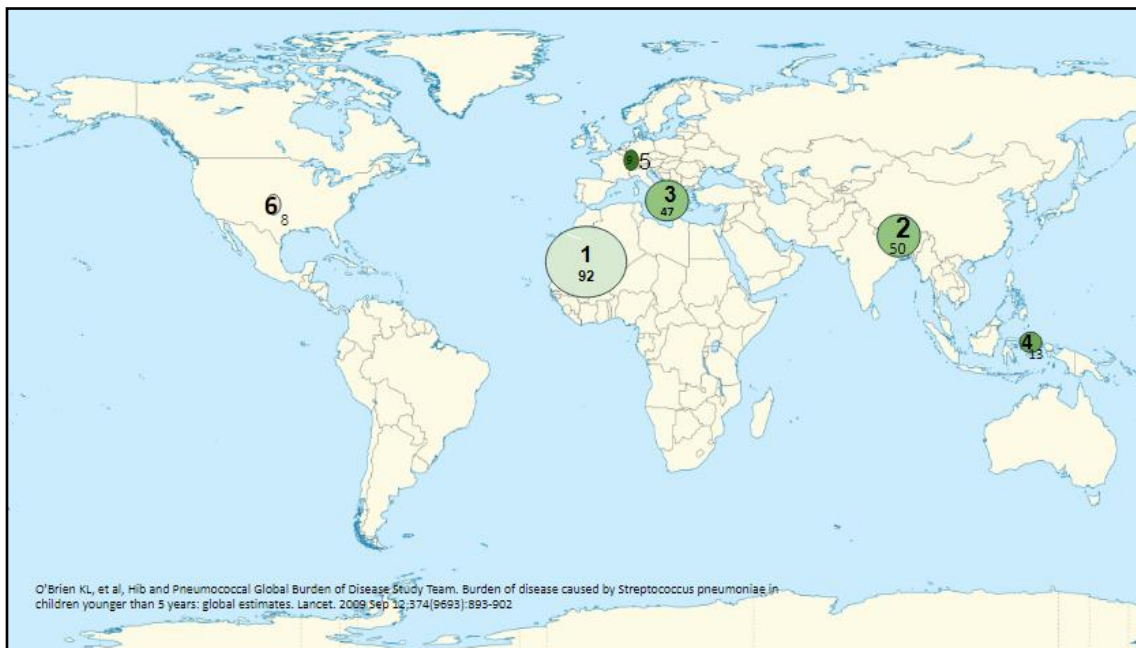


Figure 9: Taux de mortalité /100000 chez les enfants âgés de moins de 5ans atteints d'IPP selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2015. (119)

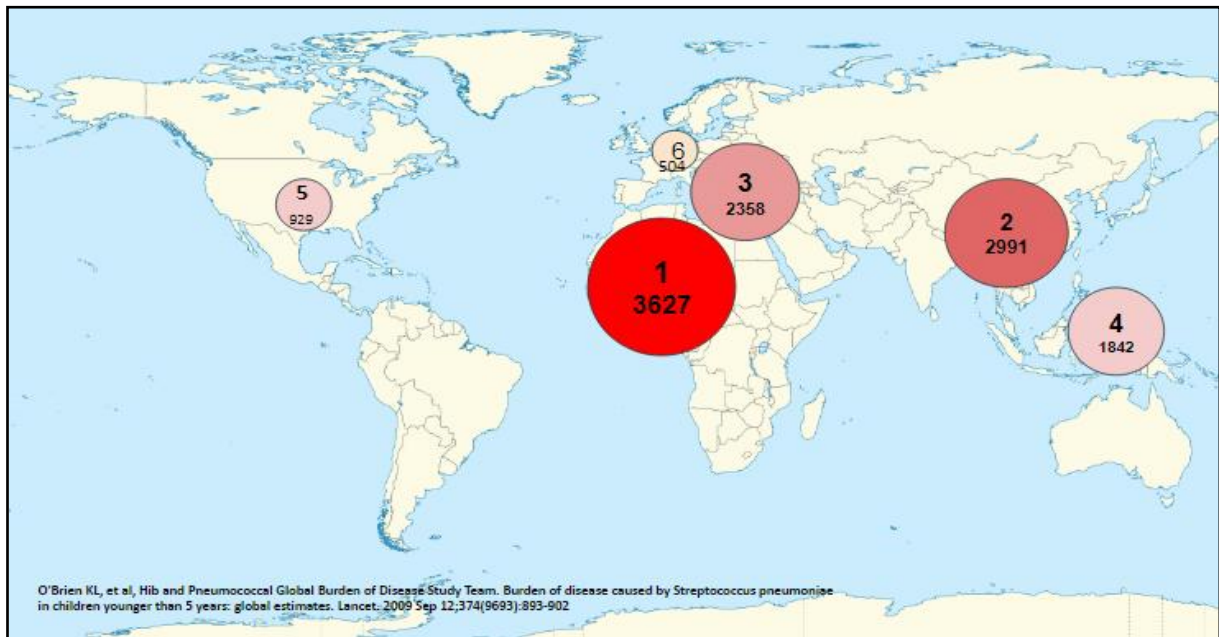
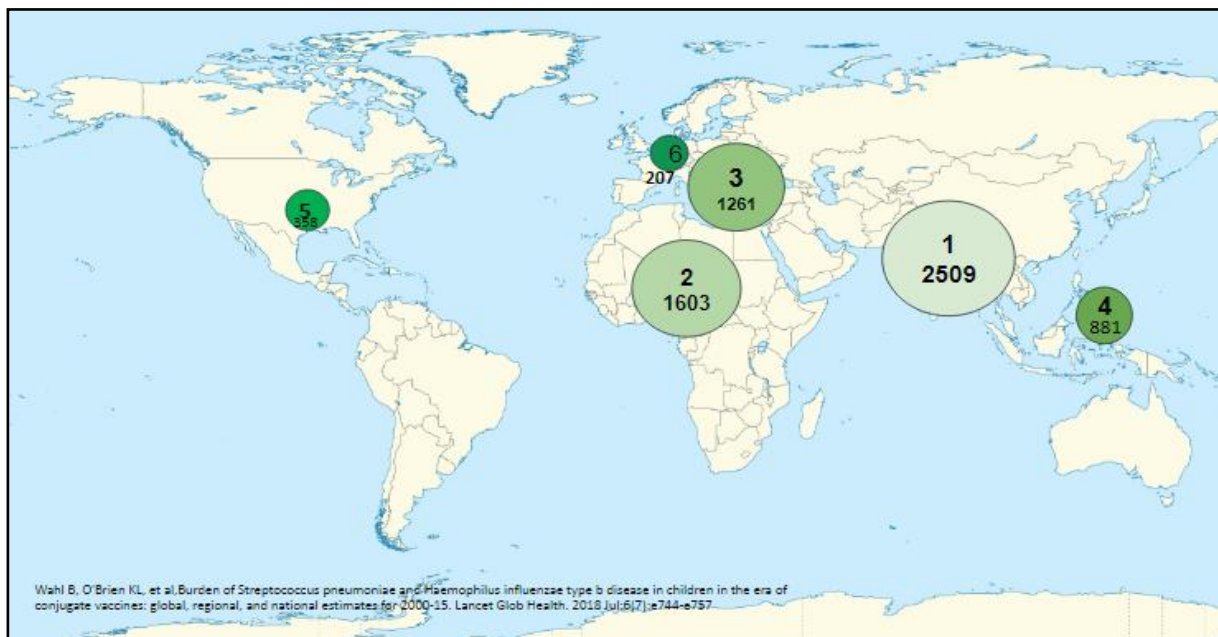


Figure 10: Estimations de l'incidence /100.000 des IIP chez les enfants de moins de 5 ans



selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2000. (27)

Figure 11: Estimations de l'incidence /100.000 des IIP chez les enfants de moins de 5 ans

selon les six régions géographiques définies par l'OMS en an 2015 (119)..

Parmi les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, le Rwanda (93%), le Pérou (90%), El Salvador (89%) et le Brésil (88%) ont enregistré les plus fortes réductions relatives des décès imputables au pneumocoque de 2000 à 2015. Le Rwanda et le Pérou ont introduit le VCP-7 en 2009 et El Salvador et le Brésil ont introduit le VCP-10 en 2010. Le Tchad (296, IC 193–367), la Somalie (294, IC 184–386) et l'Angola (216, IC 148–248) avaient la mortalité le pneumocoque la plus élevée (taux pour 100 000 enfants âgés de 1 à 59 mois). (119)

En an 2000 l'incidence global des IIP enregistrée chez les enfants de moins de 5 ans a été de 2331 /100.000 (1785–2904). En Afrique la morbidité de *S.pneumoniae* a été plus accentuée avec un taux d'incidence de l'ordre de 3627/100.000 (2708–4518), suivie par l'Asie de Sud-Est 2991/100.000 (2329–3717), la Méditerranée Orientale 2358 (1826–2932) et la région du Pacifique Occidental 1842/100.000 (1401–2307). Par ailleurs, l'Europe et les Amériques affichaient des taux d'incidence moins élevés que les autres régions du monde (504 (395–632) et 920 (711–1154) respectivement) (27).(Figure 1)

Quinze ans plus tard et après l'introduction des différents VCP dans les programmes de vaccination, l'incidence globale des IIP a diminué entre 2000 et 2015 chez les enfants de moins de 5 ans et a atteint un chiffre de 1419/100.000 (1197–1737) en 2015. L'Asie du Sud-est affichait cette fois-ci le taux d'incidence le plus élevé en 2015 (2509/100.000 (2132–3048)) avec une baisse relativement faible entre 2000 et 2015 en comparant avec les autres régions.

Le taux d'incidence des IIP en Afrique, Méditerranée Orientale et Pacifique Occidental ont baissé de plus de 50% dans un laps de temps de 15 ans (1603/100.000 (1337–1997) et 1261/100.000 (1066–1542) et 881/100.000 (745–1067), respectivement en 2015).

En Europe et aux Amériques où les taux d'incidence ont été déjà considérablement plus faibles en comparant avec les autres régions, la vaste implémentation des VCP a diminué davantage l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans dans ces deux continents (taux d'incidence /100.000 en 2015 : 207 (170–261) et 358 (301–441) respectivement). (Figure 4)

8. INTRODUCTION DES VCP-10 ET VCP-13 DANS LES PROGRAMMES D'IMMUNISATION AU NIVEAU MONDIAL:

En juin 2020, 146 pays avaient introduit la vaccination anti-pneumocoque dans leur programme national d'immunisation (PNI), dont 138 programmes universels, 5 sous-nationaux et 3 pour les sujets à risque.(120) (Figure 12, 13, 14)

Sur ces 146 pays, plus de 30 pays ont introduit le VCP-10 dans leurs PNI (Figure 4), dont plusieurs ont démontré une efficacité chez les populations pédiatriques, notamment la Finlande, l'Autriche, l'Islande, le Kenya, le Maroc, le Brésil et le Chili (pays naïfs de VCP-7 c.à.d. aucune utilisation du VCP-7 avant le VCP-10) ainsi que la Nouvelle-Zélande, le Québec, la Colombie, La Suède et les Pays-Bas (utilisation du VCP-7 avant l'introduction du VCP-10). (121–133)

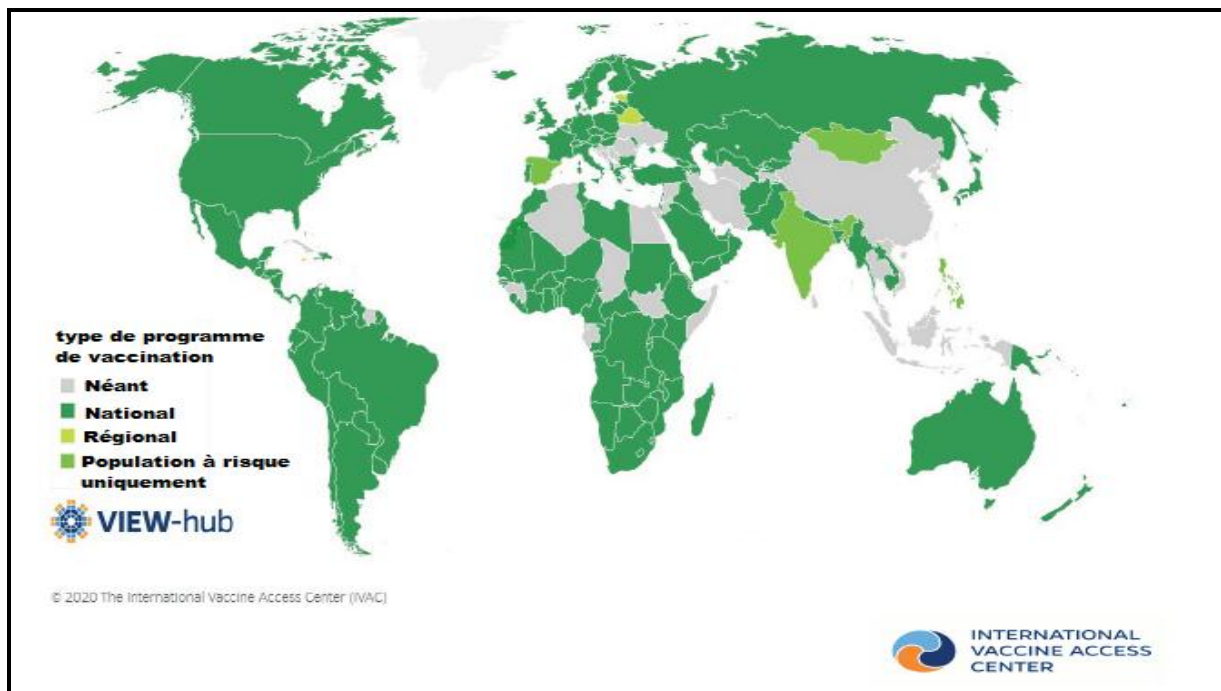


Figure 12: Les pays qui ont introduit les VCP dans leur PNI. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International: Vaccine Access Center (IVAC) Editée VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf (120)

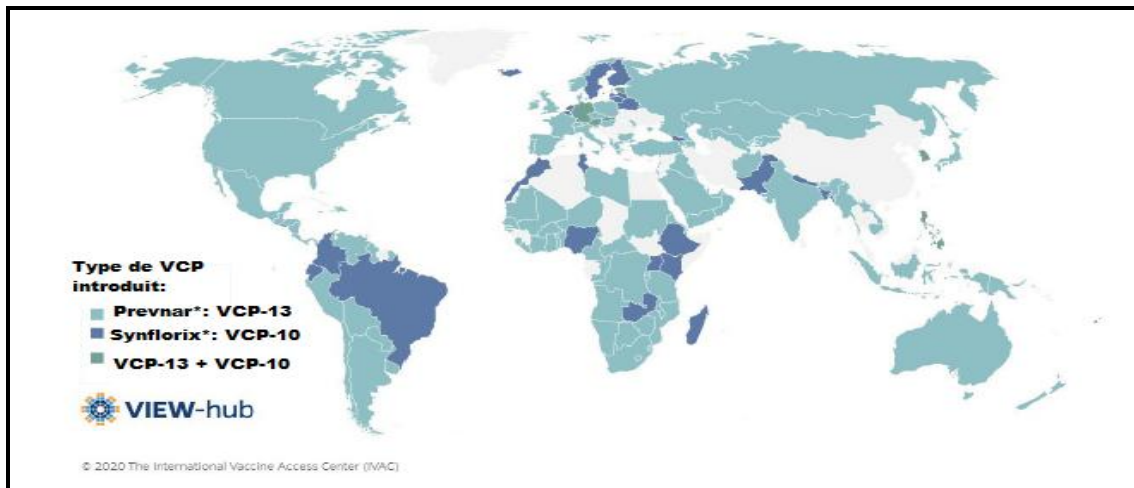


Figure 13: Les types de vaccin anti-pneumocoque utilisés ou planifiés pour être implémentés dans chaque pays. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International: Vaccine Access Center (IVAC) VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf (120)

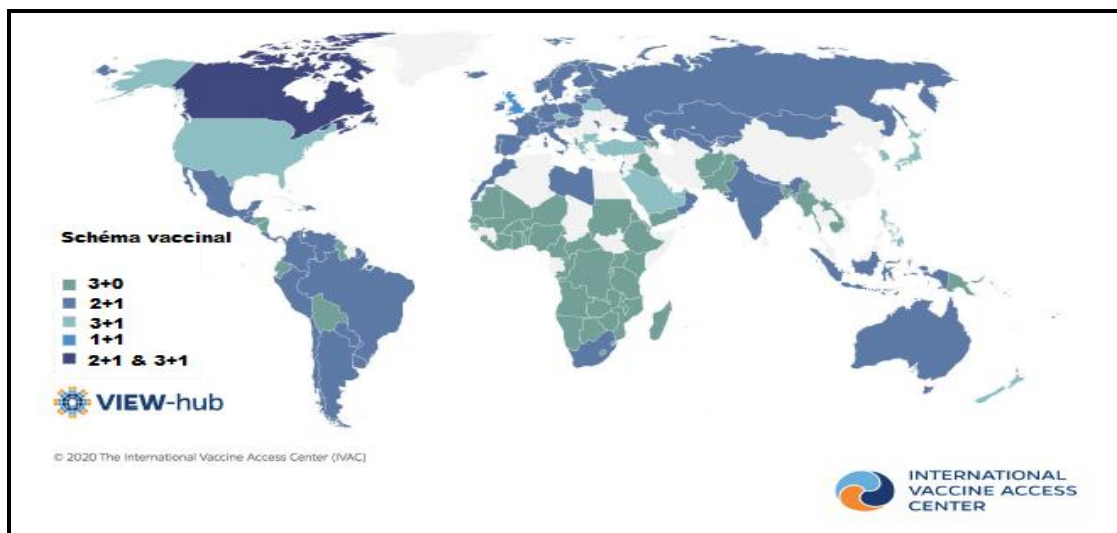


Figure 14: Les différents schémas vaccinaux utilisés sur le plan mondial. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health International: Vaccine Access Center (IVAC) Editée VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf (120)

8.1 Efficacité vaccinal des VCP-10 et VCP-13 sur la morbidité des IIP chez les enfants moins de 5 ans:

Une revue systématique canadienne (126) a publié en 2020 leur travail analysant l'efficacité des VCP-10 et VCP-13 contre la morbidité des IIP en se basant sur 19 études publiées entre 2009 et 2016 en provenance de différents pays ayant implémenté les VCP dans leur calendrier vaccinal. En effet, une efficacité significative contre les IIP imputables aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de 5 ans a été rapportée pour \geq une dose de VCP-13 sous le cadre du schéma vaccinal 3+1 (86% -96%) et du schéma 2+1 (67,2% -86%).

Chez les enfants âgés de <12 mois, le VCP-13 l'efficacité vaccinal par rapport à la série post-primaire du sérotype 19A était significatif pour le schéma 3+ 1 mais pas pour le schéma 2+1.

Concernant le VCP-10 une efficacité a été établie pour le schéma 3+1 (72,8% -100%) et le schéma 2+1 (92% -97%). La protection croisée du VCP-10 contre le 19A était significative chez les enfants de moins de 5 ans qui ont reçu \geq une dose (82,2% et 71%). Intéressamment, aucun des deux VCP ne s'est avéré efficace contre le sérotype 3.

Une autre revue systématique(43) a évalué l'efficacité des VCP-10 et VCP-13 chez les enfants africains de moins de 5ans dans 6 pays africains qui ont pu introduire la vaccination anti-pneumocoque dans leur PNI (**Maroc**, Afrique de Sud, Gambie, Kenya, Burkina Faso et le Mozambique). En effet, les IIP imputables aux sérotypes vaccinaux ont diminué de manière significative, la baisse allant de 35,0 à 92,0%. Quant aux sérotypes VCP-7, les taux de baisse étaient de 56.1% à 91.7% chez les enfants de moins de 24 mois et de 53,7 à 74,0% chez les de plus de 24 mois.

Deux études ont estimé le pourcentage de réduction du risque relatif associé aux sérotypes VCP-10 qui était de 84,2% en Mozambique (134) et 92,0% au Kenya (42). Pour les trois sérotypes spécifiques du vaccin 10-valent supplémentaires (1, 5 et 7F), des réductions significatives allant de 28,1% au **Maroc** (128) à 77,7% au Mozambique (42) ont été enregistrées chez les enfants âgés moins de 24 mois.

Cependant, chez les enfants âgés de 24 à 59 mois, la baisse des IIP imputables à ces sérotypes n'était pas significative au **Maroc**.(128) Par ailleurs une réduction des IIP causées par les sérotypes VCP-13 allant de 58,0 à 82,0% , a été rapportée dans les pays utilisant le VCP-13 à savoir la Gambie et l'Afrique de Sud (135,136) Cette baisse a été de 68% pour les enfants de plus de deux ans (135).

Une troisième revue systématique (137) menée par la compagnie pharmaceutique GSK, avait colligé des données épidémiologiques concernant l'effet des VCP sur la morbidité des IIP ainsi que la distribution des sérotypes dans les pays à revenu élevé uniquement. L'incidence globale des IIP chez les enfants de moins de 5 ans avant l'ère des VCP était très variable, allant de 17,1 à 94,7 cas / 100000 enfants-années, avec l'incidence la plus élevée en Amérique du Nord et la plus basse dans les pays européens. Après l'introduction des VCP, le taux incidence des IIP était plus faible dans tous les pays et la fourchette est devenue plus étroite, avec 9,6–33,0 et 6,9– 18,8 cas / 100000 enfants-années dans les périodes de VCP-7 et de VCP de valence plus élevée, respectivement.

Durant la période pré-VCP l'incidence des IIP dues aux sérotypes vaccinaux (VT) variait de 15,4 à 87,4 cas / 100 000 enfants-années dans les pays analysés, et représentait ainsi 85 à 94% de la morbidité globale. Le fardeau résiduel des IIP imputables aux sérotypes VT a baissé de 5,5 à 24,9 cas / 100 000 enfants-années après l'introduction du VCP-7 et a encore décliné davantage après l'implémentation des VCP-10 et VCP-13 (0,8 à 7,1 cas / 100 000 enfants-années).

Point clé du chapitre :

Une augmentation des IIP dues aux sérotypes non-vaccinaux (NVT) a été observée dans la plupart des pays allant de 1,6 à 7,2 cas / 100 000 personnes-années durant la période pré-VCP, jusqu'à atteindre les 3,8 à 12,4 cas / 100 000 personnes-années durant l'ère des VCP-7 et 2,2 à 12,9 cas / 100 000 personnesans après introduction des VCP à valence plus élevé. Les IIP imputables aux NVT représentaient 26 à 90% des IIP après implémentation du VCP-13 et VCP-10. (137)

8.2 Le phénomène de remplacement des sérotypes vaccinaux :

L'émergence des sérotypes 19A, 3 et 6A et leur résistance aux antibiotiques dans plusieurs pays a rendu le fardeau des IIP encore plus lourd. En effet selon une revue systématique qui a analysé les études publiées entre 2000 et 2015 examinant la distribution des sérotypes pneumococciques chez les enfants après l'introduction des VCP :

Le sérotype VCP-13 le plus fréquent était le 19A, suivi du 3, puis du 6A. Le sérotype 3 représentait 5 à 6% des cas des IIP infantile après l'introduction des VCP, tandis que 6A était associé à environ 3% de tous les cas. Dans les études menées dans des pays où le VCP-10 ou le VCP-13 ont été introduits, le sérotype 19A représentait 14,2% (IC à 95% 11,1 18,3%) des cas de IIP infantile dans toutes les régions étudiées.(138)

Selon une large revue systématique(139), englobant des données des sites de surveillance des IIP à travers le monde, publiées entre l'an 2000 et 2015 a révélé qu'en comparaison avec le sérotype 19A, les sérotypes 1, 7F et 12F avaient un potentiel de maladie invasive significativement plus élevé chez les enfants âgés de 0 à 23 ans et de 0 à 59 mois pour toutes les IIP et les syndromes cliniques y associés (OR> 5). Toutefois, plusieurs sérotypes NVT (6C, 15A, 15BC, 16F, 23B, dans ces deux groupes d'âge) avaient un potentiel de maladie invasive plus faible que le 19A (OR 0,1-0,3). Par ailleurs, les NVT : 8, 12F, 24F et 33F se situaient à l'extrémité supérieure du spectre de morbidité.

8.3 Efficacité du VCP-10 contre le sérotype invasif 19A :Sérotype le plus incriminé dans le phénomène de remplacement :

S. pneumoniae est une bactérie encapsulée pour laquelle une protection induite par le vaccin peut être conférée par des anticorps dirigés contre la capsule de polysaccharide (Figure 15). Ces anticorps facilitent la phagocytose par opsonisation du pathogène. Il est généralement admis que la protection contre les IIP est obtenue lorsque les anticorps fonctionnels en circulation atteignent un niveau minimal(140–142) **Les études d'immunogénicité préalables à l'homologation du VCP-10 ont suggéré que le VCP-10 pourrait fournir une protection croisée contre le sérotype 19A** (122,141,143,144) Pour confirmer cette hypothèse, plusieurs études de surveillance épidémiologique des IIP et l'estimation de l'efficacité vaccinale du VCP-10 contre les sérotypes *S.pneumoniae* ont été réalisées dans les pays qui l'ont introduit.

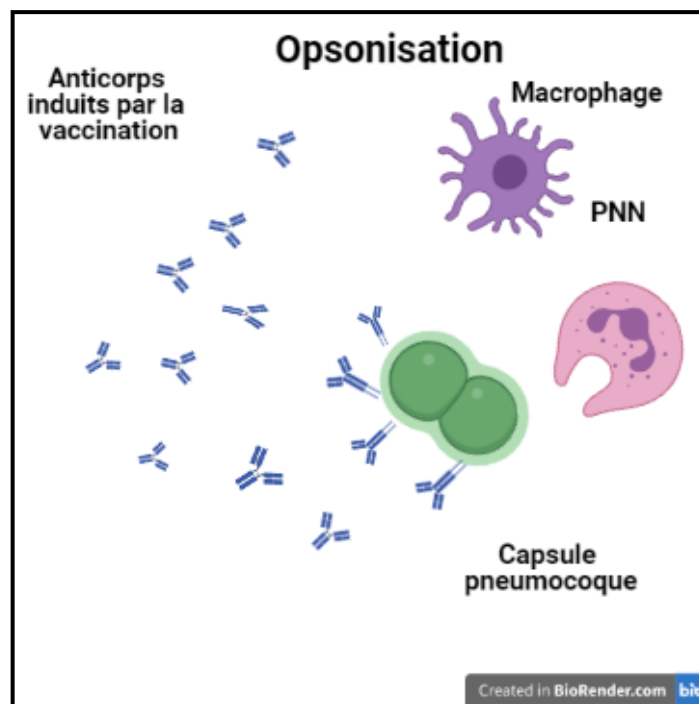


Figure 15: Schématisation de l'opsonisation de *Streptococcus pneumoniae* par les anticorps induits par la vaccination VCP. Créée par biorender.com 20 Avril 2021

En Brésil, le VCP-10 a été homologué en 2010 sous un schéma 2+1 (2,6 et 12 mois). Dans une étude cas-témoins appariée (130) menée entre 2010 et 2012 chez les enfants vaccinés, l'efficacité vaccinale contre les sérotypes 19A a été de 82.2% (10.7–96.4). Cependant, l'estimation ponctuelle de l'efficacité contre les IIP de sérotype 19A est plus élevée que les estimations immunologiques et l'IC à 95% était très large pour montrer une justesse des résultats.

La Finlande a été parmi les pays pionniers à introduire le VCP-10 dans leur PNI sous un schéma 2+1 (3,5 et 12 mois). Selon une étude de surveillance à long terme (121) de l'impact de la vaccination VCP sur les IIP chez les enfants en Finlande (2002-2016), la réduction de l'incidence du sérotype 19A n'était pas significative et l'incidence du 19A a augmenté vers la fin de la période d'étude chez les enfants plus âgés éligibles au vaccin.

En effet, l'incidence des IIP causées par les VCP-10 a diminué de 6,3 à 3,8 pour 100 000 personnes-années, cela était principalement dû à une diminution de l'incidence de 6A avec une réduction relative de 95% (IC à 95% 75-100%). Certes il y avait une réduction de 26% (IC à 95% 13 à 51%) des IIP imputables au sérotype 19A, or cette réduction était statistiquement non significative.

Aux Pays-Bas, le VCP-10 a été introduit en an 2011 environ 5 ans après le VCP-7 avec un calendrier 3+ 1. L'efficacité contre les IIP imputables au sérotype 19A n'était pas significative avec une estimation de 28% (IC à 95%: -179; 81) chez les enfants de moins de 5ans selon les données d'une étude de surveillance épidémiologique de *S.pneumoniae* aux Pays-Bas menée entre 2009 et 2019. (131) .

En Suède, où le VCP-7 a été introduit pour la première fois entre 2007 et 2009 selon les comtés, puis remplacé par le VCP-10 ou le VCP-13 en 2009-2010, **aucune protection croisée directe contre le 19A n'a été signalée dans les zones VCP-10 chez les enfants de moins de 5 ans selon** une étude de cohorte nationale réalisée entre 2005–2016. (145)

En Autriche, le VCP-10 a été introduit dans le PNI autrichien en 2012, et selon une étude interventionnelle de population conduite entre 2009-2017, **les résultats chez les enfants de moins de 5 ans ne soutiennent pas l'hypothèse de protection croisée du VCP-10 contre le sérotype 19A.** [IRR 1.63 (0.62; 4.23)] et [IRD+0.03 (-0.02; +0.08)] (146)

Au Québec, la vaccination VCP-10 a été implémentée en 2011 sous un schéma 2+1 (2, 4, et 12 mois). Depuis le 1er janvier 2005, les cas des IIP chez les enfants de moins de 5 ans sont colligés de manière prospective dans le cadre d'une étude cas-témoin à l'échelle de la province. Les données recueillies entre 2005-2013 ont démontré que le sérotype le plus fréquemment isolé était le 19A (32%). Intéressamment, le VCP-10 a montré un niveau élevé de protection croisée contre les IIP causées par le sérotype 19A de l'ordre de 71% (16–90%).(129)

8.4 Efficacité du VCP-13 contre le sérotype 3 invasif:

Plusieurs pays qui ont introduit le VCP-13 dans leur PNI, ont rapporté une difficulté à contrôler les IIP imputables au sérotype 3 chez les enfants de moins de 5 ans, notamment en Angleterre et la Suède, à cause de la faible immunogénicité que provoque le VCP-13 à l'égard du sérotype 3 (128,130–133) En effet, un essai randomisé en double aveugle(151) a conclu que dans l'ensemble, le sérotype 3 a suscité la réponse immunitaire la plus faible des sérotypes VCP-13. Ceci a été confirmé par une revue systématique canadienne qui investiguait l'efficacité vaccinale des VCP-13 et VCP-10. L'efficacité vaccinale du VCP-13 contre le sérotype 3 n'a pas pu être établie dû à des résultats non statistiquement significatifs.(126) En outre, dans des séries de cas et des rapports du monde entier, les chercheurs ont décrit plusieurs patients qui ont développé une IIP sévère imputable au sérotype 3 alors qu'ils avaient reçu au moins 2 doses de VCP13 à l'âge recommandé.(152–159) .

Cependant, une méta-analyse réalisée par Sings et ses collègues de la **compagnie pharmaceutique Pfizer** (160) évaluant l'efficacité du VCP-13 contre les IIP causées par le sérotype 3 chez les enfants de moins de 5 ans de provenance de pays à revenu élevé, a montré que le l'efficacité vaccinale du VCP-13 contre le sérotype 3 en ensemble a été de 63,5% (IC à 95%: 37,3-89,7), soutenant l'hypothèse que le VCP-13 confère une protection contre les IIP imputables au sérotype 3 chez les enfants.

Il est important à noter que, contrairement aux autres sérotypes VCP-13, le sérotype 3 est capable de libérer son polysaccharide capsulaire car il n'est pas lié de manière covalente à la paroi cellulaire bactérienne. Cette caractéristique inhabituelle interfère avec la réponse immunitaire induite par les anticorps anti-sérotype 3 .(161)

8.5 Emergence des sérotypes non-vaccinaux :

Point clé du chapitre :

Comme implications de toutes les preuves disponibles, le VCP-13 et le VCP-10 ont considérablement réduit le fardeau des IIP chez les enfants, mais le bénéfice de ces vaccins est maintenant compromis par l'augmentation récente des IIP causées par des sérotypes non-vaccinaux. Le plus souvent, ces sérotypes résistants à la pénicilline ont de plus forts potentiels d'induction de maladie invasive et pourraient donc devenir une préoccupation majeure à l'avenir nécessitant l'introduction de nouveaux vaccins anti-pneumocoque.

Ceci a été confirmé par deux revues systématiques et méta-analyses conduites par Balsells et ses collègues qui ont pu mettre en évidence l'émergence de sérotypes non-vaccinaux dans le monde.(138,139) Durant l'ère du VCP-13/10, les sérotypes non-vaccinaux ont contribué à 42,2% (IC à 95% 36,1 49,5%) des cas des IIP chez l'enfant; cela avec des variations régionales (57,8% en Amérique du Nord, 71,9% en Europe, 45,9% dans le Pacifique occidental, 28,5% en Amérique latine).

Les sérotypes non-vaccinaux les plus prédominants dans l'ensemble étaient 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B, 10A et 38 (ordre décroissant), mais leur ordre de classement variait

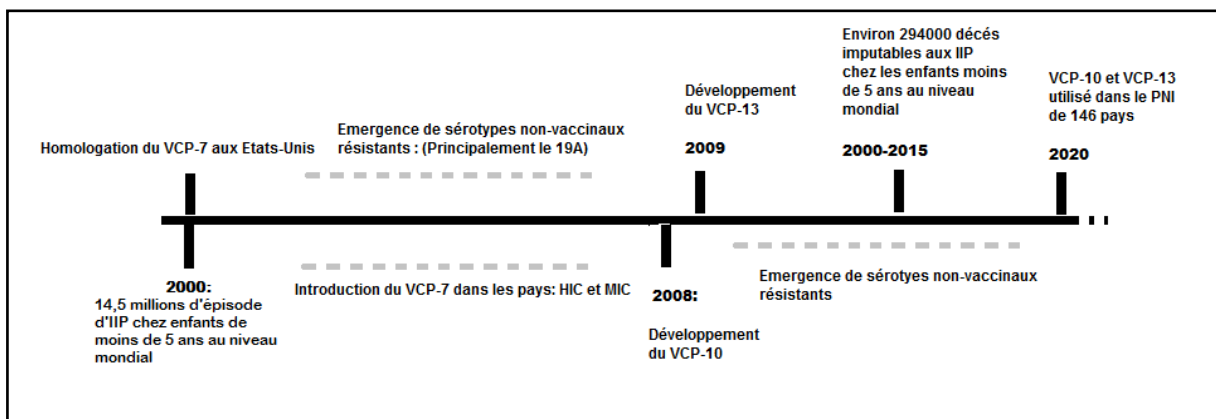


Figure 16: Chronologie des dates clé dans l'épidémiologie mondiale du *S.pneumoniae*

9. IMPACT DE LA VACCINATION ANTI-PNEUMOCOQUE AU MAROC SUR LES IIP ET L'ANTIBIORESISTANCE CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS.

Les infections pneumococciques représentent un problème majeur de santé publique pédiatrique au Maroc. (128,162–165) De ce fait, le Maroc a introduit le VCP-13 pour la première fois en 2011 dans son programme national d'immunisation (PNI) sous un schéma de 2 + 1 (à l'âge de 2,4 et 12 mois), cependant pour des raisons économiques ce dernier fut remplacé par le VCP-10 en octobre 2012.(128).

Les données sur la sensibilité aux antibiotiques au Maroc sont limitées et désagrégées, bien qu'elles aient suggéré des tendances croissantes de résistance ou même de multirésistance des isolats de *S. pneumoniae* à la pénicilline ou à d'autres antibiotiques couramment utilisés. Les données sur l'utilisation d'antibiotiques pour les infections respiratoires sont également rares, bien qu'une enquête menée par le service de santé publique ait indiqué que 56,5% des 130 000 enfants reçus avec des infections des voies respiratoires dans les établissements de soins de santé primaires ont reçu des antibiotiques. (166)

Comme les antibiotiques sont disponibles en vente libre et que les patients n'ont pas systématiquement besoin d'une ordonnance d'un médecin pour obtenir ces médicaments, il est probable que l'utilisation réelle des antibiotiques soit encore plus élevée.(166)

9.1 Epidémiologie des IIP et de l'antibiorésistance au Maroc avant l'introduction des VCP, Etudes au CHU Casablanca:

La surveillance active de la résistance aux antibiotiques du pneumocoque est assurée depuis 1994 par le laboratoire de Microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd de Casablanca à titre individuel ou à travers la participation du laboratoire à plusieurs réseaux panafricains (PALM Project), méditerranéen (ARMED) et Afrique-Moyen-Orient (SOAR)(167) La première étude marocaine qui a publié des données sur les IIP chez les enfants, a été menée entre janvier 1994 à décembre 1997 au CHU de Casablanca. En effet, l'équipe du laboratoire de Microbiologie a isolé 200 souches de pneumocoque dont 45 isolats ont été colligés de chez des enfants de moins de 2 ans, et 32 en provenance d'enfants âgés de 2 à 15 ans. Chez les enfants de moins de 2 ans, les sérogroupes les plus fréquemment isolés étaient respectivement: 1(6 isolats), 6(6 isolats), 7 (7 isolats), 5(5 isolats) et 19(4 isolats).(168)

Dans une deuxième publication, El mdaghri et ses collègues(164) du laboratoire de microbiologie au CHU de Casablanca ont pu décrire l'évolution dans le temps des sérotypes et de la résistance aux antimicrobiens des isolats de *Streptococcus pneumoniae* responsables des IIP chez les enfants ≤ 5 ans entre deux périodes : Période 1 entre 1994-2001 et Période 2 entre 2006-2010 à l'hôpital des enfants Abderrahim Harrouchi de Casablanca . Les isolats récupérés de cas des IIP chez des enfants de ≤ 5 ans au cours de deux périodes d'étude ont été comparés en termes de sérotypes et de sensibilité aux antimicrobiens. Durant la période de l'étude, 85 et 102 cas d'IIP ont été identifiés chez les enfants ≤ 5 ans de 1994 à 2001 et de 2006 à 2010, respectivement. Intéressamment, la majorité des isolats (85%) provenaient d'enfants de ≤ 2 ans. (164)

Au cours de la première période, les sérogroupes les plus répandus étaient respectivement : 5, 7, 1, 14, 6, 23, 19, 2, 15 et 18, tandis que pendant la deuxième période d'étude, les sérogroupes plus fréquents étaient respectivement : 19, 14, 6, 23, 5, 1 et 18. De 2006 à 2010, le sérotype 19A représentait 7,8% des isolats, alors que les sérogroupes 33 et 22 étaient rarement isolés (1% chacun).

En comparant le période 1 et période 2, la prévalence de la non-sensibilité à la pénicilline (PNSP) a augmenté (22,4% contre 48,5% $p = 0.0002$) ainsi que les niveaux de résistance à la pénicilline (5,9% contre 15,8%). L'évolution des souches PNSP entre la période 1 et période 2 a été comme suivant par ordre décroissant: 14 (87,5% vs 100%), 19 (60% vs 61,1%) et 23 (57,1% vs 54,5%). Ces 3 sérogroupes représentaient 73,6% en période 1 contre 69,4% des isolats non sensibles à la pénicilline en période 2. En outre, la résistance intermédiaire à l'amoxicilline a augmenté de manière significative (0% contre 4,1%).

Une étude de 11 ans de surveillance (163) menée au CHU Ibn Rochd de Casablanca avait pour but d'analyser les tendances des taux de résistance aux antibiotiques chez *Streptococcus pneumoniae* de 1998 à 2008 à Casablanca. 315 isolats récupérés ont été de provenance de patients âgés de ≤ 14 ans et ont été considérés comme des isolats pédiatriques. Les taux de PSNP ont doublé dans un laps de temps de 11 ans et d'une manière significative $p = 0,001$. En effet les taux de PSNP ont passé de 21,4% en période 1 (1998–2001), 25,5% en période 2 (2002-2005) et à attendre 43,3%; en période 3 (2006-2008).

Une étude prospective (165) menée par El Mdaghri et ses collègues au CHU Ibn Rochd de Casablanca entre septembre 2007 à août 2008, a rapporté que 238 enfants âgés de ≤ 5 ans présentant des symptômes cliniques de maladies invasives ont été hospitalisés à l'hôpital des enfants à Casablanca. Parmi eux, 185 ont été diagnostiqués avec une infection bactérienne invasive, tuberculose exclut: 76 avec une pneumonie confirmée par Radio de thorax, 59 avec une méningite et 50 avec une septicémie, selon les définitions de cas de l'OMS. *Streptococcus pneumoniae* était l'agent pathogène le plus fréquemment identifié ($n = 24$), suivi par *Neisseria meningitidis* ($n = 18$, ensemble du groupe B) puis par *Haemophilus influenzae* ($n = 11$).

Par ailleurs, le taux de non-sensibilité à la pénicilline était de 62,5 % pour les isolats de *S. Pneumoniae*. Tous les 24 isolats pneumococciques étaient sensibles à la ceftriaxone et 15 (62,5%) étaient non sensibles à la pénicilline avec une CMI ≥ 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ dans 2 cas. Les taux de non-sensibilité à l'amoxicilline, à l'érythromycine et au triméthoprime-sulfaméthoxazole étaient respectivement de 4,2%, 16,6% et 33,3%.

En outre, les cinq stéréotypes prédominants de *Str. pneumoniae* étaient 19F, 14, 23F, 6B et 19A. En effet, parmi les 23 isolats pneumococciques sérotypés, 9 sérotypes ont pu être identifiés ; le sérotype 19F (17,4%) était le plus fréquent, suivi des sérotypes 23F, 14, 6B et 19A (13,0% chacun). Les autres sérotypes identifiés étaient 1 (8,7%), 3, 5 et 18C (4,3% chacun) et 2 isolats (8,7%) étaient des sérotypes non vaccinaux.

9.2 Épidémiologie des IIP au Maroc après l'introduction des VCP, Études au CHU Casablanca :

À Casablanca, Diawara et ses collègues (128) ont mené une surveillance des IIP à partir du laboratoire de Microbiologie du CHU Ibn Rochd de Casablanca et ont rapporté une baisse de 61% de l'incidence des IIP entre les périodes pré-vaccination (2007-10) et post-vaccination (2011-2014) chez les enfants de moins de 2 ans.

Un total de 136 isolats de *S. pneumoniae* ont été récupérés sur 136 enfants: il y en avait 91 cas recensés pendant la période pré-vaccinale (79 isolats en provenance des enfants moins de 2 ans et 12 isolats en provenance des enfants > 2-5 ans) et 45 pendant la période post-vaccinale (32 isolats recueillis de chez les enfants de moins de 2 ans et 13 isolats de chez les

enfants > 2-5 ans). Le taux d'incidence annuel global des IIP a diminué de manière significative, passant de 34,6 (IC à 95%, 27,8 - 43,1) à 13,5 (IC à 95%, 9,6 - 19,1; RRR = - 60,9%; $p < 0,0001$) pour 100000 populations chez les enfants de 2 ans l'âge avant et après la vaccination, respectivement. Le taux d'IPP pour la période pré- et post-vaccination a montré un changement non significatif pour les enfants > 2 à 5 ans. Le taux d'incidence global des IIP causée par les sérotypes VCP-7, sérotypes VCP-10 additionnels (1, 5 et 7F) et sérotypes VCP-13 (6A, 19A et 3) a diminué de manière significative chez les enfants de 2 ans de 18,0 à 4,6 ($p < 0,0001$); de 5,7 à 1,3 ($p = 0,02$) et de 5,7 à 0,8 ($p = 0,003$) pour 100 000 personnes, respectivement. Dans le même groupe d'âge, il a été observé une légère augmentation mais non significative des sérotypes non-vaccinaux de 5,3 à 6,8 pour 100 000 personnes (RRR = + 28,6%).

En outre, les principaux sérotypes responsables des IIP chez les enfants de moins de 2 ans avant la période pré-vaccinal étaient par ordre décroissant : 14 (16,1%), 6B (13,9%), 19A (11,4%), 19F (8,9%), 23F (8,9%) et 5 (7,6%). Seuls les sérotypes 6B (18,7), 14 (12,5) et 1 (6,25) persistaient pendant la période post-vaccinale pour la même tranche d'âge.

Les principaux sérotypes isolés chez les enfants de plus de 2 à 5 ans étaient: 19F (25%) et 1 (8,33%). Il n'y a pas eu de changement majeur dans le taux d'incidence des sérotypes vaccinaux et non-vaccinaux avant et après l'introduction du vaccin dans le PNI.

Concernant le statut vaccinal des patients pendant la période post-vaccinale, l'étude a montré qu'uniquement 40% (10/25) des enfants de moins cinq ont reçu au moins une dose de VCP et 60% ne sont pas vaccinés. La couverture vaccinale VCP chez les enfants de moins de 2 ans a été estimée à 88% au Grand Casablanca en 2014 comme le déclare l'observatoire régional d'épidémiologie et de services de santé de Casablanca. En effet, la vaccination a été incomplète pour tous les enfants inclus dans cette étude. Les sérotypes isolés de chez les enfants vaccinés étaient: 6B (3 cas), 14 (2 cas), 1 (2 cas), 7F (1 cas), 3 (1 cas) et 9 V (1 cas). Le diagnostic clinique de ces sérotypes vaccinaux concernait principalement la méningite (3 cas), la bactériémie (3 cas) et la pneumonie (2 cas).

Relativement au taux l'antibiorésistance entre les périodes pré et post-vaccination, une réduction significative du taux des souches non sensibles à la pénicilline (PNSP) et à la Cotrimoxazol a été rapportée, qui est passée de 50,6% à 21,9% ($p = 0,005$) et de 39,2% à 6,3% ($p = 0,0004$) respectivement. Par ailleurs, toutes les souches étaient sensibles à la ceftriaxone.

Une autre étude (169) menée par le laboratoire de Microbiologie au CHU Casablanca qui avait pour objectif la détermination de la prévalence des souches *S. pneumoniae* résistantes à l'érythromycine (ERSP) entre les périodes pré (2007-2010) et post vaccinale (2011-2014) a rapporté que les sérotypes vaccinaux et non vaccinaux représentaient 80% et 20% des ERSP isolés chez les enfants ≤ 14 ans avant vaccination; après, ils représentaient respectivement 76% et 24%. La distribution des sérotypes *S.pneumoniae* parmi les ERSP isolés de provenance d'enfants ≤ 14 ans a montré qu'avant la vaccination, les sérotypes spécifiques du VCP-7 (6B, 14, 19F et 23F) représentaient 76% de tous les ERSP isolés, leur taux a diminué à 52% ($p = 0,07$). Les sérotypes vaccinaux encore isolés après vaccination à savoir 6A et 19A (sérotypes spécifiques du VCP-13) ont vu leur prévalence augmentée avant et après l'introduction du VCP-13 / VCP-10 de 4% et 24% (0,09) chez les enfants ≤ 14 ans.

Point clé du chapitre :

Diawara et ses collègues ont suggéré que l'augmentation des taux de résistance aux antibiotiques est probablement due à une consommation accrue de ces derniers à Casablanca car les macrolides sont les antibiotiques principalement utilisés empiriquement en association avec les β -lactamines dans le traitement des infections des voies respiratoires au Maroc.(164,169)

Un troisième article (170) publié par Diawara et son équipe visait à décrire l'évolution moléculaire des isolats *S. pneumoniae* non sensible à la pénicilline (PNSP), isolés des patients hospitalisés pour IIP avant(2007-2010) et après (2011-2014) l'implémentation du VCP à Casablanca, a rapporté que les sérotypes vaccinaux (VT) et les sérotypes non vaccinaux (NVT) représentaient 90 et 10% des PNSP isolé chez les enfants ≤ 14 ans avant la vaccination; après l'introduction des VCP dans le PNI, ils représentaient respectivement 85,7 et 14,3% des isolats colligés. Les principaux sérotypes recensés avant et après la vaccination chez les enfants étaient le sérotype 14 (33 % vs 57%) et le sérotype 19A (18 vs 14%).

Référence	Type de l'étude	Lieu	Période de l'étude	Nombre des isolats IIP confirmés	Age	Distribution des sérotypes	% PNSP
Belabbes al.(168)	et Etude descriptive basée sur des données microbiologiques	CHU CASA	Janvier 1994-1997	45/200 isolées	souches ≤ 2 ans	1(6 isolats), 6(6 isolats), 7 (7 isolats), 5(5 isolats) et 19(4 isolats)	Données non spécifiques aux enfants ≤ 2 ans
Elmdaghri et al. (164)	Etude descriptive basée sur des données microbiologiques	CHU CASA	P1 : 1994-2001 P2 :2006-2010	85 102 Total : 187	≤ 5 ans	5, 7, 1, 14, 6, 23, 19, 2, 15 et 18 19, 14, 6, 23 , 5, 1 et 18	22,4% (P1) contre 48,5% (P2) p = 0.0002
Benbachir et al. (163)	Etude descriptive basée sur des données microbiologiques	CHU CASA	P1 : 1998-2001 P 2 : 2002-2005 P3 : 2006-2008	315	≤ 14 ans	N/A	21,4% (P1) 25,5% (P 2) 43,3%; (P3)
Elmdaghri al.(165)	et Etude prospective basée sur des données microbiologiques	CHU CASA	Septembre 2007 à Août 2008	24	≤ 5 ans	19F (17,4%) 23F, 14, 6B et 19A (13,0% chacun) 1 (8,7%)3, 5 et 18C (4,3% chacun) (8,7%) NVT	Taux souches PNSP 62,5 %
Diawara al.(128)	et Etude descriptive basée sur des données microbiologiques	CHU CASA	Pré-vaccination (P1)(2007-10) Post vaccination (P2) (2011-2014)	91 45 Total : 136	≤ 5 ans	P1 : 14 (16,1%), 6B (13,9%), 19A (11,4%), 19F (8,9%), 23F (8,9%) et 5 (7,6%). P2 :6B (18,7), 14 (12,5) et 1 (6,25)	50,6% (P1) à 21,9% (P2) (p = 0,005)
Jroundi et al. (162)	Etude prospective de surveillance hospitalière	CHU Rabat	Novembre 2010 à 10 Décembre 2011		2 mois-5ans	6A (2 isolats) 6B (2 isolats)	N/A

Tableau 3: Distribution des sérotypes *S.pneumoniae* invasifs chez les enfants au Maroc et le taux de souches PNSP.

9.3 Etudes à l'hôpital des enfants (HER) de Rabat CHU Avicenne :

À Rabat, des données de 700 enfants âgés de ≥ 2 mois et <5 ans, prospectivement recueillies à l'hôpital d'enfants (HER) durant la période entre Novembre 2010 et Décembre 2011, ont montré que le portage nasopharyngé de *S.pneumoniae* a été fréquent (23%) chez les enfants admis pour pneumonie sévère et que 20% des isolats avaient une sensibilité intermédiaire à la pénicilline avec 10.3% des souches considérées comme des souches résistantes. (162,166)

Par ailleurs, 14.6% (8/55) des isolats étaient résistants à l'Amoxicilline et 29% 16/55 avaient une sensibilité intermédiaire. 20/98 (20,4%) des souches étaient résistants à l'érythromycine, et 38/154 (24,7%) à la triméthoprim / sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).

Parmi les 118 isolats nasopharyngés typés, les sérotypes 6A, 19F / B / C et 6B représentaient près des deux tiers de la totalité des sérotypes en circulation. Néanmoins Les IIP étaient peu fréquentes avec seulement 10 isolats confirmés dont deux étaient de sérotype 6A et deux de sérotype 6B.

Selon l'entretien d'admission avec les gardiens des enfants, 29,4% (206/700) ont référé leur enfant aux antibiotiques dans les deux semaines précédant l'hospitalisation. Les antibiotiques étaient principalement prescrits par un médecin (166/192; 86,5%), ou obtenus directement à la pharmacie (21/192; 10,9%), et dans 5 cas (2,6%) pris en automédication (utilisation des réserves personnelles obtenues de parents / amis).

L'amoxicilline / acide clavulanique (73/206; 35,4%) et l'amoxicilline orale (50/206; 24,3%) étaient les deux antibiotiques les plus fréquemment utilisés au niveau communautaire, suivis des macrolides (principalement la josamycine, 47/206; 22,8%) et céphalosporines (principalement de deuxième génération, parfois de troisième génération; 20/206; 9,7%). Dans 5 cas (2,4%), les patients ont pris de la cotrimoxazole et une association de deux antibiotiques a été utilisée chez 11 patients (5,3%).

Dans une seconde étude de cohorte rétrospective menée par Jroundi (171) et ses collègues entre 2009 et 2013, qui avait pour objectif de décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques et épidémiologiques des cas de méningites

bactériennes et identifier les facteurs associés à la mortalité chez les enfants ≤ 5 ans admis dans l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) ; l'équipe a colligé 12 isolats d'hémocultures *S.pneumoniae* positif, dont deux étaient des PNSP et un seul a été désigné comme résistant à la Pénicilline G. Par ailleurs le taux de mortalité chez les enfants de moins de 5ans diagnostiqués par IIP a été de 16.7% durant la période de l'étude (2/12).

9.4 Etude du portage naso-pharyngé de *S.pneumoniae* au CHU Marrakech :

À Marrakech une étude descriptive (172) menée chez 660 enfants en bonne santé âgés de moins de 2ans entre 2008 et 2009 pour déterminer la prévalence et les facteurs de risque du portage rhinopharyngé de *S. pneumoniae* chez les enfants de moins de 2ans au niveau de la région de Marrakech, et d'évaluer la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées ainsi que la distribution des sérotypes circulants avant l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué. En effet, 45,8 % des enfants ont été porteurs de *S.pneumoniae* dans leur nasopharynx. Parmi ces souches de *S. pneumoniae*, 34,7 % avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline(PNSP) (CMI 0,06–2 mg/L) : 12,9 % d'entre elles étaient de haut niveau de résistance à la pénicilline (CMI > 2 mg/L) et 87,1 % étaient de bas niveau de résistance à la pénicilline. La résistance à l'amoxicilline concernait 3,3 % des souches. Les sérotypes et sérogroupes les plus fréquemment isolés et leurs distributions respectives étaient comme suivant : 6 (16.6%), 19F (12.6%), 23 (10.6%), 14(8.6%), 19A (7.3%), 18(5.1%), 9 (3.3%), 1(.5%), 4 (0.7%).

Une étude prospective transversale (173) visant à mesurer le taux de portage nasopharyngé des souches *S.pneumoniae* chez les enfants âgés entre 2-18 mois entre février et juin 2017, au service des urgences pédiatriques de l'hôpital mère-enfant du CHU Mohammed VI à Marrakech, a rapporté que la prévalence du portage de *Streptococcus pneumoniae* était de 68,3%. Sur les 183 nourrissons inclus dans cette étude, 111 avaient reçu au moins une dose de VCP-10. Les auteurs ont conclu que la colonisation du nasopharynx par les sérotypes vaccinaux chez les enfants fébriles était liée à un statut vaccinal incomplet.

Au total, les sérotypes vaccinaux représentaient au total 6,4% (n = 8) des souches identifiées : 19F (n = 2), 1 (n = 2) et 14, 23F, 6B et 9 V (n=1 chacun). Les souches non vaccinales (NVT) et non typables présentaient respectivement 63,2% et 23,2%, avec une dominance des sérotypes 6A (6,4%), 15A / 15F (5,6%), 20, 22F / 22A, 23B et 11A / 11D (3,2 % chacun). Le taux de souches de pneumocoques présentant une sensibilité réduite à la pénicilline (PNSP) était de 33,6%, dont 90,2% étaient des sérotypes non vaccinaux et des souches non typables. La diversité des sérotypes a augmenté au cours de la période post-vaccinale et l'efficacité du VCP-10 contre les sérotypes vaccinaux a été estimée à 89,6%.

Référence	Type de l'étude	Lieu	Période de l'étude	Nombre de participants	Age	% des enfants porteurs de <i>S.pneumoniae</i>	% des souches PNSP	Distribution des sérotypes
Bouskraoui et al. (172)	Etude descriptive	CHU Marrakech	2008-2009	660	≤ 2 ans	45.8%	34,7 %	6 (16.6%), 19F (12.6%), 23 (10.6%), 14(8.6%), 19A (7.3%), 18(5.1%), 9 (3.3%), 1(.5%), 4 (0.7%).
Dilagui et al (173)	Etude prospective transversale	CHU Marrakech	Février- Juin 2017	183	2-18 mois	68.3%	33.6%	6A (6,4%), 15A / 15F (5,6%), 20, 22F / 22A, 23B et 11A / 11D (3,2 % chacun)
Jroundi et al. (162,166)	Etude prospective de surveillance hospitalière	CHU Rabat	Nov. 2010 à déce. 2011	700	2 mois- 5 ans	22,8%	30.3%	6A (28.81%), 19F / B / C (18.64%)et 6B (17.79%)

Tableau 4: portage naso-pharyngé de *S.pneumoniae* par de la population pédiatrique au Maroc en amont et en aval de l'introduction du vaccin anti pneumococcique dans le calendrier national d'immunisation.

9.5 Données sur les IIP et le taux des PNSP au Maroc (thèses et conférences non publiées) :

Des études rétrospectives à partir de la base des données informatisées des laboratoires de Microbiologie des sites du CHU de Marrakech, Fès et Casablanca effectuées entre 2015-2017 (données non publiées) présentées lors d'un congrès de la SOMIPEV (Société Marocaine d'Infectologie Pédiatrique et de Vaccinologie) à Marrakech en 2018(174) ont colligé 115 cas d'IIP, affectant dans 32% des cas les enfants âgés de moins de 2 ans dont 87% étaient des méningites. Près d'un tiers de ces isolats (32%) étaient résistants à la pénicilline, 13% avaient une sensibilité diminuée à la pénicilline et 2% étaient résistants à la ceftriaxone.

Une étude rétrospective (175) réalisée au laboratoire de Microbiologie au Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une durée de 8 ans (de Janvier 2010 à Décembre 2018) chez des enfants de moins de 15 ans a colligé que sur les 248 isolats des infections invasives bactériennes recensées, 55% (204) sont imputables au pneumocoque. En effet, le pneumocoque a été responsable de 84% des bactériémies, 54% des méningites et 100 % des pleurésies. Les IIP ont été fréquemment isolées chez les enfants entre 0-4 ans (66%) avec une fréquence de 48% chez les enfants de moins d'un an et 18% chez les enfants entre 1-4 ans. En outre, 52 cas de méningite à pneumocoque ont été colligés tout au long de l'étude. Les sérotypes prédominants dans les méningites étaient les 35A (6cas), 15 B/C (6cas), 23F (6cas), 5 (4cas), 6A (3cas), 10 (3cas), 4(2 cas), 18 C (2 cas).

L'analyse des sérotypes prédominants dans les méningites à pneumocoque a montré une régression importante des méningites imputables aux sérotypes vaccinaux entre 2010 et 2018 et l'accroissement des méningites à sérotype non vaccinal à partir de 2015. Les souches de sensibilité diminuée aux pénicillines (PNSP) ont représenté 23% de l'ensemble des isolats méningés et 18% dans les bactériémies, ces souches ont été retrouvées principalement au sein des sérotypes non vaccinaux, de plus, 22% des PNSP étaient également résistantes aux macrolides.

10. PROBLEMATIQUES, QUESTIONS ET HYPOTHESES DE RECHERCHE :

10.1 Problématiques :

Depuis l'introduction du VCP-7, VCP-10 et VCP-13 dans les PNI des pays autour du monde, une régression des sérotypes inclus dans ces vaccins a été notifiée dans différentes populations notamment chez les enfants de moins de 5 ans. **Cependant, en compte tenu des variations régionales de *S.pneumoniae*, une émergence de sérotypes invasifs et résistants en occurrence le sérotype 19A, 3 et les sérotypes non-vaccinaux a été rapporté.** Conséquemment, l'OMS recommande la mise en place d'un système de surveillance continue de l'épidémiologie de *S.pneumoniae*, ainsi que la distribution de ses sérotypes et leur sensibilité aux antimicrobiens. Dix-ans après l'introduction du VCP-10/13 dans les PNI dans le monde entier, il s'est avéré primordial en matière de santé publique de suivre l'évolution temporelle de l'impact de ces vaccins sur le taux de l'incidence des IIP chez la population pédiatrique âgée entre 2 mois et 5 ans ainsi que sur la résistance des souches pneumococciques aux antibiotiques.

10.2 Questions de recherche :

- Est-ce que il y a eu une réduction de l'incidence des IIP et de l'antibiorésistance après introduction du VCP-13/10 dans les PNI chez les enfants de moins de 5 ans?
- Est-ce que le VCP-13 a pu réduire l'incidence des IIP imputables au sérotype 3 chez les enfants de moins de 5 ans ?
- Est-ce que le VCP-10 confère une protection croisée contre le sérotype 19A chez les enfants de moins de 5 ans?

10.3 Hypothèses de recherche :

- Il y a eu une réduction de l'incidence des IIP après l'introduction du VCP-10/13 dans les PNI.
- Le VCP-13 semble ne pas réduire le fardeau lié aux IPP imputables au sérotype 3.

- Le VCP-10 semble ne pas conférer de protection croisée contre le sérotype 19A.

11. OBJECTIF DE LA REVUE SYSTEMATIQUE :

L'objectif de cette revue est d'effectuer une synthèse des résultats des études de surveillance épidémiologique de *S.pneumoniae* afin de comprendre à quel point les VCP actuellement utilisés sont toujours efficaces contre les formes invasives induites par le pneumocoque et à quel point ces vaccins ont un impact sur la réduction du taux des souches PNSP.

L'objectif principal était d'étudier l'effet des vaccins VCP-10 et VCP-13 sur l'incidence des IIP et le taux de l'antibiorésistance à la Pénicilline chez les enfants de moins de 5 ans dix ans après leur introduction en comparant les ratios de taux d'incidence « Incidence rate ratio IRR » et le taux de souches PNSP.

Les objectifs spécifiques étaient de comparer :

1. Impact des vaccins VCP-10 et VCP-13 sur l'incidence des IIP tout type et sur l'antibiorésistance à la Pénicilline.
2. les ratios des taux d'incidence des sérotypes appartenant aux vaccins VCP-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), VCP-10 (sérotypes VCP-7 + sérotypes 1, 5 et 7F), VCP-13 (3, 6B et 19A) et les sérotypes non inclus dans ces vaccins avant et après introduction des vaccins VCP-13 et/ou VCP-10.
3. Le % PNSP des sérotypes spécifiques avant et après vaccination par VCP-13/10.



*II. Matériel et Méthodes:
Revue systématique*



1. CONCEPTION DE L'ÉTUDE :

La présente étude s'agit d'une revue systématique élaborée selon les directives PRISMA. (176)

2. LA STRATÉGIE DE RECHERCHE :

Entre Janvier 2021 et Mars 2021 , les bases de données en ligne de la faculté de médecine de pharmacie (*e-ressources*) (177) accessibles et donnant accès aux textes complets ont été consultées pour extraire les études éligibles à l'inclusion en tenant compte des caractéristiques suivant :

- **Période concernée** : De Janvier 2010 à Mars 2021.
- **Population concernée** : Enfants de moins de 5ans.
- **Langue de Recherche** : Anglais.
- **Bases de données** : Sciences Direct, Jstor, ScienceDirect, Scopus et Medline (PubMed).
- **Les mots clés utilisés** : en texte libre en anglais : “PCV-10” “PCV-13”, “Pneumococcal conjugate vaccination” , “IPD”, “Invasive pneumococcal disease ”, “Children ”, “Penicillin non-susceptibility”, “ Antibiotic resistance”, pour l’obtention d’un large résultat d’articles concernés.
- **Combinaisons boréliennes** :

((((impact) AND (pneumococcal vaccine)) AND (Incidence)) AND (IPD)) AND (children)))

(((((impact) AND (pneumococcal vaccine)) OR (PCV-10)) OR (PCV-13)) AND (incidence)) AND (IPD)) OR (Invasive pneumococcal disease)) AND (Children))))

((((((impact) AND (pneumococcal vaccine)) OR (PCV-10)) OR (PCV-13)) AND (Antibiotic Resistance)) OR (Drug Resistance)) OR (Penicilline non-susceptibility)) AND (Children))))))

3. SÉLECTION DES ÉTUDES :

3.1 Critères d'inclusion :

- Les études en texte intégral publiées en anglais, français, espagnol, portugais ou allemand.
- Etudes évaluent l'efficacité directe ou l'efficacité du VCP-10 ou du VCP-13 pour réduire l'incidence des IIP et/ou l'antibiorésistance chez les enfants sans co-morbidités âgés entre 2 et 59 mois qui ont un diagnostic d'IIP confirmé en laboratoire.
- Seules les études de provenance des pays qui ont homologué la vaccination anti-pneumocoque dans leur programme de vaccination national seront incluses.
- Le taux de la couverture de la vaccination anti-pneumocoque doit être non inférieur à 60% pour éliminer les risques de biais relevant d'une couverture vaccinale basse sur le taux d'incidence des IIP. Quand le taux de couverture n'est pas mentionné, les taux de couverture sont colligés de la base de données du système de surveillance des maladies évitables par la vaccination de l'OMS. (178)
- La publication doit inclure une définition claire des éléments suivants: type de l'étude menée, existence d'un système de surveillance, population étudiée en précisant l'âge, durée de l'étude, périodes pré-VCP et post-VCP bien mentionnées, vaccin étudié, résultats mesurés, emplacement de l'étude, définition d'un cas d'IIP et méthodes microbiologiques utilisés.
- Référentiel suivi pour l'interprétation de la résistance à la Pénicilline (avec valeurs de concentrations minimales inhibitrices (CMI) utilisées pour interpréter le taux l'antibiorésistance.)
- Les critères d'inclusion et d'exclusion et l'analyse statistique suivies doivent être mentionnés.

3.2 Critères d'exclusion :

- Les études qui incluent des patients âgés de plus de cinq ans uniquement et/ou patients qui souffrent de conditions médicales sous-jacentes.
- Les études disponibles que sous forme de résumés des actes de congrès ou publiées dans une autre langue que celles déjà précises.
- Etudes dont les prélèvements étudiés ne sont pas d'origine septique ou/et évaluant l'effet des VCP sur les infections non-invasives uniquement.
- Les études qui incluent à la fois les adultes et enfants, et qui ne stratifient pas les résultats par âge.
- Les études qui ne précisent pas le cadre de l'étude, la durée, l'emplacement, la population cible, le nombre de patients inclus et vaccin utilisé.
- Les études qui examinent l'effet de la vaccination VCP-7 uniquement.
- Les études **qui évaluent les effets indirects** des VCP uniquement ou qui **ne** prennent en considération que les infections non-invasives à pneumocoque.

4. EXTRACTION DES ETUDES ELIGIBLES ET ANALYSE DE LA QUALITE:

L'éligibilité de chaque étude à l'inclusion a été examinée en se basant sur les critères d'inclusions et exclusions préalablement définis à l'aide du logiciel Rayyan des revues systématiques. (179) La méthodologie suivie pour la sélection des études retenues après identification, élimination des doublons et triage est résumée dans le flowchart (Figure 11) en suivant la méthode PRISMA. (176)

Les études éligibles à l'inclusion ont été analysées en intégralité et les données ont été rapportées dans un formulaire de revues systématiques établies par Cochrane.(180) Les données de l'ensemble des études incluses sont regroupées dans un fichier Excel.

4.1. Données extraites :

- Le pays de l'étude et sa classification par revenu selon **World Bank Country and Lending Groups** (181). La classification est la suivante : Pays à revenu faible moins de **\$1,035** / habitant/an (Low income country), pays à revenu moyen-faible entre **\$1,036** et **\$4,045**/ habitant/an (Lower-middle income country), pays à revenu moyen-élevé entre **\$4,046** et **\$12,535** /habitant/an (Upper-middle income country) et pays à revenu élevé supérieur à **\$12,536** (High income country).
- Référence et année de publication.
- Type de l'étude.
- La période de l'étude.
- La taille de l'échantillon.
- Le type de la vaccination anti-pneumocoque introduit, le schéma vaccinal utilisé, la date d'introduction et le taux de couverture du vaccin à l'échelle nationale.
- L'existence ou non d'un programme de surveillance des IIP selon les critères de l'OMS(23) et son année d'introduction.
- Le principal effet mesuré : (IIP, méningites, bactériémies, pneumonies à pneumocoque)
- la population concernée : enfants de moins de 5 ans.
- IRR avant et après vaccination VCP avec son intervalle de confiance IC 95%.
- Le taux des souches PNSP avec leur origine (isolats méningé ou non méningé) seuils d'interprétation et méthodes d'interprétation.
- Distribution des sérotypes pneumococciques les plus résistants.

4.2. Evaluation de la qualité des études :

La qualité des études a été évaluée selon les critères du NHIBI « National Heart, lung and Blood Institute ». (182) Deux outils d'évaluation de la qualité selon le type d'étude concerné ont été suivies : Outil d'analyse de la qualité des études observationnelles de cohorte et études transversales et l'outil d'analyse de la qualité pour les études avant-après (pré-post) sans groupe de contrôle. Les études seront classées selon des critères préétablies par : (Bien = +++, assez bien = ++ ou médiocre = +). Un consensus a été établi entre deux lecteurs en cas de divergence à préciser l'éligibilité d'une publication à l'inclusion ou exclusion et/ou dans l'évaluation de la qualité.

5. ANALYSE DES DONNEES :

Les principales métriques de quantification des résultats de taux de l'incidence des IIP ont été le ratio du taux d'incidence « Incidence rate ratio » qu'on désignera sous l'acronyme IRR et le taux de souche à sensibilité diminuée à la Pénicilline (% PNSP).



III. Résultats



1. CARACTERISTIQUES DES ETUDES SELECTIONNEES :

En cherchant les bases de données 2648 études ont été premièrement sélectionnées. Après élimination des doublons 2403 études ont été examinées en se basant sur les critères d'inclusion, en commençant par le titre et l'abstract.

115 études ont été examinées en intégralité. Finalement, 29 études ont été retenues pour l'analyse qualitative. (Figure 17) Sur ces 29 études retenues, 17 études ont évalué les ratios des taux d'incidence (IIR) des IIP chez les enfants de moins de 5 ans avant et après l'introduction du VCP-13 et/ou VCP-10. Par ailleurs, 12 études ont rapporté des données sur les taux de souches *S.pneumoniae* à sensibilité diminuée à la Pénicilline (PNSP) colligées chez les enfants de moins de 5ans. Les caractéristiques de chaque étude, le pays d'origine, le vaccin anti-pneumocoque utilisé, le schéma vaccinal introduit, le taux de couverture vaccinal ainsi que le type de système de surveillance introduit sont résumés dans le tableau 4.

Au total, approximativement 14591 enfants de moins de 5ans de provenance de 22 pays étaient représentés dans les 29 publications incluses dans cette revue (Figure 18). La taille de l'échantillon a été rapportée par tous les auteurs à l'exception de deux études (183,184). Israël fut le pays avec le plus grand nombre d'isolats rapporté ; on n'a inclus que le nombre d'isolats rapportés par l'étude de surveillance la plus récemment publiée pour éviter les redondances.

13 publications étaient d'origine du continent Européen, 5 du continent Africain, 4 du continent Américain, 4 du Moyen-Orient, 2 du contient Asiatique et une en provenance de l'Australie. 24 études ont été menées dans des pays à revenu élevé, 3 dans des pays à revenu moyen et 2 dans des pays à revenu bas.

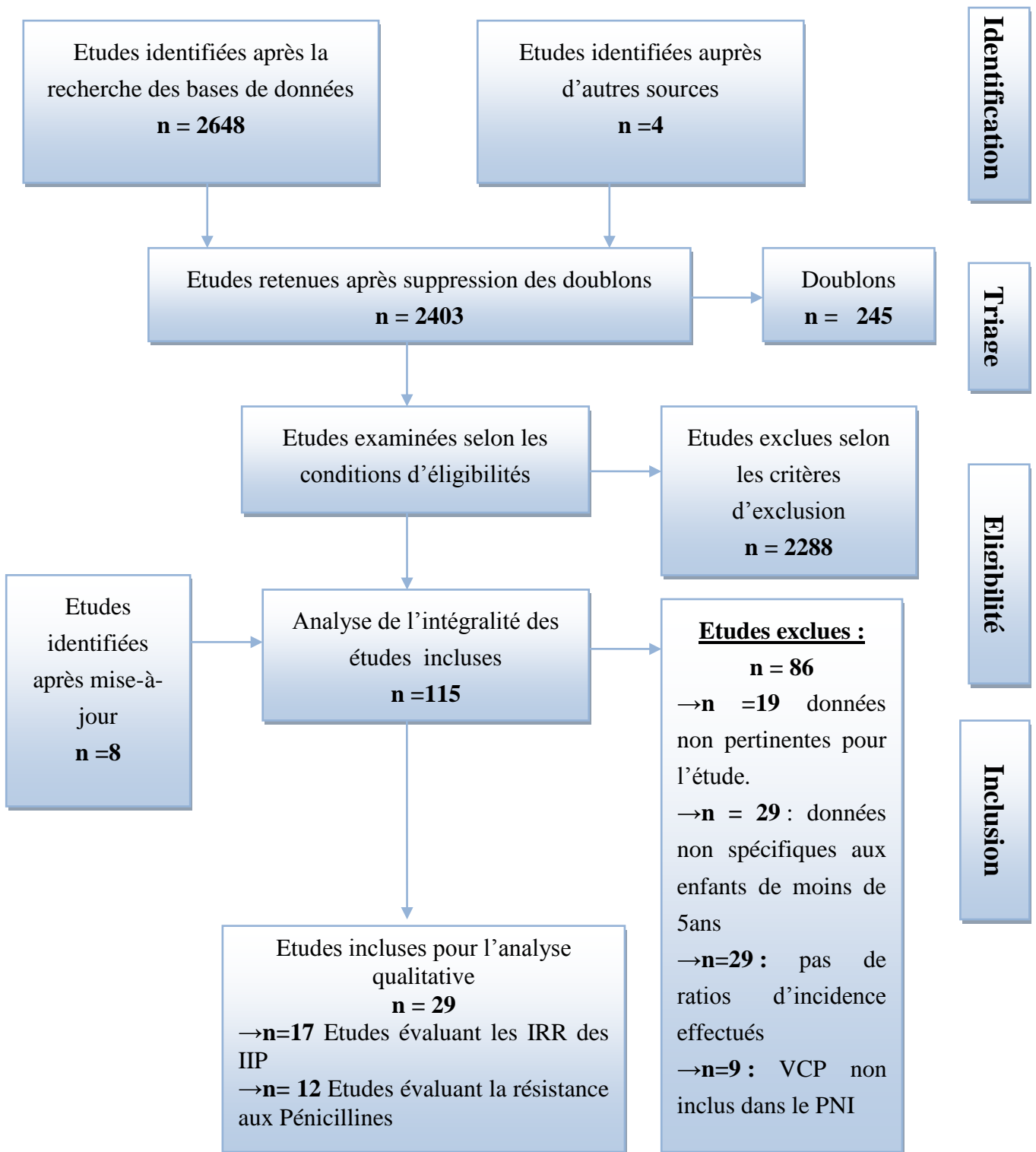


Figure 17: Flowchart de la méthodologie de la revue systématique selon le modèle PRISMA

Concernant le type de vaccin utilisé, 15 pays ont homologué le VCP-13 pour

l'utilisation contre les IIP chez les jeunes enfants dont 8 suivent un schéma vaccinal 2+1 (Le Canada (Colombie-Britannique), l'Uruguay, Israël, l'Angleterre et pays de Galles, le Danemark, l'Italie, la Suisse et la France) ; 3 pays suivent le schéma 3+0 (La Gambie, l'Australie et Oman) et 3 autres ont homologué un schéma basé sur 4 doses 3+1 (Corée de Sud, Hong Kong et le Canada (Ontario)).

Quant aux pays qui ont introduit le VCP-10 dans leur PNI, 4 pays ont opté pour une vaccination basée sur 2 doses et une dose de rappel (2+1) (le Maroc, les Pays-Bas, la Belgique et l'Autriche) ; Un seul pays africain suit le calendrier 3+0 (Kenya) et un seul pays de l'Amérique Latine utilise le schéma 3+1 (Brésil). En Suède le VCP-10 ou VCP-13 est introduit selon le comté concerné sous un schéma 2+1. (Tableau 4)

14 pays ont introduit le VCP-7 avant l'implémentation des VCP à valence plus élevé à savoir l'Israël, Danemark, la Belgique, la Suisse, la France, les Pays-Bas, le Canada, l'Australie, Hong Kong, la Corée du Sud et l'Uruguay.

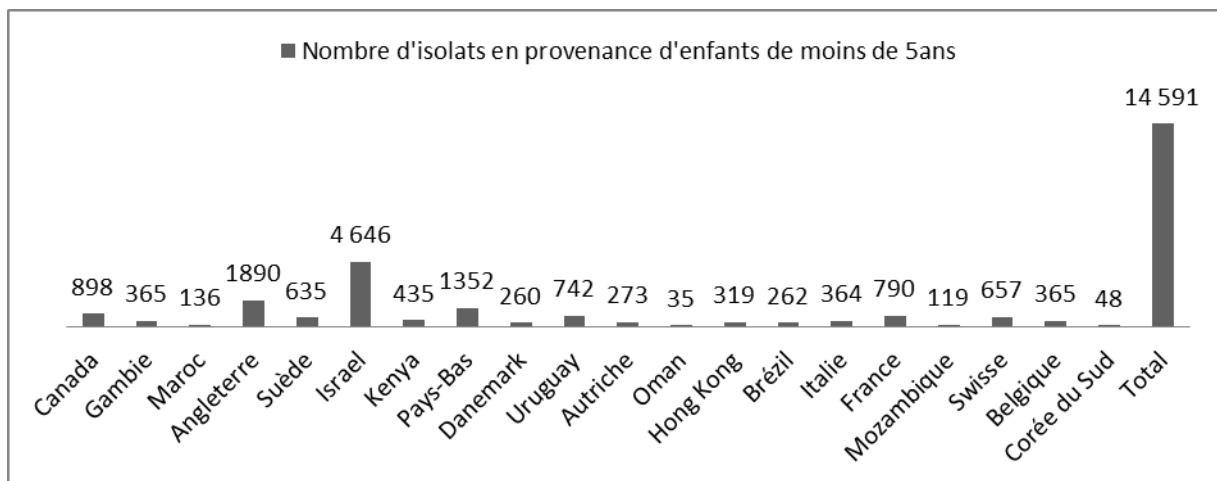


Figure 18: Distribution du nombre des isolats en provenance d'enfants de moins de 5 ans selon le pays d'origine des études incluses.

Tableau 5: Conception et caractéristiques méthodologiques des études incluses :

Référence	Niveau de preuve Selon NHLBI (182) Bien =+++ Passable=++ Médiocre=+	Pays	Niveau de revenu selon la banque mondiale (181).	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Période d'étude (durée de l'étude)	Type de vaccin (Année d'introduction)	Schéma de vaccination (mois)	Programme de surveillance (Année d'introduction)	Taux de couverture durant l'étude
Vladimundi et al. (185)	+++	Canada-British Colombia	Elevé	Étude de cohorte rétrospective	557	2002-2015 (13 ans)	VCP-7 (2004) VCP-13 (2011)	2+1 (2,4 et 12)	Surveillance passive de laboratoire provinciale (2002)	82%
Darboe et al. (186)	++	Gambie	Bas	Étude de cohorte rétrospective	122	2005-2015 (10 ans)	VCP-7 (2009) VCP-13 (2010)	3+0 (2, 4, 6 et 15-18)	Surveillance Milieu hospitalier	97%
Jayasinghe et al. (184)	++	Australie	Elevé	Étude de surveillance de laboratoire	N.D	2002-2014 (12 ans)	VCP-7 (2005) VCP-13 (2010)	3+0 (2, 4, et 6)	Surveillance passive de laboratoire nationale	90%
Waight et al. (149)	+++	Angleterre et pays de Galles	Elevé	Étude de cohorte observationnelle	329	2000-2014 (14 ans)	VCP-7 (2006) VCP-13 (2010)	2+1 (2, 4 et 12)	Surveillance de laboratoire national	93%
Mackenzie et al. (135)	++	Gambie	Bas	Étude de surveillance de population Cohorte	243	2008-2014 (6ans)	VCP-7 (2009) VCP-13 (2011)	3+0 (2, 4, 6 et 15-18)	Surveillance de population	94%
Ben-Shimol et al. (187)	+++	Israel	Elevé	Étude prospective de surveillance de population	325	2004-2016 (12 ans)	VCP-7 (2009) VCP-13 (2010)	2+1 (2, 4 et 12)	Surveillance active et continue, l'échelle nationale (1989)	90%
Gabarrot et al. (92)	++	Uruguay	Elevé	Étude de cohorte rétrospective basée sur les données de surveillance nationale passive	742	2003-2012 (9 ans)	VCP-7 (2008) VCP-13 (2010)	2+1 (2,4 et 12)	Surveillance nationale passive des laboratoires (1987) SIREVA(1994)	91,3-93,2%

N.D= Non déclaré

Référence	Niveau de preuve Selon NHLBI (182) Bien =+++ Passable=++ Médiocre=+	Pays	Niveau de revenu (181)	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Période d'étude	Type de vaccin (Année d'introduction)	Schéma de vaccination (mois)	Programme de surveillance (Année d'introduction)	Taux de couverture durant l'étude
Naucler et al. (145)	++	Suède	Elevé	Étude de cohorte basée sur la population	635	2005-2016 (11 ans)	VCP-7 (2009) VCP-13 ou VCP-10 selon le comté (2011)	2+1 (3,5 et 12)	Surveillance sentinelle (2004)	97%
Ladhani et al. (188)	+++	Angleterre et pays de Galles	Elevé	Étude observationnelle de cohorte, nationale et prospective	1721	2000-2017 (17 ans)	VCP-13 (2010)	2+1 (2, 4 et 12)	Surveillance nationale par le département de santé publique britannique	93%
Hammit et al. (42)	+++	Kenya	Moyen-bas	Étude longitudinale	435	1999-2016 (17 ans)	VCP-10 (2011)	3+0 (1.5-2.5-,3.5)	Surveillance de la population clinique, et de laboratoire	84%
Peckeu et al. (131)	+++	Pays-Bas	Elevé	Étude prospective à l'échelle nationale	1183	2004-2019 (15 ans)	VCP-7 (2006) VCP-10 (2011)	2+1 (2, 4, et 11)	Système de surveillance de laboratoire national néerlandais	92.6%
Vestjens et al. (189)	++	Pays-Bas	Elevé	Étude rétrospective	169	2004-2018 (14 ans)	VCP-7 (2006) VCP-10 (2011)	2+1 (2, 4, et 11)	Surveillance nationale sentinelle de laboratoire	92.6%
Harboe et al. (190)	+++	Danemark	Elevé	Étude de cohorte nationale de la population danoise	569	2008-2013 (5ans)	VCP-7 (2007) VCP-13 (2010)	2+1 (3, 5et 12)	Surveillance nationale de laboratoire	79% à 92%
Al-Jardani et al. (191)	+++	Oman	Elevé	Étude ambispective de série de cas	35	2014-2016 (2 ans)	VCP-7 (2008) VCP-13 (2012)	3+0 (2,4 et 6)	Surveillance national de laboratoire (2014)	99%
Ho et al. (192)	++	Honk Kong	Elevé	Étude rétrospective basée sur des données de surveillance	319	1995-2017 (22 ans)	VCP-7 (2009) VCP-10 (2010-2011) VCP-13 (2011)	3+1 (2,4,6 et 12-15)	Surveillance à travers tout le territoire de la ville (2004)	97%

Référence	Niveau de preuve Selon NHLBI (182) Bien =+++ Passable=++ Médiocre=+	Pays	Niveau de revenu (181)	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Période d'étude	Type de vaccin (Année d'introduction)	Schéma de vaccination (mois)	Programme de surveillance (Année d'introduction)	Taux de couverture durant l'étude
Cassialato et al. (193)	++	Brésil	Moyen-élevé	Étude de surveillance de laboratoire	262	2005-2017 (12 ans)	VCP-10 (2010)	3+1 (2010-2016) (2,4, 6 et 12-18) 2+1 (2016) (2,4 et 12)	Surveillance nationale passive de laboratoire	90%
Camilli et al. (194)	+++	Italie	Elevé	Étude de surveillance de laboratoire	364	2008-2014 (6 ans)	VCP-13 (2010)	2+1 (3, 5 et 11)	Surveillance nationale des infections bactériennes (2007)	87%
Janoir et al. (195)	++	France	Elevé	Étude de surveillance de laboratoire	790	2008-2012 (4 ans)	VCP-7 (2003) VCP-13 (2010)	2+1 (2, 4, et 11)	Surveillance nationale : Observatoires régionaux du pneumocoque	90%
Nhantumbo et al. (196)	+	Mozambique	Bas	Étude de surveillance de laboratoire	119	2013-2014 (1 an)	VCP-10 (2013)	2+1 (1,5, 3,5 et 9)	Surveillance sentinelle régionale des méningites bactériennes aiguës (2013)	76%
Hauser et al. (197)	+++	Suisse	Elevé	Étude de surveillance prospective	657	2004-2014 (10 ans)	VCP-7 (2006) VCP-13 (2010)	2+1 (2, 4 et 12)	Surveillance active national du pneumocoque (1999)	75%

Diawara et al. (128)	++	Maroc	Moyen-bas	Étude de surveillance microbiologique	136	2007-2014 (7 ans)	VCP-13 (2010) VCP-10 (2012)	2+1 (2, 4 et 12)	Surveillance microbiologique à Casablanca (1994)	94%
Deng et al. (198)	+++	Canada Ontario	Elevé	Étude de surveillance microbiologique	341	2007-2012 (5 ans)	VCP-7 (2002) VCP-13 (2010)	3+1 (2, 4, 6/12, 12/15/18)	Surveillance microbiologique Laboratoires de Santé publique Ontario (PHOL)	70%
Desmet et al. (199)	+++	Belgique	Elevé	Étude de surveillance microbiologique	365	2015-2018 (3 ans)	VCP-7 (2007) VCP-13 (2011) VCP-10 (2015)	2+1 (2, 3 et 12)	Surveillance passive nationale	94%
Park et al. (200)	+	Corée de Sud	Elevé	Etude prospective	48	2014-2016 (2 ans)	VCP-7 (2003) VCP10/13 (2014)	3+1 (2, 4, 6 et 12-15)	N.D	Non déclaré

Référence	Niveau de preuve Bien =+++ Passable=++ Médiocre=+	Pays	Niveau de revenu	Type d'étude	Taille de l'échantillon	Période d'étude	Type de vaccin (Année d'introduction)	Schéma de vaccination (mois)	Programme de surveillance (Année d'introduction)	Taux de couverture durant l'étude
Richter et al. (146)	++	Autriche	Elevé	Étude interventionnelle basée sur la population	273 176 (sérotypé)	2009-2017 (8 ans)	VCP-10 (2012)	2+1 (3,5 et 12-14)	Surveillance nationale active hospitalière (2002)	Non déclaré
Kandasamy et al. (201)	++	Royaume-Uni	Elevé	Étude observationnelle transversale	408	2010-2015 (5 ans)	VCP-7 (2006) VCP-13 (2010)	2+1 (2, 4 et 12)	Surveillance nationale par le département de santé publique britannique	93%
Slotved et al. (183)	++	Denmark	Elevé	Étude de surveillance de laboratoire nationale	Non-mentionné	1999-2014 (15 ans)	VCP-7 (2007) VCP-13 (2010)	2+1 (3, 5 et 12)	Système danois de surveillance national de référence Neisseria et Streptococcus (NSR), Statens Serum Institut (SSI)	93% OMS
Ben Shimol et al (202)	+++	Israel	Elevé	Étude de surveillance nationale, prospective, basée sur la population.	4163	2000-2015 (15 ans)	VCP-7 (2009) VCP-13 (2010)	2+1 (2,4 et 12)	Surveillance nationale par le groupe israélien des infections bactériémies et méningites pédiatriques	90%
Ben Shimol et al (203)	+++	Israel	Elevé	Étude de surveillance nationale, prospective, basée sur la population.	4321	2000-2016 (16 ans)	VCP-7 (2009) VCP-13 (2010)	2+1 (2,4 et 12)	Surveillance nationale par le groupe israélien sur la bactériémie et la méningite pédiatriques	91%

En moyenne, la durée des études était de 9.43 ans. Les taux de couverture durant la période des études varient entre 70% et 99%. Sur les 22 pays inclus dans cette étude, 13 ont implanté un système de surveillance national des IIP (Australie, Angleterre et Pays de Galles, Pays-Bas, Danemark, la Suède, l'Italie, la France, la Suisse, La Belgique, l'Autriche, Israël, le Brésil et l'Uruguay) dont 4 ont un système de surveillance provincial ou régional (le Canada, Gambie, Kenya et le Mozambique) et 2 au niveau de la région (Hong Kong et Casablanca, Maroc). Une publication (200) en provenance de la Corée de Sud n'a mentionné aucune existence d'un système de surveillance des IIP.

2. LES RATIOS DE TAUX D'INCIDENCE (IRR) ENTRE LES PERIODES PRE ET POST VCP10/13 :

La tendance globale qui se dessine dans la plupart des pays est une baisse de l'incidence des IIP entre la période pré-vaccinale et la période post-vaccinale, notamment celles qui sont causées par des sérotypes vaccinaux. Une résurgence des sérotypes non-vaccinaux entre les deux périodes est notifiée dans la majorité des pays inclus dans cette étude. L'incidence du sérotype 3 reste toujours élevée malgré la vaccination par VCP-13. Similairement, le sérotype 19A persiste dans les pays qui ont introduit le VCP-10 dans leur PNI.

Analyse approfondie des résultats :

2.1 Les ratios de taux d'incidence (IRR) des IIP imputables aux sérotypes tous type entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 6-7)

Chez les enfants de moins de 2 ans, les IRR entre les périodes pré et post VCP10/13 des IIP causées par les sérotypes de tous types oscillaient entre 0.18 (0.15–0.22) (149) et 0.64 (0.51–0.82) (188). Ces taux sont plus élevés chez les enfants entre 2 et 5 ans, qui variaient entre 0.43 (0.207–0.913) en Uruguay (92) et 0.85 (0.57-1.28) en Autriche (146).

Chez les enfants de moins de 5ans, les IRR imputables aux IIP variaient entre 0.32 (0.17–0.60) au Kenya (42) et 0.98 (0.67–1.43) en Israël (203) (méningites) avant et après la vaccination VCP10-13. Des tendances similaires sont observées chez les enfants Australiens (184), Gambiens (186) et Uruguayens (92) âgés de moins de 2 ans, chez qui des IRR assez

proches sont rapportés : 0.30 (0.20–0.43), 0.34 (0.18–0.61), 0.34 (0.211–0.543) respectivement.

Similairement, des taux comparables 0.32 (0.20-0.52) sont notifiés chez les enfants Suédois âgés entre 0-4 ans en provenance des comtés VCP-13 entre 2007–2009 et 2013–2016, ainsi que chez les enfants israéliens âgés de moins de 5 ans et atteints de pneumonie à pneumocoque 0.35 (0.27–0.44) entre 2009–2011 et 2014 -2016.

Par ailleurs, des taux des IRR tous sérotypes approximativement proches ont été observés chez les enfants de moins de 2 ans dans chacune des régions suivantes : 0.6 (0.45-0.8) en Colombie-Britannique (185) au Canada, 0.61 (0.43–.85) au Danemark (190) , 0.64 (0.51–0.82) en Angleterre et Pays de Galles(188), 0.67 (0.30–1.49) en Gambie (186) chez les enfants entre 2-5 ans ainsi que 0.67 (0.49; 0.92) et 0.68 (0.42–1.11) respectivement chez les enfants autrichiens (146) et hollandais (189) âgés de moins de 5 ans.

En Israël, IRR des méningites à pneumocoque chez les enfants de moins de 5ans entre la période VCP-7 (2009–2011) et VCP-13(2014 -2016) a été le plus proche de la valeur de 1 (IRR : 0.98 (0.67–1.43)). Le taux d'incidence a baissé d'une façon minime entre ces deux périodes allant de 3.35 /100.000 entre 2009-2011 à seulement 3.3/100.000 entre 2014-2016. (203). Similairement, des réductions légères IRR : 0.85 (0.57; 1.28) ont été rapportées dans l'étude de surveillance nationale Autrichienne chez les enfants âgés entre 2 et 4 ans avant l'introduction du VCP-10(2009-2011/IR : 4.9/100.000) et après l'introduction du VCP-10 (2013-2017/IR : 4.3/100.000) dans le PNI Autrichien. (146)

Aux Pays-Bas un IRR des IIP tous sérotypes proche des valeurs autrichiennes a été colligé chez les enfants âgés de moins de 5 ans avant (2009-2011/IR : 8.7/100.000) et après (2017-2019/IR : 7.3/100.000) l'inclusion du VCP-10 dans le PNI Néerlandais (IRR : 0.83 (0.66- 1.05)) (131).

De même pour la province de la Colombie-Britannique au Canada où l'IRR tous sérotypes estimés chez les enfants âgés entre 3 et 5 ans a été de IRR : 0.8 (0.57–1.12) entre la période VCP-7 : (2004-2010/IR : 10/100.000) et la VCP13 : (2011-2015/IR : 7.99/100.000). (185)

2.2 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes VCP-7 entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 6-7)

Sur les 17 publications incluses pour évaluer les ratios de taux d'incidence des IIP dues aux sérotypes VCP-7(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 9 études ont rapporté des données liées à l'évolution épidémiologique des sérotypes VCP-7. Les estimations des IRR colligées de chez les enfants de moins de 2 ans sont assez proches entre la province de la Colombie-Britannique au Canada (185) 0.21 (0.07–0.49) et entre L'Angleterre et Pays de Galles (149) 0.24 (0.06–0.93) et la Gambie (135) 0.17 (0.07–0.43). Il est important à noter que le VCP-7 a été implémenté comme un moyen d'immunisation contre le *S.pneumoniae* en amont de l'introduction des VCP-13 et VCP-10 pendant 7 ans, 4ans et 2 ans en Colombie-Britannique, l'Angleterre et Pays de Galles et la Gambie, respectivement.

Les enfants néerlandaises ≤ 5 ans (189) ont le IRR le plus élevé qui a été notifié parmi les études incluses, ceci de l'ordre de 1.06 (0.21–5.25) entre la période pré VCP10 : 2009–2011 et post VCP10 : 2016-2018 ; tandis que les enfants des pays voisins des taux beaucoup plus bas ont été rapportés: IRR : 0.3 (0.03 1.9) au Danemark (190) chez les enfants de moins de 2 ans entre 2008–2010 et 2011–2013 et IRR :0.05 (0.01–0.91) en Angleterre (188) (enfants âgés ≤ 2 ans) entre 2008–10 et 2016-17.

Similairement les enfants suédois âgés entre 0-4 ans qui sont immunisés par le VCP-13 et qui affichent IRR le plus bas: 0.03 (0-0,0.3) ; les enfants suédois vaccinés par le VCP-10 ont un taux IRR légèrement plus élevé : 0.09 (0.03-0.29). Des tendances similaires sont observées en Uruguay (92) chez les enfants de moins de 2 ans IRR :0.08 (0.025–0.263) entre la période pré-VCP-7 2003-2008 et post-VCP7/13 : 2009–2012.

2.3 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes VCP-13 entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 6-7)

Sur les 17 études incluses dans cette partie, le ratio du taux d'incidence le plus haut qui a été retenu était de l'ordre de 2.05 (1.14–3.77) notifié en Colombie-Britannique au Canada (185) chez les enfants âgés entre 3 et 5 ans. Le deuxième plus haut ratio notifié, était en Uruguay (92) de l'ordre de 0.44 (0.180–1.063), ceci chez les enfants âgés entre 2 et 4 ans.

Des ratios relativement proches ont été observés chez les enfants danois (183) âgés de moins de 4 ans, en comparant avec ceux notifiés chez les enfants canadiens âgés de moins de 2 ans en Colombie-Britannique et ceux rapportés chez les enfants gambiens (135) âgés moins de 2 ans (IRR : 0.23 (0.02–2.93), 0.28 (0.14–0.51) et 0.32 (0.17–0.61) respectivement).

Les IRR selon la catégorie d'âge, varient chez les enfants de moins de 2 ans entre 0.18 (0.09–0.36) en Gambie (135) et 0.25 (0.102–0.612) en Uruguay (92). Chez les enfants de moins de 5 ans, ces valeurs oscillent entre 0.05 (0.03–0.08) en Israël (IIP non méningées) et 0.44 (0.180–1.063) en Uruguay.

Chez les enfants de moins de 2 ans, si on prend en considération que les sérotypes VCP-13 uniquement (1,3 et 19A), le plus faible IRR retenu parmi les 17 études incluses était de 0.11 (0.06–0.22) en Angleterre (149) et le IIR le plus élevé a été rapporté au Danemark (190) 2.2 (1.1–4.3). Chez les enfants de moins de 5 ans, le plus faible IRR des IIP imputables aux sérotypes VCP-13 uniquement colligé était de 0.09 (0.04–0.25) en Angleterre (149) et la valeur la plus élevée était de 0.38 (0.17–0.85) en Gambie (135).

Il est important à souligner la différence observée entre les ratios de taux d'incidence des IIP imputables aux sérotypes VCP-13 uniquement rapportés en Suède entre les comtés VCP-10 et les comtés VCP-13 chez les enfants âgés entre 0 et 4 ans. L'IRR rapporté par les comtés VCP-10 était 0.83 (0.31-2.24) qui est considérablement plus élevé que celui rapporté par les comtés VCP-13 0.16 (0.03-0.81) pour la même catégorie d'âge. (145)

2.4 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes VCP-10 entre les périodes pré et post VCP10/13 : (Tableau 6-7)

L'exploration de l'effet du VCP-10 chez les enfants de moins de 5ans a démontré le plus faible IRR des IIP imputables aux sérotypes de tous type a été colligé au Kenya 0.32 (0.17–0.60) (42) et la valeur la plus élevée aux Pays-Bas de l'ordre de 0.83 (0.66-1.05) (131) .

En considérant uniquement l'effet du VCP-10 sur les sérotypes 1, 5 et 7F, en Suède l'effet était bien marqué dans les comtés utilisant le VCP-10 0.00 (0.00-0.41), un effet similaire a été observé dans les comtés utilisant le VCP-13 0.00 (0.00-0.68). Aux Pays-Bas l'étude nationale prospectivement (131) conduite a colligé un IRR des IIP dues aux sérotypes

1,5 et 7F de l'ordre de 0.12 (0.05; 0.27) entre la période 2009-2011 et la période 2017-2019 chez les enfants de moins de 5ans. L'étude rétrospective menée par Vestjens et ses collègues (189) a rapporté des valeurs similaires de l'ordre de 0.09 (0.01–0.68) chez la même catégorie d'âge.

2.5 Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes non-vaccinaux entre les périodes pré et post VCP-10/13 : (Tableau 7)

La diminution des ratios de taux d'incidence des sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans a été éclipsée par des taux plus élevés des sérotypes non-vaccinaux.

La valeur des IRR des IIP imputables aux sérotypes non vaccinaux la plus élevée a été rapportée au Danemark (**13.5 (10.2–17.8)**) (190). Des valeurs moins élevées ont été mesurées par les sites de surveillance en Israël chez les enfants de moins de 2 ans (3.73 (2.29–6.10)) atteints de méningite à pneumocoque (202). En effet, en Israël une réduction ample a été estimée de l'incidence des IRR méningites et pneumonies imputables aux sérotypes VCP13 (**IRR : 0.18** (0.08–0.40) et **IRR : 0.06** (0.03–0.10) respectivement) chez les enfants de moins de 5ans entre la période VCP-7 (2009–2011) et VCP-13(2014 -2016).

IRR des IIP causées par les sérotypes NVT a été de **2.79** (1.59–4.90) pour les méningites et **2.32** (1.51–3.57) pour les pneumonies décelant ainsi une émergence de ces sérotypes non-inclus dans le VCP-13. (203)

Des observations similaires ont été publiées par les études de surveillance en Autriche, Pays-Bas et en Colombie-Britannique. (131,146,185) **En Suède (145) des valeurs élevées IRR : 3.60 (0.82, 15.84) ont été colligées dans les comtés qui ont introduit le VCP-10 par rapport aux valeurs rapportées par les comtés VCP-13 IRR :2.83** (1.00, 8.04)). On note des IRR des IIP dues aux sérotypes non-vaccinaux plus bas chez les enfants de moins de 5 ans en Autriche (146) IRR :0.85 (0.51-1.42) et aux Pays-Bas IRR :0.89 (0.46–1.74) (189).

2.6. Les ratios des taux d'incidence (IRR) des sérotypes spécifiques entre les périodes pré et post VCP-10/13 : (Tableau 8)

a. Les sérotypes vaccinaux :

Le ratio de taux d'incidence des IIP imputables au sérotype 19F fut le sérotype vaccinal avec l'IRR le plus haut (5.11 (0.64–40.55)), cet IRR a été rapporté chez les enfants âgés de moins de 5 ans en Royaume-Uni (201).

Quant au sérotype 3, des ratios de taux d'incidence élevés ont été observés dans les pays qui ont introduit le VCP-13 dans leur PNI. L'Australie (184) affiche un IRR de l'ordre de 4.65 (1.91–12.05) chez la population pédiatrique âgée entre 2-5 ans, tandis qu'en Angleterre et Pays de Galles (201) un IRR de l'ordre de 2.3 (0.86–6.15) a été attribuable aux enfants de moins de 5 ans entre 2010-2011 et 2014-2015, d'une autre part, l'étude de cohorte menée par Waight et ses collègues a estimé un IIR de 0.32 (0.11–0.94) chez la même population entre 2008–10 et 2013/14 (149). En Suède un IRR de 1.55 (0.12-19.32) a été estimé entre 2007-2009 et 2013-2016 dans les comtés utilisant le VCP-13 chez les enfants entre 0 et 4 ans ; ce taux n'est que de l'ordre de 0.61 (0.08-4.85) dans les comtés utilisant le VCP-10 chez la même population pédiatrique et pendant la même période. Des taux plus bas ont été notifiés en Autriche IRR : 0.62 (0.24-1.61) chez les enfants de moins de 5 ans entre 2009-2011 et 2013-2017.

Concernant les IRR des IIP imputables au **sérotype 19A** dans les régions qui utilisent le VCP-10, les IRR oscillaient entre 0.84 (0.50- 1.40) aux Pays-Bas (131), **1.63** (0.62- 4.23) en **Autriche** (146), **1.67**(0.32-8.80) dans **les comtés suédois** qui ont homologué le VCP-10. **Toutefois il est important à noter que les comtés suédois qui ont implémenté le VCP-13 ont vu une éradication presque totale du 19A chez les enfants âgés entre 0 et 4 ans IRR : 0.00 (0.00-0.39).**

b. Sérotypes non-vaccinaux :

Sur les 17 études incluses, 5 publications ont estimé les IRR des IIP dues aux sérotypes non-vaccinaux chez leur population pédiatrique. Le sérotype 12F fut le sérotype non-vaccinal

avec le ratio du taux d'incidence le plus élevé au Royaume-Uni (201) à savoir IRR :**15.66** (3.82–64.27). Par ailleurs, au Royaume-Uni, d'autres sérotypes non-vaccinaux affichent des ratios de taux d'incidence plus amples que ceux des sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de 5ans, à savoir les sérotypes : 23B [IRR : 8.95 (2.14–37.44)], 38[IRR : 8.31 (1.09–63.19)], 10A [IRR : 5.11 (1.55–16.9)],11A [5.11 (.65–40.55)]et 35F [5.11 (.65–40.55)]. Waight et ses collègues(149) ont colligé un IRR des IIP imputables au sérotype 24F et 15F de l'ordre de 10.15 (2.53–40.21) et 6.49 (1.50–26.94), respectivement entre 2008/10 et 2013/14 chez la même population.

Au Danemark, les sérotypes non-vaccinaux sont apparemment d'une incidence moindre puisque les données affichent des valeurs de l'ordre de IRR :3.87 (0.08–177.01) pour le sérotype 22F,IRR : 3.77 (0.54–25.16) pour le sérotype 24F, IRR :1.17 (0.04–31.52) pour le sérotype 8 et IRR :1.16 (0.11–11.99) pour le sérotype 33F , ceci a été colligé chez les enfants âgés de moins de 4 ans entre la période pré VCP-13 : 2008 -2010 et la période VCP13 : 2011 -2014. (183)

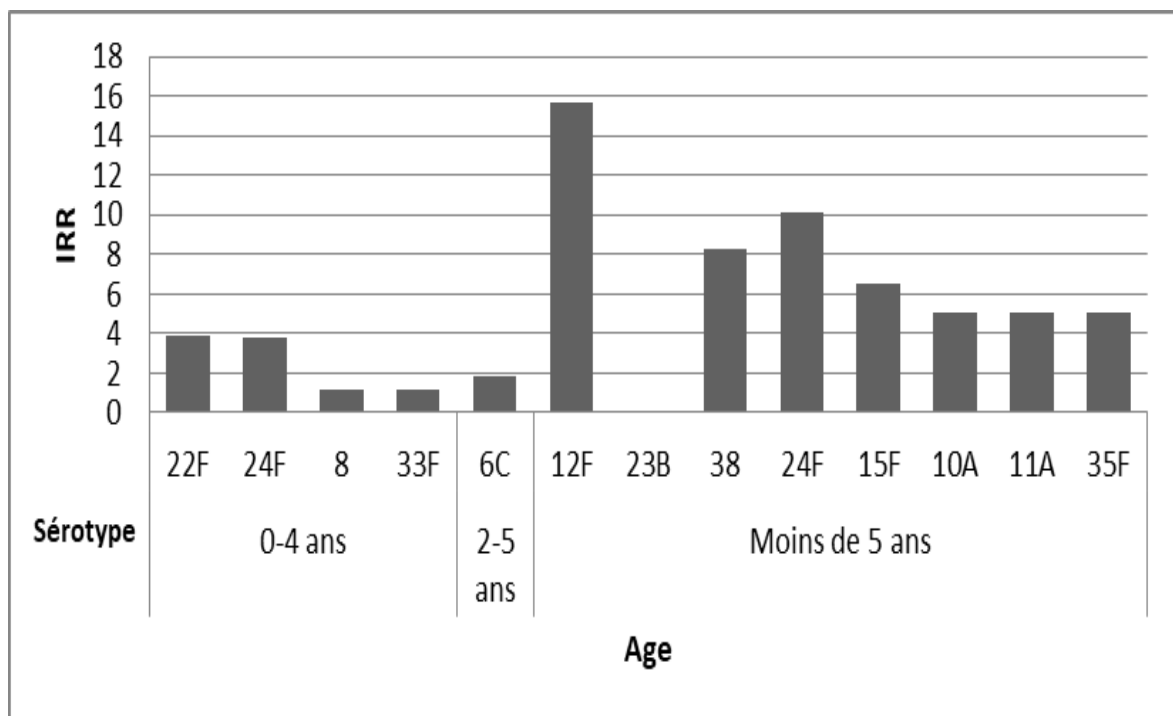


Figure 19: Distribution des sérotypes non-vaccinaux les plus prévalent entre les périodes Pré et Post VCP3/10 selon les ratios de taux d'incidence (IRR) de chaque sérotype et l'âge

Référence	Pays	Outcome	Période : Pré vs post vaccination	Population étudiée	IRR de tout les sérotypes Pré vs-post VCP-13/10 (I.C 95%)	IRR sérotypes VCP7 Pré-Post période vaccinale (I.C 95%)	IRR sérotypes VCP13 ou VCP 10 Pré-Post période vaccination (I.C 95%)	IRR Sérotypes non vaccinaux Pré-Post période vaccination (I.C 95%)
Vadlamundi et al. (185)	Canada-British Colombia	IIP	VCP-7 : (2004-2010)	≤ 2 ans	0.6 (0.45-0.8)	0.21 (0.07-0.49)	0.28 (0.14-0.51)	2.59 (1.38-5.08)
			VCP13 : (2011-2015)	3-5 ans	0.8 (0.57-1.12)	0.08 (0.02-0.23)	2.05 (1.14-3.77)	1.14 (0.54-2.4)
Darboe et al. (186)	Gambie	bactériémies à pneumocoque	Pré VCP-13 :2005-2009	2-23 mois	0.34 (0.18-0.61)	-	-	-
			Post-VCP-13 2012-2015	24-59 mois	0.67 (0.30-1.49)			
Jayasinghe et al (184)	Australie	IIP	Pré VCP13 : de 2008-2009 à 2010-2011	≤ 2 ans	0.30 (0.20-0.43)	-	-	-
			Post-VCP13: 2014	2-5 ans	0.50 (0.32-0.73)	-	-	-
Waight et al. (149)	Angleterre et pays de Galles	IIP	PréVCP13 :2008-10	≤ 2 ans	0.18 (0.15-0.22)	0.24 (0.06-0.93)	0.11* (0.06-0.22)	1.28 (0.94-1.77)
			Post VCP13 : 2013/14	2-5 ans	0.52 (0.37-0.74)	0.20 (0.04-1.12)	0.09* (0.04-0.25)	1.71 (1.07-2.81)
Mackenzie et al. (135)	Gambia	IIP	Pré VCP-13 : 2008 -2010)	2-23 mois	0.45 (0.29-0.70)	0.17 (0.07-0.43)	0.18 (0.09-0.36) 0.18 * (0.06-0.56)	1.48 (0.70-3.13)
			VCP13 : 2013 -2014	2-4 ans	0.44 (0.25-0.75)	0.26 (0.09-0.74)	0.32 (0.17-0.61) 0.38* (0.17-0.85)	1.27 (0.39-4.13)
Ben-Shimol et al. (187)	Israel	Méningites à pneumocoque	Pré VCP-7 : 2004-2008. VCP13 2013-2014	≤ 5 ans	0.83 (0.60-1.15)			
Ben Shimol et al (202)	Israel	Méningites à pneumocoque	Pré VCP-7 : 2000-2008.	≤ 5 ans	0.73 (0.49-1.09)		0.07 (0.02-0.27)	3.73 (2.29-6.10)
		Autre IIP	VCP13 2014-2015		0.31 (0.26-0.37)		0.05 (0.03-0.08)	2.62 (2.07-3.31)
Ben Shimol et al (203)	Israel	Méningites à pneumocoque	VCP-7 : 2009-2011.	≤ 5 ans	0.98 (0.67-1.43)	0.15 (0.04-0.67)	0.18 (0.08-0.40)	2.79 (1.59-4.90)
		Pneumonie à pneumocoque	VCP13 2014-2016		0.35 (0.27-0.44)	0.10 (0.03-0.32)	0.06 (0.03-0.10)	2.32 (1.51-3.57)
		Autre IIP			0.58 (0.47-0.72)	0.14 (0.06-0.30)	0.09 (0.05-0.15)	1.59 (1.19-2.12)

Tableau 6: les ratios des taux d'incidence selon les sérotypes VCP-10, VCP13 et non-vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans :

Gabarrot et al. (92)	Uruguay	IIP	Pré VCP-7 : 2003-2008	≤2ans	0.34 (0.211–0.543) 0.0001	0.08 (0.025–0.263) 0.0001	0.25 (0.102–0.612) 0.0001	2.60 (0.927–7.293) 0.0694
			Post-VCP7/13 : 2009–2012	2-4	0.43 (0.207–0.913) 0.0279	0.17 (0.020–0.138) 0.0971	0.44 (0.180–1.063) 0.0681	3.00 (0.122–73.647)
					Comtés VCP-10 :	Comtés VCP-10 :	Comtés VCP-10 :	Comtés VCP-10 :
					0.43 (0.27- 0.71)	0.09 (0.03-0.29)	0.00** (0.00-0.41)	3.60 (0.82, 15.84)
Naucler et al. (145)	Suède	IIP	VCP-7 : 2007-2009),	0-4			0.83* (0.31-2.24)	
			VCP13-10 : (2013-2016)		Comtés VCP-13 :	Comtés VCP-13 :	Comtés VCP-13 :	Comtés VCP-13 :
					0.32 (0.20,-0.52)	0.03 (0-0,0.3)	0.00** (0.00-0.68)	2.83 (1.00, 8.04)
							0.16* (0.03-0.81)	
Ladhani et al. (188)	Angleterre et pays de Galles	IIP	Pré VCP-13 : 2008-10	≤ 2 ans	0.64 (0.51–0.82)	0.05 (0.01–0.91)	0.12* 0.06–0.23	1.59 1.18–2.15
			Post-VCP-13 2016/17	2-4 ans	1.59 (1.18–2.15)	0.12 0.01–0.98	0.12* 0.05–0.27	1.66 1.04–2.70
Slotved et al. (183)	Danemark	IIP	Pré VCP-13 : 2008 -2010				0.23 (0.02–2.93)	2.50 † (0.10–60.43)
			VCP13 2011 -2014	0-4 ans				
Harboe et al. (190)	Danemark	IIP	VCP7: 2008– 2010	≤ 2ans	0.61 (0.43–.85)	0.3 (.03–1.9)	2.2 * (1.1–4.3)	13.5 (10.2–17.8)
			VCP13: 2011– 2013	2-4 ans	0.61 (0.39–.93)	-	-	-

Sérotypes VCP-13 uniquement* Sérotypes VCP-10 uniquement**, Sérotypes non VCP-10***

Référence	Pays	Outcome	Période : Pré vs post vaccination	Population étudiée : age	IRR de tout les sérotypes Pré vs-post VCP-13/10 (I.C 95%)	IRR sérotypes VCP7 Pré-Post période vaccinale (I.C 95%)	IRR sérotypes VCP13 ou VCP10 Pré-Post période vaccination (I.C 95%)	IRR Sérotypes non vaccinés Pré-Post période vaccination (I.C 95%)
Peckeu et al. (131)	Pays-Bas	IIP	Pré VCP10 : 2009–2011 Post-VCP10 2017-2019	≤ 5ans	0.83 (0.66; 1.05)	-	0.12 ** (0.05; 0.27)	1.25 *** (0.96; 1.63)
Vestjens et al. (189)	Pays-Bas	IIP	PréVCP10 : 2009–2011 Post VCP10 : 2016-2018	≤ 5ans	0.68 (0.42–1.11)	1.06 (0.21–5.25)	0.09 ** (0.01–0.68)	0.89 (0.46–1.74)
Richter et al. (146)	Autriche	IIP	Pré-VCP-10 (2009-2011) Post VCP- 10(2013- 2017, février),	≤ 5 ans ≤2ans 2-4	0.42 (0.26-0.70) 0.23 (0.11-0.47) 0.96 (0.44-2.08)			0.85 (0.51-1.42) 0.87 (0.44-1.72) 0.82 (0.38-1.77)

Sérotypes VCP-13 uniquement*, Sérotypes VCP-10 uniquement**, Sérotypes non VCP-10***, (8, 9N, 11A, 12F, 15A, 22F, 24F, 20, 23B, 33F).[†]

Tableau 7: les ratios des taux d'incidence selon les sérotypes VCP-10, VCP13 et non-vaccinaux chez les enfants de moins de 5 ans :

Référence	Pays	Outcome	Période :	Population étudiée	Sérotypes vaccinaux les plus prévalent	IRR (I.C 95%)	Sérotypes non vaccinaux les plus prévalent	IRR (I.C 95%)	
Jayasinghe et al. (184)	Australie	IIP	Pré VCP13 : de 2008–2009 à 2010–2011	≤ 2 ans	3	1.35 (0.55–3.27)	6C	0.41 (0.04–1.74)	
			Post-VCP: 2014		3	4.65 (1.91–12.05)	6C	1.81 (.54–5.85)	
Waight et al. (149)	Angleterre et pays de Galles	IIP	PréVCP13 :2008–10	Enfants ≤ 5 ans	3	0.32 (0.11–0.94)	24F	10.15 (2.53–40.21)	
			Post VCP13 : 2013/14				15F	6.49 (1.50–26.94)	
							12F	2.13 (0.74–6.33)	
							10A	1.29 (0.32–5.31)	
							33F	1.17 (0.52–2.73)	
(145)	Suède	IIP	VCP-7 : 2007–2009), VCP13 : (2013–2016)	Enfants entre 0-4	3	0.61 (0.08–4.85)			
					Comtés VCP10				
					Comtés VCP13	1.55 (0.12–19.32)			
					19A				
							Comtés VCP10		
							Comtés VCP13	1.67 (0.32–8.80)	
								0.00 (0.00–0.39)	
Peckeu et al. (131)	Pays-Bas	IIP	Pré VCP10 : de 2009–2011 Post-VCP10 2017-2019	≤ 5ans	19A	0.84 (0.50- 1.40)			

Harboe et al. (190)	Danemark	IIP	VCP7: 2008–2010	≤ 2ans	19F	0.3 (0.03–1.9)				
			VCP13: 2011–2013	2–4 ans	3	0.8 (0.3–2.5)				
Richter et al. (146)	Autriche	IIP	Pré-VCP-10 (2009-2011)		6A	0.46 (0.08-2.78)				
			Post VCP-10(2013-2017, février),	≤ 5ans	19A	1.63 (0.62- 4.23)				
					3	0.62 (0.24-1.61)				
Kandasamy et al. (201)	Royaume-Uni	IIP	VCP13 : 2010-2011	≤ 5ans	19F	5.11 (.64–40.55) p=0.0851	12F	15.66 (3.82–64.27)		
			Post-VCP: 2014-2015		3	2.3 (.86–6.15) P=.0873	23B	8.95 (2.14–37.44) P=0.0003		
							38	8.31 (1.09–63.19) .0143		
									10A	5.11 (1.55–16.9) p<0.001
									11A	5.11 (.65–40.55) P=.0851
									35F	5.11 (.65–40.55) .0851
Slotved et al. (183)	Danemark	IIP	Pré VCP-13 : 2008 -2010	0-4			22F	3.87 (0.08–177.01)		
			VCP13 : 2011 -2014				24F	3.77 (0.54–25.16)		
							8	1.17 (0.04–31.52)		
							33F	1.16 (0.11–11.99)		

Tableau 8: Les ratios des taux d'incidence selon les sérotypes vaccinaux et non vaccinaux les plus fréquemment isolés

3. IMPACT DU VCP-13 ET VCP-10 SUR L'ANTIBIORESISTANCE A LA PENICILLINE : (TABLEAU 9)

Sur la totalité des études sélectionnées, 12 ont rapporté le profil de sensibilité à la pénicilline des sérotypes pneumococciques avant et/ou après la vaccination par un VCP de valence élevée. Les données colligées liées au taux des pneumococcies non-sensibles à la pénicilline (PNSP) selon l'âge, le pays d'origine, le sérotype et/ou les sérotypes concernés, le type de l'isolat (méningé ou non méningé) et les valeurs d'interprétation sont résumés dans le tableau 9. Les taux de la multi-résistance aux autres antibiotiques ainsi que le référentiel utilisé dans l'analyse microbiologique des publications incluses sont également résumés dans le tableau 9.

La tendance qui s'est dessinée globalement après l'introduction du VCP est une baisse relative de la résistance à la Pénicilline chez les enfants de moins de 5 ans à Hong Kong, (62.8% en 2010-2014 et 13.8% en 2015-2017), France (40.5% en 2004-2005 à 9.6% en 2015-2016), Maroc (de 50.6% à 21.9 % entre 2007-2010 et de 41.7% à 30.8% entre 2011-2014, chez les enfants < 24 mois et chez les enfants âgés de 24-59 mois respectivement) et en Israël (de 40.5% entre 2004-2005 à 9.6% entre 2015-2016).

Le taux des souches PNSP s'est avéré élevé dans le Mozambique (88.2% en 2013-2014) et Oman (62.9% en 2014-2016) après la vaccination mais les chiffres avant la vaccination n'étaient pas disponibles.

Des tendances vers la hausse de la résistance à la Pénicilline sont observées en Belgique (tout type de sérotype)($p = 0.02$) (11.8 % en 2015-2016 à 20.4 % en 2017-2018) chez les enfants âgés de moins de 30 mois (au cours de la période d'étude, le sérotype 24 A était le sérotype le plus résistant (taux de méningite PNSP : 76,9 %), suivi du 24B (40 %) et du 19A (23,5 %).)

Des taux de PSNP bas ont été rapportés en Italie (17% en 2008-2014), Suisse (17,4% en 2004-2014) et Canada (8.5%, Ontario) après la vaccination de masse par le VCP-13, mais les données de la résistance avant l'introduction des VCP n'étaient pas publiées pour permettre une comparaison entre les deux périodes.

Analyse approfondie des résultats :

3.1. Impact du VCP-13 et VCP-10 sur les souches PNSP méningées :

Concernant le taux de PNSP méningé, le Mozambique, qui a inclus le VCP-10 sous le schéma 2+1 dans son PNI en 2013, a affiché des taux de résistance les plus élevés par rapport aux autres études. En effet, 88.2% des sérotypes *S.pneumoniae* recueillis entre 2013 et 2014 d'enfants âgés ≤ 5 ans hospitalisés pour méningites à pneumocoque, étaient considérés comme résistants à la pénicilline (CMI $> 0.125 \mu\text{g} / \text{mL}$). Le deuxième taux le plus élevé des PNSP (62.9 %) a été colligé de chez les enfants omanis ≤ 5 ans entre 2014 et 2016 qui sont vaccinés par le VCP-13 sous un schéma 3+0. Le taux de la multirésistance en Oman chez cette catégorie d'âge a été de l'ordre de 20% durant cette période. En Corée de Sud, 50% moins de souches PNSP ont été rapporté par rapport à Oman chez les enfants de moins de 5 ans (31.1%) (CMI $> 0.06 \mu\text{g} / \text{mL}$) entre 2014 et 2016. L'introduction du VCP-13 et VCP-10 dans le PNI Sud-Coréen a été effectuée en 2014.

Des taux de PNSP méningés sont avérés similaires en Suisse et en Italie chez les enfants de moins de 5 ans en 2004-2014 et 2008-2014, respectivement. En effet, un taux de 17.4% a été rapporté chez les enfants suisses et un taux de 17% de chez les enfants italiens durant ces périodes (CMI $> 0.06 \mu\text{g} / \text{mL}$)

Concernant les pays qui ont pu rapporter une comparaison entre la période pré-vaccinale et période post-vaccinale. Au Maroc, le taux de PNSP chez les enfants âgés de moins de 2 ans a baissé de 50% à 21.9% $p = 0.005$ entre la période pré-vaccination (2007-2010) et post-vaccination (2011-2014) (CMI $> 0.06 \mu\text{g} / \text{mL}$). Une baisse non significative de 41.7% à 30.8% entre les deux périodes a été également observée chez les enfants marocains âgés entre 2 et 5 ans. En outre, dans la ville de Hong-Kong, le taux de résistance des souches *S.pneumoniae* méningées a baissé de 62.8% à 13.8% (CMI $> 0.06 \mu\text{g} / \text{mL}$) entre la période 2010-2014 qui a été marqué par l'introduction des VCP (VCP10 en 2010 et VCP-13 en 2011) et la période post- VCP-13 2014-2018 chez les enfants de moins de 5 ans. Par ailleurs chez la même catégorie d'âge en Israël les taux des souches PNSP méningées ont baissé de 83.9%(OR = 0,16; 0,06–0,44), en effet, ces dernières ont passé de 40.5% à 9.6 % (CMI $> 0.06 \mu\text{g} / \text{mL}$) entre la période pré-VCP (2004-2005) et la période VCP-13 (2015-2016).

Cependant, le taux des PNSP liés aux sérotypes non-vaccinaux a baissé significativement de 33.3% à 10.4% $p=0.049$ chez les enfants âgés de moins de 5ans entre 2004-2005 et 2015-2016.

En revanche, et contrairement aux tendances à la baisse observées auprès des autres études, une hausse statistiquement significative ($p=0.02$) du taux des souches PNSP a été notifiée en Belgique chez les enfants âgés de 0 à 30 mois. En effet, ce taux a grimpé de 11.8% entre 2015-2016 à 15% entre 2016-2017, jusqu'à atteindre 20.4% entre 2017 et 2018. En général entre 2015 et 2017, le taux attribuable aux souches PNSP méningées a été de l'ordre de 16.2%. (CMI > 0.064 $\mu\text{g/mL}$). **Le sérotype 19A constituait 23.5% des souches PNSP après la vaccination par le VCP-13 et VCP-10 chez les enfants entre 0 et 30 mois** (CMI > 0.064 $\mu\text{g/mL}$).

3.2 Impact du VCP-13 et VCP-10 sur les souches PNSP non-méningées :

En France, une baisse des isolats PNSP de 35.5% à 23.9% a été estimée entre la période VCP-7 (2008-2009) et la période VCP-13 (2011-2012) chez les enfants moins de 2 ans ($p < 10^{-7}$) (CMI > 2 $\mu\text{g/mL}$). En effet, cette non-sensibilité à la Pénicilline a été majoritairement liée au sérotype 19A dont le taux de PNSP qui y est attribuable a été de l'ordre de 70.8% entre 2008 et 2009. Après l'introduction du vaccin VCP-13 en France les taux de PNSP 19A ont chuté jusqu'à atteindre 40.5% entre 2011 et 2012. Contrairement au Brésil où une augmentation dramatique et significative du taux de PNSP liés au sérotype 19A a été rapportée après l'introduction du VCP-10 (2016-2017). Les valeurs des souches PNSP 19A ont grimpé de 3.2% entre 2005-2009 à 31.6% ($p < 0.001$) chez les enfants de moins de 5 ans (CMI > 2 $\mu\text{g/mL}$), et le taux de la multi-résistance lié au sérotype 19A a été de 79.1%. (193)

L'épidémiologie de *S.pneumoniae* en France (195) après l'introduction du VCP-13 dans le PNI affichait une forte émergence des sérotypes non-VCP13 qui représentaient 73,1% des cas d'IIP chez les jeunes enfants âgés de moins de 2 ans. Durant la période pré-VCP-13 (2008–2009), le sérotype 12F constituait uniquement 2,1% des PNSP, ce taux a considérablement augmenté dans un laps de 3 ans (14,1% en 2011–2012). En outre, 100% des sérotypes 15A et 35B ont été définis comme étant PNSP durant la période pré-VCP-13 en France, ces taux ont chuté à 79% et 50% respectivement entre 2011-2012.

En Italie, le taux de PNSP liés aux IIP non méningés a été de 21% chez les enfants de moins de 5 ans (CMI > 0.06 µg/mL). (194) Dans la ville de Hong Kong, le taux des isolats PNSP a baissé de 10.5 % à 3.4% entre la période 2010-2014 et 2015-2017 chez les enfants de moins de 5ans (CMI >2µg/mL) (192) De faibles taux de résistance à la Pénicilline ont été colligées dans la province d'Ontario au Canada de l'ordre de 8.5% chez les enfants de moins de 5 ans (CMI >2µg/mL) et le taux de la multirésistance aux antibiotiques a été de 14% . (198) Cependant la Suisse a les taux de résistance les plus bas recueillis, à savoir un taux de 1.5% de chez les enfants de moins de 5 ans (CMI >2µg/mL).

3.3 Les sérotypes les plus résistants :

En 2008 tous les isolats résistants à la pénicilline en Italie appartenaient aux sérotypes VCP-13, tandis qu'en 2014, tous sauf le 19A étaient des NVT, à savoir: 15A, 23B, 24F. Une résistance élevée à la pénicilline (CMI > 1 mg / L) a été observée dans 37,5% des isolats résistants, principalement associée au sérotype 14 (57,1%). En Belgique, les cinq sérotypes pneumococciques qui étaient le plus souvent non sensibles à la pénicilline étaient le 19A, 11A, 23B, 24A, 24B et 24F. Remarquablement, la non-sensibilité du sérotype 19A à la pénicilline était trois fois plus élevée ($p = 0,02$) dans les IIP (23,5%) qu'en portage nasopharyngé (6,8%)(199) En Suisse, les quatre sérotypes avec le profil de sensibilité aux Pénicillines la plus faible étaient le 19A, 19F, 14 et 15 entre 2004 et 2014. (197) En Mozambique, (196) les sérotypes typés les plus résistants ont été le 1, 3, 4, 6B, 14 et 23 F chez les enfants de moins de 5 ans, tandis qu'en Corée du Sud les sérotypes les plus résistants ont été le 11A, 19A, 15A 19F, 23A, 15B, 13 et 6A chez les enfants de moins de 5 ans.

ETUDE	NHIB Qualité de l'évidence(182)	PAYS	Status économique-World Bank ranking(181)	Type d'étude	Nombre d'isolats	Cadre de l'étude	Vaccin introduit (année d'introduction)	Schéma vaccinal (age en mois)	Taux de couverture	Système de surveillance (Année d'introduction)
Al jardani et al.(191)	+++	Oman	High	Ambispective	35	2014-2016	PCV-7 (2008) PCV-13 (2012)	3+0 (2,4 & 6)	90%	National laboratory-based IPD surveillance program. (2014)
Ho et al (204)	++	Hong Kong, China	High	Retrospective	319	1995-2017	PCV-7 (2009) PCV-10(2010-11) PCV-13 (2011)	3+1 (2,4,6 & 12-15)	97%	Territory-wide laboratory-based surveillance for IPD. (NR)
Camilli et al. (194)	+++	Italy	High	Laboratory surveillance study	364	2008-2014	PCV-7 (2006) PCV-13 (2013)	2+1 (3, 5& 11)	87%	National laboratory-based Surveillance System for Invasive Bacterial Diseases (2007)
Nhantumbo et al. (196)	+	Mozambique	Low	Laboratory surveillance study	119	2013-2014	PCV-10 (2010)	2+1 (1.5, 3.5 &9)	76%	Regional Sentinel surveillance system for pediatric acute bacterial meningitis (2013)
Hauser et al (197)	+++	Switzerland	High	Prospective surveillance study	657	2004-2014	PCV-7 (2006) PCV-13 (2010)	2+1 (2, 4 &12)	75%	National population-based passive surveillance of IPD (1999)
Diawara et al (128)	++	(Casablanca) Morocco	Lower-middle	Laboratory-based surveillance study	136	2007-2014	PCV-13(2010) PCV-10 (2012)	2+1 (2, 4 &12)	94%	Regional laboratory-based surveillance (1994)
Ben-shimol et al (187)	+++	Israel	High	Prospective, study	325	2004-2016	PCV-7 (2009) PCV-13 (2010)	2+1 (2, 4 & 12)	90%	Nationwide, population based

Desmet et al (199)	+++	Belgium	High	Surveillance study	365	2015-2018	PCV-7 (2007) PCV-13 (2011) PCV-10 (2015)	2+1 (2, 3 &12)	94%	and active surveillance (1989) Passive national laboratory-based surveillance network. (NR)
Park et al (200)	++	South Korea	High	Prospective study	48	2014-2016	PCV-7 (2003) PCV-13/10 (2014)	3+1 (2, 4, 6 &12-15)	NR	NR
Deng et al (205)	+++	Ontario (Canada)	High	Laboratory-based surveillance stud	341	2007-2012	PCV-7 (2002) PCV-13 (2010)	3+1 (2, 4, 6/12, 12/15/18)	70%	Regional laboratory-based IPD surveillance (2001)
Janoir et al (195)	++	France	High	Laboratory surveillance study	790	2008-2014	PCV- 7(2003) PCV- 13(2010)	2+1 (2, 4, & 11)	90%	National laboratory-based surveillance network of IPD (NR)
Cassiolato et al. (193)	++	Brazil	Upper-middle	Surveillance study	262	2005-2017	PCV-10 (2010)	2+1 (2,4& 12)	90%	National laboratory-based passive surveillance (1993)

Tableau 9: Caractéristiques des études incluses dans la revue systématique évaluant l'impact des PCV sur la non-sensibilité à la pénicilline chez les enfants de moins de 5 ans dans les contextes où les VCP sont inclus dans le PNI, avant et/ou après leur utilisation généralisée. NR= Non rapporté

ETUDE	PAYS	Pre (P1) - PostPCV10/13 period(P2)	AGE (mois)	Serotype	% PNSP meningite (P1-P2)	CMI (µg/mL)	% PNSP non meningite (P1-P2)	CIM (µg/mL)
Al jardani et al.(191)	Oman	2014-2016	0-59	All	62.9	> 0.06	0	>2
Ho et al(204)	Hong Kong, China	2010-2014 2015-2017	0-59	All	(62.8-13.8)	> 0.06	(10.5-3.4)	>2
Camilli et al. (194)	Italy	2008-2014	0-48	All	17	> 0.06	21	> 0.06
Nhatumbo (196)	Mozambique	2013-2014	0-59	All	88.2	> 0.12		
Hauser et al (197)	Switzerland	2004-2014	0-59	All	17.4	> 0.06	1.5	>2
Diawara et al (128)	(Casablanca) Morocco	2007-2010 2011-2014	0-24 24-59	All	(50.6-21.9) (41.7-30.8)	> 0.06	-	-
Ben-shimol et al (187)	Israel	2004-2005 2015-2016	0-59	All NVT	(40.5-9.6) (33.3-10.4)	> 0.06	-	-
Desmet et al (199)	Belgium	2015-2016 2017-2018	0-30	All	(11.8 -20.4)	> 0.064	-	-
				19A	23.5			
				24B	40			
				24A	76.9			
Park et al (200)	South Korea	2014-2016	0-59	All	31.3	> 0.06	-	-
Deng et al (205)	Ontario (Canada)	2007-2012	0-59	All	-	-	8.5	>2
Janoir et al (195)	France	2008-2009 2011-2012	0-23	All	-	-	(35.5-23.9)	
				19A			(70.8-40.5)	>2
				15			(100-79)	
				35B			(100-50)	
				24F			(28-23)	
Cassiolato et al. (193)	Brazil	2005-2009 2016-2017	0-59	19A	-	-	(3.2-31.6)	>2

Tableau 10: Taux des souches PNSP méningé et non méningé avant et après chez les enfants < 5 ans vaccinés par VCP-10 ou/et VCP-13 et avec une IIP confirmée au laboratoire selon les directives du CLSI, selon le pays et CIM.

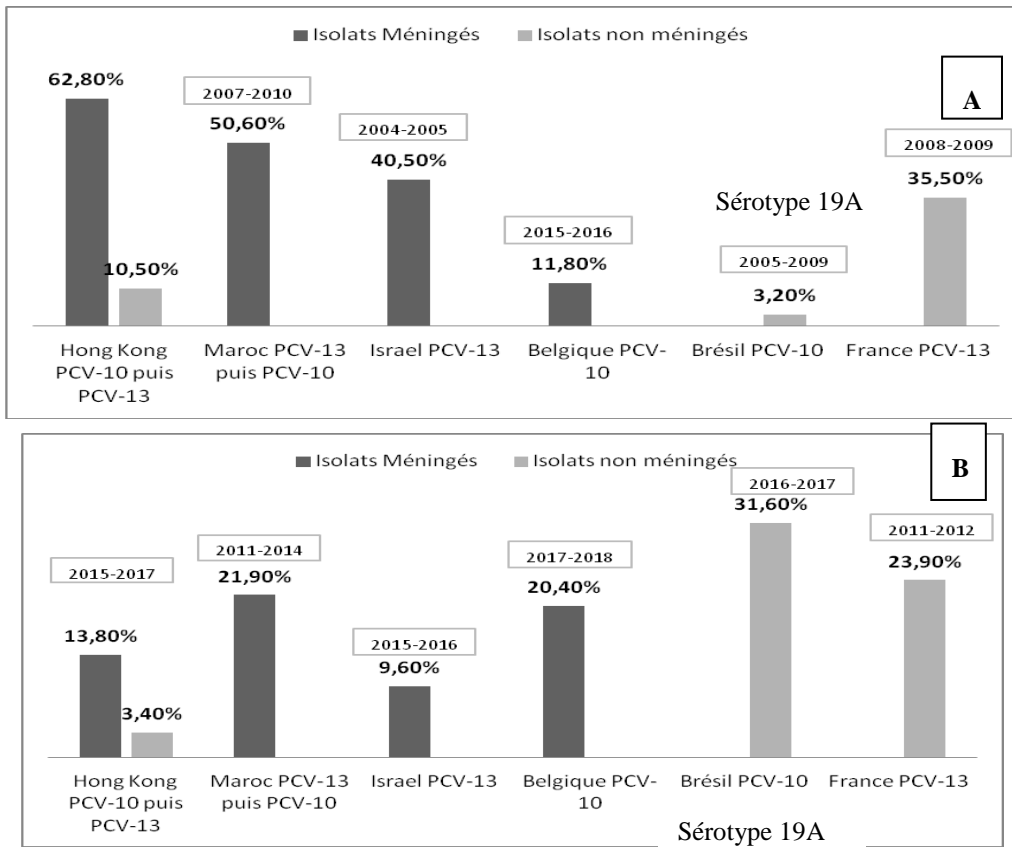


Figure 20: Distribution des taux des isolats PNSP selon l'origine (méningée ou non-méningée) A : avant l'introduction des VCP13/10 et B : après introduction des VCP13/10.

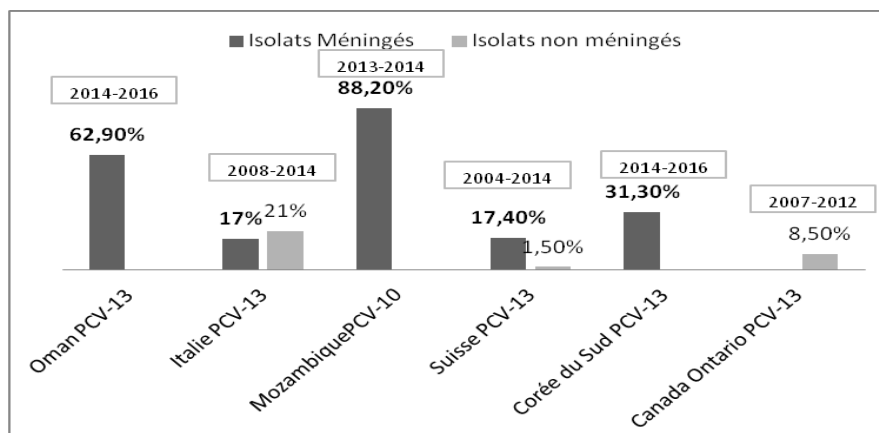


Figure 21: Taux des isolats PNSP selon l'origine méningée ou non-méningée chez les enfants de moins de 5 ans selon le pays durant la période VCP10/13.



VI. Discussion



Bien que les données collectées étaient marquées par une forte hétérogénéité, d'un point de vue général l'incidence des IIP et l'antibiorésistance liée aux sérotypes vaccinaux est en baisse après la vaccination de masse par le VCP-10 et le VCP-13 chez les enfants de moins de 5 ans. Néanmoins, un accroissement de l'incidence des IIP imputables aux sérotypes non-vaccinaux (NVT) résistants a été observé dans presque la totalité des pays inclus dans la présente étude, ce qui constitue un vrai défi qui entravera les bénéfices tirés des vaccins conjugués à pneumocoque.

Comme impact attendu à travers l'introduction des programmes de vaccination au VCP, le VCP-10 et le VCP-13 ont fait preuve de leur efficacité contre les IIP imputables aux sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins 5 ans dans plusieurs contextes selon des revues systématiques englobant des études randomisées de l'efficacité vaccinale et des données en provenance de plusieurs sites de surveillance. (43,126,137,206) .En effet, en comparant, la période pré et post-VCP-13/10, des tendances vers la baisse de l'incidence des IIP tous sérotypes chez les enfants de moins de 5ans (IRR pré vs post VCP10/13 <1) sont observées dans la totalité des pays inclus dans la présente revue systématique (92,131,135,145,146,149,184–187,190,202,203)

Les résultats des deux revues systématiques et méta-analyses menées par Balsells et son équipe (138,139) corroborent nos observations concernant l'émergence des sérotypes NVT au niveau mondial. Ce qui était attendu avec les VCP qui ciblent uniquement 10-13% des sérotypes pneumococciques découverts jusqu'aujourd'hui en se basant sur les variations sérotypiques au niveau de la capsule polysaccharidique et sans tenir en compte du phénomène de remplacement.

Après la vaste introduction des vaccins anti-pneumocoque à valence élevée, les sérotypes NVT représentaient globalement 42,2% (IC à 95% 36,1 49,5%) des cas des IIP chez l'enfant ceci avec des variations régionales ((57,8% en Amérique du Nord, 71,9% en Europe, 45,9% dans le Pacifique occidental, 28,5% en Amérique latine) et une prédominance de sérotypes 22F, 12F, 33F, 24F, 15C, 15B, 23B, 10A et 38. (138,139) Donc ce phénomène de remplacement auparavant largement décrit chez la population pédiatrique à l'échelle mondiale avec le VCP-7 (12,35,53,54,56,58,59,63,65,67,85,95,96) continue à persister avec les vaccins

actuellement utilisés selon d'autres études de surveillance observatoires non incluses dans cette revue. (135,195,207–221) En effet, l'éradication des souches pneumococciques ciblées par les VCP offre un avantage sélectif aux souches non incluses dans la composition de ces vaccins, ceci en réduisant le portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux, et en exerçant une pression de sélection qui permettra aux sérotypes non-vaccinaux de combler le créneau écologique laissé par les sérotypes vaccinaux. (22) **Ainsi un accroissement des sérotypes non-vaccinaux après éradication des sérotypes ciblés par les VCP sera plausible après chaque introduction de VCP à valence plus élevée.** Le remplacement des sérotypes pneumococciques menace d'éroder les bénéfices tirés du programme de vaccination le plus coûteux actuellement introduit. Le développement d'une nouvelle génération de vaccins ciblant des caractéristiques moléculaires communs aux souches pneumococciques en dépit des variations sérotypiques pourrait être un outil efficace qui mettra fin au phénomène de remplacement.(222,223)

L'ascension de l'incidence de certains sérotypes vaccinaux, notamment le sérotype 3, pourrait être une conséquence d'un échec vaccinal du VCP-13.(145,148–150,184,224–227) Le sérotype 3 hautement invasif est associé à des complications sévères de la maladie pneumococcique comme les pneumonies pneumococciques nécrosantes et les septicémies à pneumocoque nécessitant une durée d'hospitalisation plus longues et une admission en soins intensifs. Ce qui pose des problèmes quant à l'efficacité de ce schéma vaccinal et de sa pertinence, (227–230) surtout que les études évaluant l'immunogénicité provoquée par les sérotypes inclus dans le VCP-13 ont suggéré une faible immunogénicité contre le sérotype 3 suscitée par le VCP13.(151,231–235) De même, Berman et ses collègues de la revue systématique canadienne ont démontré qu'aucun des deux VCP ne s'est avéré efficace contre le sérotype 3 chez les enfants de moins de 5 ans.(126) En outre, dans des séries de cas et des rapports du monde entier, les chercheurs ont décrit plusieurs patients qui ont développé une IIP sévère imputable au sérotype 3 alors qu'ils avaient reçu au moins 2 doses de VCP-13 à l'âge recommandé.(152–159,227,236,237).

Un résultat est toutefois intéressant, dans la présente revue nous avons constaté une réduction presque complète du sérotype 19A dans les comtés suédois VCP-13 (IRR :0.00(0.00-0.39)) où aucun cas d'IIP lié au sérotype 19A n'a été enregistré chez les enfants âgés de moins de 4 ans entre 2013-2016, en opposition aux comtés VCP-10 où l'incidence des cas des IIP liées au sérotype 19A est en accroissement après vaccination (145).

Deux revues systématiques englobant des données colligées entre 2000-2015 de plusieurs sites de surveillance à l'échelle mondiale ont constaté que le sérotype 19A auparavant décrit comme hautement invasif est toujours dominant chez les enfants de moins de 5 ans après la vaccination de masse par les VCP (138,139) Les résultats colligés auprès des régions utilisant le VCP-10 réfutent l'hypothèse fournie par les études d'immunogénicité préalables à l'homologation du VCP-10 suggérant que l'immunogénicité suscitée par le 19F inclus dans le VCP-10 pourrait fournir une protection croisée cliniquement significative contre le sérotype 19A (122,141,143,144) **Seul le VCP-13 a démontré des réductions solides et durables des IIP causées par le sérotype 19A chez les enfants de moins de 5 ans** (87,145,149,202,221,238–240). Bien que le VCP-10 ait montré des preuves de protection croisée contre le sérotype 19A à court terme, les données de surveillance continue ont toutefois suggéré un accroissement des cas liés au sérotype 19A dans les régions ayant introduit le VCP-10.(241)

Au Chili, le VCP-10 a été introduit dans le PNI en janvier 2011 sous le schéma 3 + 1 avec une couverture vaccinale de 95,3%. Depuis cette introduction, les données collectées par le ministère de la Santé ont montré que le nombre de cas des IIP 19A a augmenté régulièrement depuis 2011 dans tous les groupes d'âge (242). En effet en 2014, le sérotype 19A représentait 25% des cas des IIP chez les moins de 2 ans, en sachant que la majorité de ces cas qui ont reçu toutes les doses recommandées de VCP-10 selon une déclaration publiée par le comité consultatif d'immunisation de la société chilienne des maladies infectieuses. Plus alarmant, le comité a déclaré que chez les enfants de moins de 5 ans, 100% des isolats de sérotype 19A provenant d'infections méningées étaient résistants à la pénicilline 25% infections non méningées près étaient résistants à la pénicilline. À l'issue de la virulence que

présentait le sérotype 19A au Chili, le comité consultatif d'immunisation chilien a appelé à une transition vers une vaccination anti-pneumocoque basée sur le VCP-13. (243)

Similairement, des comités consultatifs d'immunisation ont appelé à une transition vers une vaccination anti-pneumocoque basée sur le VCP-13.(196,243–245) et cette décision a été adoptée dans des pays qui ont observé un accroissement de l'incidence des IIP causées par le sérotype 19A résistant à savoir le Chili et la Nouvelle-Zélande. Intéressamment, un an après la transition du VCP-10 au VCP-13 en Nouvelle-Zélande, le nombre de cas des IIP imputables au sérotype 19A chez les enfants <5 ans affichait des baisses d'environ quatre fois.(241,244)

Toutefois, dans certains cas, le VCP-10 a montré un niveau élevé de protection croisée contre les IIP causées par le sérotype 19A de l'ordre de 71% (16–90%).(129)

L'explication la plus probable des différences d'efficacité des vaccins VCP-10 et VCP-13 contre le sérotype 19A est liée aux réponses d'anticorps fonctionnelles provoquées par les divers vaccins. Dans une étude évaluant les réponses immunitaires spécifiques à chaque sérotype, la réponse des anticorps à long terme pour le 19A était moins robuste lorsque le VCP-10 était suivi d'une dose de rappel de VCP-13 par rapport à une série de VCP-13 seul.(241,246) Ce qui suggère que un schéma vaccinal basé sur le VCP-13 uniquement ait une efficacité meilleure en comparant avec un schéma vaccinal mixte (VCP-10 et VCP-13).

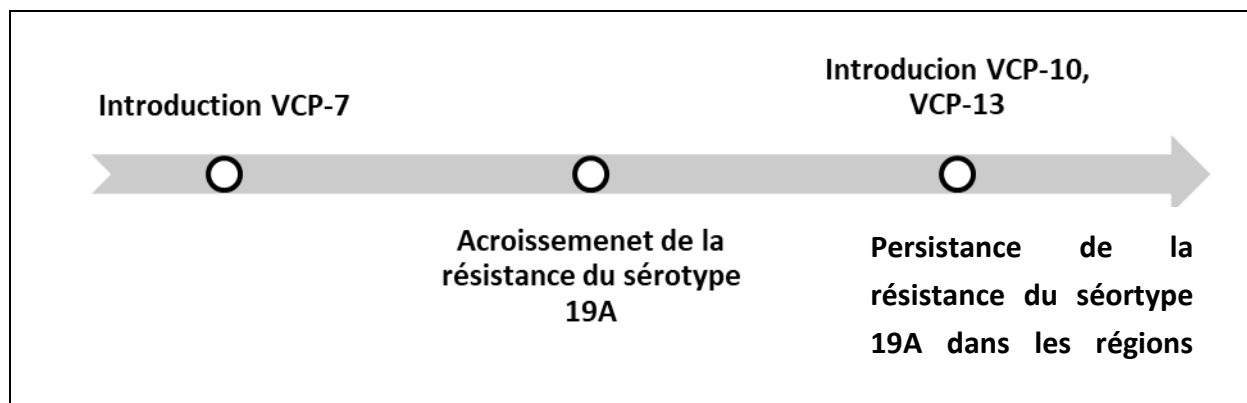


Figure 22: Chronologie de l'émergence du sérotype 19A hautement résistant.

La résistance des sérotypes pneumococciques aux agents antimicrobiens a été toujours une préoccupation majeure avant et après l'introduction des VCP chez les enfants de moins de 5ans. Nos résultats indiquent des tendances différentes et variables des taux de PNSP selon les variants suivants : Le type de VCP introduit dans le pays, le mode de surveillance des IIP suivi, la méthodologie de la collecte et l'analyse des données, le type d'isolats analysé (méningite ou non méningite) et les seuils de résistance suivis (CMI).

Les six études incluses qui ont fourni des données avant et après l'introduction du VCP-10/13 chez les enfants de moins de cinq ans ont signalé une baisse significative des taux de souches PNSP chez les enfants vaccinés avec le VCP-13, comme une baisse de 78,03 % entre 2010 et 2017 à Hong Kong (204), baisse de 76,3 % entre 2004 et 2016 en Israël (187) et baisse de 32,68 % entre 2008 et 2012 en France. (195) Dans le cas particulier du Maroc, le pays a transitionné au VCP-10 en 2012 après une utilisation brève du VCP-13. Une diminution de 56,72 % et 26,14% des taux de souches PNSP a été signalée chez les enfants de moins de 24 mois et de 24 à 59 mois, respectivement. Il est important à noter qu'une partie seulement des enfants de moins de cinq ans avait été vaccinée par le VCP-13 avant le passage au VCP-10 (59).

Après l'introduction du VCP-7, il y avait eu une diminution initiale de la résistance à la pénicilline et aux autres antibiotiques, suivie d'une augmentation précoce du sérotype 19A résistant auprès des enfants de moins de 5 ans. (32,55,76,77,81,82,88,89,115,115) Cette augmentation paraissait plus marquée dans les pays à forte consommation d'antibiotiques, ce qui offrait un avantage écologique sélectif pour l'expansion de ce sérotype.(247) Le même effet a maintenant été décrit au niveau des pays VCP-10 qui n'ont pas introduit le VCP-7 préalablement. Comme déjà mentionné, le Chili a notifié des taux extrêmement accrus de la résistance du sérotype 19A à la pénicilline chez les enfants de moins de 5 ans après l'introduction du VCP-10. (242). Dans notre étude, le Brésil a également vu la résistance du sérotype 19A accroître chez les enfants de moins de 5 ans après l'homologation du VCP-10 en 2010 (193) En effet le taux des cas d'IPP imputables au sérotype 19A résistants à la pénicilline a augmenté dramatiquement de 3.2% entre 2005-2009 à 31.6 % 2016-2017 ($p < 0.001$) chez les enfants de moins de 5 ans avec un taux de multi-résistance de ce sérotype

de l'ordre de 79.1%.(193)

Les pays qui ont homologué le VCP-13 après le VCP-7 notamment la France et l'Israël ont constaté des réductions de la résistance aux antimicrobiens, en particulier celle causée par le sérotype 19A (215,216,248) En France, 70.8% des isolats PSNP ont été attribuables au sérotype 19A entre 2008 et 2009, ce taux a chuté à 40.5% après l'introduction du VCP-13 (période 2011 et 2012) (195). Quant aux pays qui ont transitionné du VCP-13 au VCP-10, des futures études décrivant l'évolution de la résistance du sérotype 19A sont donc nécessaires pour estimer les tendances de la résistance des antibiotiques liées au sérotype 19A.

Après une vaste introduction des vaccins VCP-10 et VCP-13 à l'échelle mondiale, une hausse inquiétante des sérotypes non-vaccinaux PNSP a été rapportée. Dans la présente revue, des tendances à la hausse de la résistance au sérotype 24 ont été constatées par l'étude de surveillance belge (VCP-10 puis VCP-13) chez les enfants âgés de 0 à 30 mois où **les chiffres ont presque doublé en 3 ans** (de 40% à 76,9%), ce qui est une grave préoccupation car les sérotypes faisant partie de ce sérotype se sont avérés hautement invasifs. (199) Selon les résultats d'une méta-analyse de 2018, les sérotypes NVT 24F, 8, 12F et 33F se situaient à l'extrémité supérieure du spectre d'invasivité (139,199). D'autres sérotypes NVT hautement invasifs ont été fréquemment isolés chez des enfants belges hospitalisés avec une IIP à savoir : 2F, 19A, 10A et 33F (199). Le sérotype 24F était également prévalent chez les enfants français (VCP-13) âgés de moins de ≤ 2 ans avec d'autres sérotypes NVT notamment : le 15A et 35B (195). Ce qui est similaire à ce qui a été rapporté par le système national de surveillance des IIP en Italie (VCP-13) (194) En effet, en Italie, il y a eu un remplacement presque complet des sérotypes résistants après l'introduction du VCP-13 ; en 2008, tous les isolats résistants à la pénicilline appartenaient aux sérotypes VCP-13, tandis qu'en 2014, les souches résistantes étaient principalement des sérotypes NVT, à savoir : 15A, 23B et 24F. (194)

En Corée du Sud (VCP-13), les sérotypes les plus résistants chez les enfants de moins de 5 ans étaient 11A, 19A, 15A 19F, 23A, 15B, 13 et 6A (200). En Suisse (VCP-13), entre 2004 et 2014, les quatre sérotypes présentant le profil de sensibilité à la pénicilline le plus faible étaient les sérotypes 19A, 19F et 14 (197). Au Mozambique (VCP-10), les sérotypes

les plus résistants étaient principalement les sérotypes VCP-13 à savoir : 1, 3, 4, 6B, 14 et 23 F chez les enfants de moins de 5 ans (196) Cependant, leurs taux spécifiques de PNSP n'ont pas été publiés. Si le Mozambique avait mis en place le VCP-13, ces sérotypes auraient peut-être été éradiqués. De ce fait, il est impératif de sérotyper les isolats définis comme résistants pour avoir des données précises sur le type de sérotypes incriminé dans l'accroissement de la résistance aux antimicrobiens après la vaccination de masse par les VCP.

Plus important, il est d'une nécessité absolue de pouvoir suivre l'évolution de la résistance des souches VCP toujours non éradiquées ainsi que les sérotypes non-vaccinaux invasifs qui pourront être une source d'échec vaccinal nécessitant un changement dans la politique vaccinale nationale. Dans les futures études de déclaration des chiffres des IIP et de l'antibiorésistance, il est nécessaire de disposer d'une description approfondie et complète du système de surveillance implémenté dans le pays et la méthodologie de la collecte des données selon la classification des systèmes de surveillance des IIP de l'OMS (249). Cela guidera les estimations futures du biais relatif et de la fiabilité des données publiées.

Dans la présente revue, seuls Israël (VCP-13) et la Suisse (VCP-13) disposent d'un système de surveillance basé sur la population qui relie les résultats de laboratoire aux données démographiques, ce qui est considéré comme le système de surveillance des IIP le plus robuste (187,197,249). Bien que le système de surveillance en laboratoire puisse fournir des données pertinentes sur la situation épidémiologique de *S. pneumoniae*, la robustesse des conclusions tirées des données collectées peuvent être affectées par la sous-déclaration des cas IIP, en particulier lorsque la notification des IIP n'est pas obligatoire ou limitée à certaines régions du pays.(250) C'était le cas dans les études incluses d'Oman (VCP-13), d'Italie (VCP-13), du Maroc (VCP-13 puis VCP-10), du Mozambique (VCP-10) et de la région d'Ontario au Canada (VCP -13) (128,191,196,205). Les auteurs de l'étude de surveillance omanaise évoquent en effet une sous-estimation des cas réels d'IIP à cause de la sous-déclaration des IPP dans les hôpitaux et le refus de certains patients d'effectuer des ponctions lombaires pour le prélèvement microbiologique. (191) La sous-déclaration des cas IIP pourrait également avoir affecté l'étude de la surveillance en laboratoire nationale italienne qui ne comprenait que des données provenant de cinq régions du nord de l'Italie.(194)

Similairement la sous-déclaration des cas IIP au laboratoire central à Casablanca (Maroc) et en Ontario (Canada), aura probablement affecté l'estimation des taux de PNSP puisque la notification d'IIP n'est pas obligatoire ou ne se fait pas d'une manière systématique. (128,205)

Une autre limitation inhérente à la surveillance en laboratoire réside dans l'absence de données concernant l'état vaccinal des patients et la prise antérieure d'antibiotiques.(249)

En outre, la définition des cas d'IIP, la durée de la surveillance de l'IIP par rapport à l'introduction du VCP-10/13 et le nombre d'isolats d'IIP signalés qui ont subi des tests de sensibilité à la pénicilline sont des facteurs importants qui conditionnent la qualité des résultats rapportés. Dans l'étude inclut du Mozambique (VCP-10), la surveillance sentinelle mise en œuvre ne signale que les cas de méningite pédiatrique à pneumocoque dans deux hôpitaux régionaux de référence.(196) La surveillance des IIP au Mozambique n'a commencé que lorsque le VCP-10 a été introduit ; par conséquent, les taux de PNSP avant l'introduction du VCP-10 n'étaient pas disponibles. Ces facteurs combinés au nombre limité d'isolats collectés peuvent affecter l'estimation des taux réels de PNSP. (196) Similairement, au Maroc (VCP-13 puis VCP-10), une surveillance régionale en laboratoire est mise en place dans la ville de Casablanca depuis 1994, les données recueillies donnent un aperçu de l'impact épidémiologique des VCP sur le déclin des souches PNSP à Casablanca, néanmoins, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des populations pédiatriques marocaines âgées de moins de 5 ans.(128) Dans le cas de l'étude de la Corée du Sud (VCP-13), en revanche, n'a publié aucune donnée relative à la surveillance des IIP, ce qui rend incomplète l'évaluation de l'impact des VCP sur la résistance à la pénicilline. (200)

Les limites susmentionnées de la surveillance des IIP illustrent la nécessité de renforcer la surveillance des IIP et le suivi de la résistance aux antibiotiques. La pierre angulaire de l'amélioration de la surveillance des IIP est de rendre légalement obligatoire la notification des IIP. Par ailleurs, une base de données électronique commune qui englobe les données cliniques, les résultats de laboratoire, le statut vaccinal et les informations démographiques pourrait aider à éclairer les décisions liées à la vaccination et rendre plus efficace la rédaction des directives cliniques officielles, tout en tenant compte du contexte épidémiologique des IIP. Idéalement, un système de surveillance des IIP basé sur la population qui regroupe les

données de plusieurs sites de surveillance au niveau national pourrait fournir des estimations plus fiables de l'effet des VCP sur l'évolution de la résistance des souches de PNSP au fil du temps.(100,250) En outre, les conclusions relatives aux données publiées sur les taux de PNSP chez les enfants doivent être tirées avec prudence étant donné les divergences dans les directives de surveillance de la résistance aux antimicrobiens et l'absence de normes de laboratoire convenues à l'échelle mondiale. (251)

La comparaison des résultats de l'antibiorésistance entre les régions doit être faite avec prudence et en tenant en considération l'hétérogénéité qui marque les études de l'antibiorésistance comme constaté dans notre revue. (Différentes lignes directives et méthodes microbiologiques utilisées dans l'interprétation du taux de la résistance) et les différences dans le taux de consommation des antibiotiques qui est apparemment plus ample dans les pays LMIC. (251)

Parmi les autres causes de biais en matière d'estimation des taux de résistance aux antibiotiques on peut citer : un taux élevé de consommation des antibiotiques, la non notification et investigation des cas, ou/ et la négligence des bonnes pratiques de laboratoire et des conditions idéales de prélèvement, acheminement et conservation des isolats ce qui rend la capacité de détection de *S.pneumoniae* plus difficile par culture bactérienne. En outre la non disponibilité de laboratoires équipés par des machines PCR au niveau régional ce qui limite les possibilités d'implémenter des systèmes de surveillance sentinelle pour réaliser le sérotypage prospectif des souches pneumococciques et ce qui impacte à son tour la prise de décision basée sur des preuves solides pour les décideurs en santé publique.(1,249)

L'existence d'un système de surveillance des IIP basé sur la population, capable de regrouper des données de plusieurs centres de surveillance au niveau national, pourrait fournir des estimations plus fiables de l'effet des VCP sur l'évolution de *S.pneumoniae* au fil du temps. Ce système de surveillance doit être capable de capter suffisamment de cas d'IIP et lier entre les données démographiques des cas confirmés et les résultats cliniques et microbiologiques à travers une base donnée commune, ce qui est le cas des pays disposant de sources de financement d'origine gouvernemental ou des instances non gouvernementales comme le GAVI, UNICEF et PAHO (25,100,250). Bien que ce genre de système nécessite

des fonds de financement importants, les résultats colligés permettront de synthétiser des recommandations de fort niveau de preuve qui guideront les futures politiques de vaccination du pays en capitalisant sur le rapport efficacité/coût.

Une revue systématique de large calibre récemment publiée sous le cadre du projet PSERENADE a rapporté que sur les 138 pays utilisant le VCP10 / 13 en 2018, 109 pays sont dotés de systèmes de surveillance des IIP.(250) Dans la présente étude, on a inclus que les études qui ont implémenté le VCP dans leur PNI et qui ont pu estimer et rapporter l'effet des VCP sur l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans avant et après implémentation du vaccin ainsi que celles qui ont publié des données sur l'antibiorésistance à la pénicilline des souches *S.pneumoniae* chez cette catégorie d'âge.

Nos résultats donnent un aperçu de l'importance de la surveillance IIP et des taux de PNSP avant et après la vaccination avec VCP-10/13 pour évaluer l'impact potentiel des vaccins antipneumococciques conjugués sur les taux de PNSP chez les enfants de moins de cinq ans. La présente revue présente plusieurs potentielles limites en raison du manque de données pertinentes concernant les déterminants de la résistance aux antibiotiques. En effet, en comparant la résistance à la pénicilline signalée par chaque site de surveillance, nous n'avons pas trouvé d'informations concernant le niveau de consommation d'antibiotiques ni les pratiques de prescription dans les milieux communautaires et hospitaliers, ce qui pourrait affecter l'estimation de l'effet du VCP-10/-13 sur les taux de l'incidence des IPP et des taux de souches PNSP. En outre, la comparaison des résultats de la résistance aux antimicrobiens entre les pays doit être effectuée avec prudence tout en tenant compte de l'hétérogénéité des méthodes de laboratoire et des directives utilisées pour évaluer le niveau de non-sensibilité à la pénicilline dans les isolats de pneumocoques.

Les études incluses dans notre revue conduites par les sites de surveillance de provenance des pays LMIC étaient de nombre limité (5/29 17.24%) par rapport aux études effectuées dans les pays à ressources plus élevées (24/29, 82,75%). Par ailleurs, sur les cinq pays à faibles revenus, uniquement la Gambie et le Kenya disposent d'un système de surveillance de la population des IIP financé par des instances non gouvernementales (42,135,186) En effet, seul une faible proportion des sites de surveillance dans les pays LMIC

dispose de données de laboratoire systématiquement liées aux données. (250)

Il est aussi important à souligner l'impact des contextes d'épidémies ou de pandémies sur le volet logistique et organisationnel de la gestion des cas des IIP, notamment en Afrique (250) Une urgence sanitaire peut affaiblir les systèmes de santé dans les pays LMIC et diminuer la capacité de la prise en charge des cas d'IIP, ainsi que la disponibilité du personnel et matériel médical nécessaire au prélèvement, acheminement, identification et le sérotypage des isolats pneumococciques ainsi que la déclaration des cas confirmés aux sites de surveillance (250).

Problématiques et Conclusions

Principales problématiques	Conclusions
<ul style="list-style-type: none">- Le VCP-13 semble inefficace contre le sérotype 3.	<ul style="list-style-type: none">- Les études de surveillance sur le long terme ont dévoilé une augmentation de l'incidence du sérotype 3 malgré la vaccination de masse par le VCP-13 chez les enfants de moins de 5ans.
<ul style="list-style-type: none">- Le VCP-10 semble inefficace contre le sérotype 19A.	<ul style="list-style-type: none">- L'évidence dont on dispose montre que le VCP-10 procure une protection contre le 19A de court terme uniquement. Sur le long terme, il s'est avéré que l'incidence du sérotype 19A est en accroissement dans les zones utilisant le VCP-10.
<ul style="list-style-type: none">- Le phénomène de remplacement semble persister après la vaccination par des vaccins conjugués à valence élevée.	<ul style="list-style-type: none">- Une émergence de sérotypes non-vaccinaux, invasifs et résistants, a été observée dans presque la totalité des contextes utilisant les VCP à valence élevée.
<ul style="list-style-type: none">- La vaccination par VCP13/10 semble diminuer la résistance à la Pénicilline des souches pneumococcique.	<ul style="list-style-type: none">- La résistance à la Pénicilline est multifactorielle. Elle semble diminuer dans les pays à faible consommation d'antibiotiques et à faible émergence de sérotypes non-vaccinaux hautement résistants.

4. LES LIMITES DE L'ETUDE :

Le faible nombre d'isolats colligés de provenance des pays à revenu faible et moyen et le taux élevé d'informations manquantes secondaires à l'implémentation de systèmes de surveillance moins performants dans ces pays, sont des facteurs susceptibles à affecter l'interprétation des résultats de l'effet des VCP sur l'incidence des IIP et sur la sensibilité des souches pneumococquiques aux antibiotiques.

On estime que notre étude n'a pas pu inclure un nombre représentatif des isolats de provenance de pays à revenu faible et moyen due au manque de publications incluant des données spécifiques aux enfants de moins de 5 ans. Par ailleurs, on a exclu les résultats de provenance de régions où les VCP sont uniquement disponibles dans le privé (La Chine, Thaïlande, Malaisie, Indonésie, l'Iran, l'Algérie et l'Egypte) ou qui sont inclus dans le PNI uniquement pour les sujets à risque (L'Inde, l'Espagne et la Mongolie) car ils n'incluent pas notre population cible : à savoir les enfants de moins de 5 ans en bonne santé. Ces régions souffrent le plus du fardeau des infections invasives à pneumocoque selon les données de l'OMS (1) mais le faible taux de couverture vaccinale peut biaiser l'estimation de l'effet des VCP sur l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans. En outre, un nombre important de publications rapportant le taux d'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans uniquement après la vaccination sans le comparer avec le taux d'incidence avant la période pré-vaccinale ont été exclues, ce qui a diminué considérablement le nombre d'observations inclus dans la présente revue.

Le nombre d'études mentionnant le taux de résistance à la Pénicilline avant et après vaccination chez les enfants de moins de 5 ans a été très limité, ce qui rend l'estimation de l'effet des VCP sur l'antibiorésistance chez cette population difficile à appréhender.

Il est aussi impératif à mentionner que l'on ne peut pas interpréter les données de l'antibiorésistance sans connaissance des modalités de prescription des antibiotiques et la régulation de l'accès à ses médicaments qui sont deux déterminants majeurs influençant le profil de sensibilité des antibiotiques.

Comme l'ensemble des études incluses dans cette revue systématique étaient hétérogènes, rapportaient des échantillons de tailles différentes, observaient des populations diverses avec d'importantes disparités au niveau des systèmes de surveillance, des taux de couverture vaccinale, des calendriers de vaccination, des méthodes de détection des cas de IIP et d'interprétation de l'antibiorésistance, nous n'avons pas pu réaliser une méta-analyse et pooler l'ensemble des indicateurs liés à l'antibiorésistance.

5. FORCES DE L'ETUDE :

La présente étude est une revue systématique basée sur les lignes directrices PRISMA des revues systématiques et méta-analyses qui visent à diminuer le risque de biais.(176) Le protocole de la méthodologie de la recherche des publications en ligne et l'extraction des données a été défini dans la section « Matériel et Méthodes ». L'éligibilité et la qualité des études incluses a été évaluée selon des critères prédéfinis en suivant l'outil de l'évaluation de la qualité des études observationnelles établies par le « NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE ». L'extraction des données a été effectuée selon un formulaire standardisé (Annexe). Nous avons inclus que les études de surveillance qui répondent à nos critères d'inclusion afin d'avoir des estimations de l'effet des VCP sur l'incidence des IIP et sur l'antibiorésistance chez les enfants de moins de 5 ans le plus proche de la réalité en tenant compte du risque de biais interne aux études incluses. Notre revue inclut une comparaison des données d'un nombre important de publications de bonne qualité qui dérivent de systèmes de surveillance robustes, ce qui a pu constituer une mise au point pertinente de l'évolution épidémiologique de *S.pneumoniae* chez les enfants de moins de 5 ans après l'introduction des VCP-13/-10 à un moment où le protocole du calendrier vaccinal et de la composition du schéma vaccinal du VPC est discuté mondialement et reste toujours un sujet d'actualité.

À notre connaissance, cette revue est probablement la première revue systématique évaluant l'impact du VPC-10 et VCP-13 dix ans après leur introduction dans les PNI sur le taux de la résistance à la Pénicilline des isolats pneumococciques invasifs et l'incidence des IIP chez les enfants de moins de cinq ans en utilisant le ratio du taux d'incidence comme moyen métrique d'évaluation et de comparaison des résultats. Nos résultats donnent un

aperçu sur l'importance de la surveillance continue de l'incidence et la résistance des sérotypes pneumococciques invasifs chez les enfants de moins de 5 ans après l'introduction généralisée des VCP en mettant en évidence les variations épidémiologiques régionales.



V. Conclusion



À la lumière de cette revue, on dispose de preuves suffisantes qui corroborent la diminution de l'effet attendu des VCP actuellement utilisés notamment le VCP-10. L'épidémiologie mondiale de *S.pneumoniae* est marquée par l'émergence de quelques sérotypes vaccinaux et sérotypes NVT invasifs et résistants incriminés dans des formes sévères de la maladie pneumococcique et un accroissement de l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 5 ans, ce qui a poussé les comités de vaccination à mener des réflexions plus profondes concernant un changement potentiel au niveau du programme de vaccination anti-pneumocoque. Ainsi, la principale question que l'on peut poser : Existe-t-il une meilleure stratégie de vaccination anti-pneumocoque avec un rapport coût-efficacité favorable ?

Les études coût-efficacité récemment effectuées à l'échelle mondiale ont conclu que le VCP-13 révèle un rapport coût-efficacité plus favorable que le VCP-10.(245,252–265)

Bien que le VCP-10 à la différence du VCP-13 inclue une protéine porteuse dérivée des souches *Haemophilus influenzae* non-typable NTHi présumée conférer une protection contre l'OMA et d'autres maladies causées par le (NTHi).(126) toutefois, on a constaté à travers cette étude que les bénéfices tirés par la vaccination VCP-10 peuvent être éclipsés par la protection de court terme que procure ce dernier contre le sérotype 19A hautement invasif et résistant.

Similairement, l'accroissement de l'incidence des IIP causées par le sérotype 3 dans les contextes VCP-13 relève probablement d'un échec vaccinal lié à la faible immunogénicité que procure ce dernier contre le sérotype 3.

Le choix du VCP à implémenter est relatif à l'épidémiologie locale et aux ressources dont dispose le pays. De ce fait, une surveillance épidémiologique à long terme est primordiale pour évaluer le fardeau de morbidité et mortalité liées aux IIP et à l'antibiorésistance ainsi que pour suivre les tendances de remplacement de sérotype afin de choisir le schéma vaccinal le plus adapté à l'épidémiologie locale et nationale avec un rapport coût/efficacité favorable. Ainsi, tout changement au niveau du PNI concernant la vaccination anti-pneumocoque doit être éthiquement argumenté par des preuves scientifiques de haut niveau, synthétisées par un système de surveillance robuste, en tenant en considération non seulement l'aspect économique mais aussi l'aspect épidémiologique dans le choix du VCP à

implémenter et du schéma vaccinal à suivre.

Généralement, les VCP-13 et VCP-10 ont fait preuve de leur efficacité en réduisant amplement l'incidence de la maladie invasive chez les enfants de moins de 5 ans. Or dix ans après leur vaste implémentation, l'émergence des sérotypes non-vaccinaux invasifs et résistants peut constituer un facteur de risque majeur nécessitant un changement potentiel dans la politique de vaccination car le rapport coût/efficacité du VCP-10 et VCP-13 peut ne plus être pertinent.

Les futures perspectives en terme de vaccination anti-pneumocoque se basent sur l'introduction de vaccins conjugués de valence plus élevée à savoir le VCP-20 (Pevnar* 20 PFIZER) avec 7 sérotypes de plus que le VCP-13 (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F, et 33F) qui sont des sérotypes NVT répandus dans plusieurs régions selon nos données. On estime que les VCP à valence plus élevée pourront contrôler le caractère invasif des sérotypes vaccinaux inclus, et baisser davantage le fardeau de la maladie pneumococcique qui y est lié ainsi que les coûts de santé qui en découlent, néanmoins, le phénomène de remplacement persistera probablement avec des vaccins ciblant la capsule polysaccharidique et le même scénario du VCP-7, VCP-10 et VCP-13 pourra se répéter conséquemment.

On considère que l'investissement dans la meilleure compréhension des mécanismes de virulence et pathogénicité du pneumocoque et son interaction avec l'hôte (266), pourrait amener au développement d'une nouvelle génération de vaccins capable de cibler les souches pneumococciques en dépit du sérotype (267), ce qui pourrait à son tour révolutionner l'épidémiologie du pneumocoque et limiter le phénomène de remplacement des sérotypes pneumococciques. Si l'on parvient à prouver l'efficacité de ces futurs vaccins, il sera primordial qu'ils soient disponibles à un coût raisonnable et équitable pour tous les pays.



VI. Implications



1. IMPLICATIONS EN SANTE PUBLIQUE :

L'efficacité des VCP actuellement utilisés chez les enfants de moins de 5 ans est menacée par l'émergence des sérotypes non-vaccinaux invasifs et résistants. Pour mieux appréhender le degré du phénomène de remplacement mondialement, notamment chez les pays sous-présentés ayant un fardeau de morbidité et de mortalité considérable chez les enfants de moins de 5 ans, il est impératif de renforcer les systèmes de surveillance des IIP selon les recommandations de l'OMS pour une surveillance plus robuste capable de maintenir un suivi épidémiologique continu des souches *S.pneumoniae* et de produire des données justifiant une réflexion approfondie dans la prise de décision concernant les futures stratégies vaccinales. De même il sera bénéfique d'assister les régions non-disposant d'un système de surveillance des maladies cibles de la vaccination techniquement et logistiquement afin de permettre une évaluation continue de l'épidémiologie locale pour guider les décisions en termes de santé publique.

Devant l'accroissement continu et incontrôlable de l'antibiorésistance, l'OMS appelle à l'établissement d'un plan d'action national pour combattre la résistance aux antimicrobiens en indiquant que le bon usage des antimicrobiens est une priorité, ainsi que le suivi et l'évaluation continue des mesures mises en œuvre. Dans la mesure du possible, les gouvernements doivent approuver et publier des directives standards à jour pour la prise en charge des infections, en se basant sur des données nationales de surveillance de la résistance. Il sera de même idéal que les gouvernements mettent en place des réglementations exigeant que les antibiotiques soient uniquement délivrés sur prescription par un professionnel de santé qualifié.(268)

2. IMPLICATIONS EN RECHERCHE :

Le phénomène de remplacement des sérotypes vaccinaux par d'autres sérotypes non-vaccinaux plus virulents et plus résistants suscitent le développement urgent de nouveaux vaccins avec un rapport coût-efficacité optimal.(223) En effet, une nouvelle génération de vaccins conjugués à valence élevée en cours de développement permettra de couvrir davantage de sérotypes (VCP-15, VCP-20). De même, d'autres vaccins en cours d'essai dont

le mécanisme d'action repose sur le ciblage de protéines communes aux souches *S.pneumoniae* indépendamment des variations au niveau de la capsule polysaccharidique promettent de conférer une protection plus large et de longue durée. (222,269,270)

Dans le cadre de la recherche ciblée sur *Streptococcus pneumoniae*, des études de haut calibre sur l'effet à long terme des VCP sur l'incidence des IIP et sur le portage nasopharyngé des sérotypes pneumococciques permettront de fournir des données pertinentes sur l'évolution de l'épidémiologie de *S.pneumoniae* face à l'effet de la vaccination. De même des études analysant le rapport coût/efficacité des VCP permettront d'analyser et estimer le meilleur schéma vaccinal en tenant en considération les facteurs économiques qui permettront un accès équitable et universel à une vaccination anti-pneumococcique efficace.

3. IMPLICATIONS EN CLINIQUE :

Devant, l'augmentation du taux des souches résistantes et multi-résistantes, il s'avère important de souligner le besoin du maintien d'efforts consistants dans le contrôle des souches pneumococciques résistantes aux antibiotiques mondialement grâce à une utilisation judicieuse et raisonnable des antibiotiques. La constitution d'un système national de surveillance du bon usage des antibiotiques basé sur des laboratoires suffisamment équipés permettra l'orientation justifiée de la prescription des antimicrobiens dans la pratique clinique en communiquant des protocoles et recommandations régulières au fil du temps, basé sur l'évidence selon les données épidémiologiques régionales. (268)

Il sera de même utile d'introduire des technologies plus sensibles en biologie moléculaire dans les contextes avec un fardeau considérable des IIP comme la PCR et MLST (Multilocus Sequence Typing) pour mettre en évidence les sérotypes les plus résistants et les variations génétiques au niveau de la capsule polysaccharidique ayant contribué à cette résistance afin de guider la prise en charge clinique des patients atteints d'IIP et fournir suffisamment de données robustes pour guider la politique de vaccination nationale et établir des protocoles de prescriptions d'antibiotiques.

La fondation d'un comité de « bon usage des antibiotiques » constitué par des professionnels de santé pluridisciplinaire, permettra d'assurer une surveillance de la résistance via des visites régulières dans les services médicales et chirurgicales et assurer l'usage documenté des antimicrobiens. Ce comité établit une liste d'antibiotiques approuvés et d'antibiotiques à usage restreints selon les recommandations de l'OMS et les directives nationales.

4. IMPLICATIONS EN FORMATION :

L'OMS recommande l'organisation de campagnes publiques régulières de sensibilisation de l'importance de la consommation judicieuse des antibiotiques au grand public. Les gouvernements doivent assurer de même une dispensation d'une formation sur les maladies infectieuses et les mesures d'hygiène de base y compris l'hygiène des mains dans toutes les écoles. (268)

En milieu hospitalier et dans les établissements de santé, des programmes coordonnés par des équipes multidisciplinaires comprenant des cliniciens, microbiologistes, pharmaciens et épidémiologistes permettront de lutter contre l'abus des antibiotiques aux milieux de soins et optimiser leur consommation afin de limiter l'accroissement des souches résistantes (271)

De plus, les programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé (Aussi bien les médecins, les pharmaciens et les épidémiologistes) doivent couvrir des connaissances approfondies en matière de la gestion des antibiotiques et de l'adaptation de leur posologie selon le contexte clinique, et des données épidémiologiques et microbiologiques, afin de favoriser la prescription sûre et appropriée d'antimicrobiens et améliorer la sécurité des patients, contrôler la propagation des souches résistantes et optimiser les dépenses pharmaco-économique.

La formation initiale ou continue via des réunions éducatives, des ateliers et des conférences au profit des étudiants et le personnel soignant doit favorablement contenir les voies d'optimisation de la prescription, la délivrance et l'administration d'antibiotiques : Savoir les indications justifiant une prescription probabiliste des antibiotiques et reconnaître les spectres de chaque antibiotique. L'OMS recommande l'utilisation des antimicrobiens à

spectres restreints pour limiter l'extension de l'antibiorésistance à d'autres germes. (268) Il est aussi nécessaire de sensibiliser les professionnels de santé sur l'importance d'une prescription documentée des antimicrobiens en évitant l'usage des associations inutiles d'antibiotiques à dose fixe et enseigner les modalités de l'adaptation de la posologie selon le contexte clinique, microbiologique et épidémiologique. En outre, le programme doit couvrir la prescription correcte de la fréquence d'administration des antimicrobiens, la voie d'administration à utiliser et la durée optimisée de l'antibiothérapie en mettant l'accent sur la surveillance clinique et microbiologique régulière de l'efficacité de la stratégie thérapeutique suivie.

La mise à disposition des manuels et des ressources d'apprentissage en ligne pour le bon usage des antibiotiques à l'ensemble du personnel soignant permettra de s'informer de manière continue sur les nouvelles recommandations et les modalités de prescription des antibiotiques à usage curatif et préventif.

De même, il est substantiel de sensibiliser le grand public sur l'importance de l'utilisation rationnelle des antibiotiques et les retombées négatives que peut engendrer une consommation excessive et sans avis médical des antimicrobiens sur la santé de l'individuel et de la communauté. Ceci met en évidence le rôle central qu'occupent les pharmaciens d'officine dans la sensibilisation des patients sur la problématique de l'antibiorésistance et la responsabilité majeure qu'ils détiennent dans le contrôle du taux de consommation des antibiotiques quand celle-ci n'est pas soumise à une régulation.



Annexe



***STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* VACCINATION STRATEGIES AND ITS
EXPECTED IMPACT ON PENICILLIN NON-SUSCEPTIBILITY IN CHILDREN
UNDER THE AGE OF FIVE: LET'S RECAP!**

Hiba Sabbar¹, ChafikMahraoui², Magdalena Batista³, Imane Jroundi¹

Authors affiliations:

- 1- Unit of training and research on pediatric infectious diseases targeted by vaccines and evaluation of vaccines policies. Department of public health and social accountability. School of medicine and pharmacy. University Mohammed V in Rabat. Morocco.
hibasabbar998@gmail.com
- 2- Pediatric infectious disease ward. Hopital d'Enfants Rabat. University Hospital Ibn Sina. Rabat, Morocco. cmahraoui@gmail.com
- 3- National Immunization Technical Advisory Group of Chile (CAVEI). Chile
bastiasmalu@gmail.com

Corresponding author:

Hiba Sabbar, Pharmacy D Research Fellow.

Address: School of medicine and pharmacy University Mohammed V in Rabat. Morocco. CP: 10100 impasse souissi

Email: hibasabbar998@gmail.com

Tel: +212 662183333

Abstract:

The impact of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) on invasive pneumococcal disease's (IPD) burden has been extensively studied in children aged less than 5 years, however a pooled estimation of the effect of PCVs on penicillin non-susceptible pneumococci (PNSP) has not yet been performed. We aimed to identify whether the introduction of PCV-13 and PCV-10 had led to the decrease of the overall PNSP rate in children < 5 years. We conducted a systematic review of published surveillance studies reporting the rate of PNSP rates in children < 5 in countries where PCV13/10 were introduced. The overall observed trend onwards the introduction of PCV-13 and PCV-10 is a decrease in penicillin resistance among

children < 5 years in surveillance sites located in PCV-13 countries. We identified an increase of PNSP rates in PCV-10 settings namely Belgium and Brazil (serotype 19A) were figures have multiplied throughout the study period by two-folds and ten-folds, respectively. Resistant NVT strains are emerging in children < 5 years mainly serotypes: 24F, 15A, 11A and 33F along with serotype 19A in PCV-10 settings. Continuous surveillance is necessary in children under five to monitor the long-term effect of PCV-13 and PCV-10 on penicillin resistance trends.

Word count: 195

Keys words: “PCV-10” “PCV-13”, “Pneumococcal conjugate vaccination” , “IPD”, “Invasive pneumococcal disease ”, “Children under five”, “Penicillin non-susceptibility”, “Antibiotic resistance”, “Drug resistance”, “antimicrobial resistance”.

Introduction:

Streptococcus pneumoniae is considered one of the leading infectious pathogens both among adults and children.(1) This gram-positive encapsulated bacterium is responsible for severe forms of infections in infants and young children including pneumonia, meningitis, and bacteremia, which are among the main causes of severe morbidity and mortality in children under five.(2,3) The pneumococcal capsule, one of the most important virulence factors in pneumococcus, is the target of pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) currently used in routine immunization programs. (4) Ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, PCV-10 and PCV-13 respectively, protect against 10 to 13 of the one hundred pneumococcal capsular serotypes known.(5,6) These vaccines have demonstrated to be highly effective at decreasing the burden of invasive pneumococcal disease and related mortality in under five children.(7–9) Nonetheless, mass vaccination with PCVs has been considered a

source of selective pressure on the environment of pneumococcal strains whose most virulent serotypes evolve and adapt by developing resistance.(10,11)

A surge of highly invasive and resistant non-vaccine type (NVT) serotypes, a phenomenon known as serotype replacement, has been documented worldwide after the widespread use of PCVs in children.(12–14) The eradication of vaccine-type (VT) serotypes by vaccination or/and antibiotics use, leaves an ecological niche to be partly filled by the expansion of NVT lineages that are more likely to be resistant.(15) Pneumococcal strains feature the capacity of horizontally gaining new phenotypic characteristics through the acquisition of foreign DNA that confers resistance to antibiotics from other commensal bacterial species of the nasopharynx such as *Streptococcus mitis* and *Streptococcus oralis*. (16,17) Furthermore, penicillin-binding protein (PBP), a major component of the bacterial cell wall, can be the main target of resistance in pneumococci. (18) PBP mediated resistance occurs through the acquisition of mosaic PBP genes, notably as a result of mutations in three of the six variations of PBP (1a, 2x, 2b).(18) The successive acquisition of multiple mutations in PBPs different variations can lead to an increase in minimum inhibitory concentrations (MICs) for penicillin and other beta-lactam drugs.(19) Consequently, invasive pneumococcal disease (IPD) resulting from penicillin-non susceptible pneumococci (PNSP) might possibly end in treatment failure and in increased occurrence of more severe clinical complications especially in infants and under five children.(20,21) Moreover, resistance has been associated with worse clinical outcomes in all age patients with pneumococcal meningitis, yet the clinical implications for patients with PNSP strains mediated non-meningitis invasive infections are controversial.(19, 22–32)

In order to better comprehend and respond to the global rise of antibiotic non-susceptibility,

the World Health Organization (WHO) called for action through its “Global action plan on antimicrobial resistance” that recommends the gathering of key data and information through close monitoring and surveillance of rapidly emerging resistant strains.(33) Likewise, the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) suggested the use of different sensitivity breakpoints for pneumococcal meningitis ($\leq 0.06 \mu\text{g} / \text{ml}$) and non-meningitis pneumococcal disease ($\geq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$) for an optimal long-haul reporting of pneumococcal penicillin resistance rates in epidemiological surveillance studies.(34,35) Prior to the development of PCV-7, several pneumococcal surveillance sites reported increased resistance rates of pneumococcal serotypes in pediatric populations worldwide.(36–39) While substantial cutbacks in resistance rates of VT serotypes associated with IPD were reported in under five children shortly after the introduction of PCV-7, a surge of highly resistant and invasive NVT strains was reported globally, serotype 19A especially.(36, 37, 39–47) Thereafter, PCV-13 and PCV-10 were developed to curb the extensive surge of NVT strains and they have been used today for more than a decade in national immunization programs around the world. (48)

Nowadays, a similar NVT trend to the one observed after PCV-7 introduction has been described (14) , while surveillance sites of IPD worldwide raise concerns about the emergence of virulent NVT serotypes that could possibly jeopardize all the benefits reaped from PCVs in the pediatric and elderly population.(14) Ergo, it is of high public health interest to monitor the epidemiological evolution of *S.pneumoniae* and the impact of PCVs on lessening the rate of PNSP serotypes over time essentially in the pediatric population aged under 5 years.(1, 49) We thereby aimed to conduct a systematic review of published studies over 10 years to assess whether the introduction of PCV-10 or PCV-13 into routine immunization programs has been followed by a reduction in the overall PNSP rate in children under the age of five. We

hypothesized that overall PNSP rate in children under the age of five decreased after the introduction of PCV-10 or PCV-13. In addition, the widespread use of PCV-10 and PCV-13 in children aged under five might have possibly led to the expansion of resistant NVT strains. Thus, our primary objective was to compare the percentage of PNSP strains before and after widespread use of PCV-10 and PCV-13.

Materials and Methods

Study design:

We conducted a systematic review following PRISMA guidelines for the research and reporting of our findings and AMSTAR-2 as a critical appraisal tool. (50). We have defined beforehand the review question, the search strategy, the inclusion/exclusion criteria and the risk of bias assessment.

Search strategy:

⁷⁰ From January 1, 2021 to March 31, 2021, we searched PubMed®, Science Direct®,

Scopus® using the e-resources database (51) for articles whose abstract is written in English and published in either English, French, German, Spanish and Portuguese during the period spanning from January 2010 to March 2021.

Our target population was children under the age of five diagnosed with laboratory confirmed IPD who were vaccinated by PCV-10 or/and PCV-13.

The main outcome was to compare the rate of PNSP before and after the introduction of PCV-10 or/and PCV-13. The Key words we have used for this purpose were: “PCV-10”, “PCV-13”, “Pneumococcal conjugate vaccination”, “IPD”, “Invasive pneumococcal disease”, “Children under five”, “Penicillin non-susceptibility”, “Antibiotic resistance”, “Drug resistance”, “antimicrobial resistance”.

We searched the reference lists of included studies and grey literature for eligible studies. (Figure 1: PRISMA Flowchart). We manually searched articles that reported surveillance data in all age patients and included data specific to children aged under five using the advanced search stated below.: ((((((impact) AND (pneumococcal vaccine)) OR (PCV-10)) OR (PCV-13)) AND (incidence)) AND (IPD)) OR (Invasive pneumococcal disease)) AND (Children)))) ((((((impact) AND (pneumococcal vaccine)) OR (PCV-10)) OR (PCV-13)) AND (Antibiotic Resistance)) OR (Drug Resistance)) OR (Penicillin non-susceptibility)) AND (Children)))).

Study selection:

We assessed the eligibility of each publication for inclusion using the Rayyan software for 90 systematic reviews. (52) Two readers were previously trained to conduct systematic reviews, assessed the eligibility of each study for inclusion and exclusion; consensus was reached between readers about the inclusion of a study regarding initial divergence.

Definitions:

- **Invasive pneumococcal disease, IPD**, defined as the identification of *Streptococcus pneumoniae* in an isolate from a normally sterile site (e.g. blood, cerebrospinal, pleural effusions, or joint fluid)
- **Penicillin susceptibility breakpoints**, defined according to CLSI guidelines: pneumococcal meningitis isolates ($\leq 0.06 \mu\text{g} / \text{ml}$) and non-meningitis isolates ($\geq 2 \mu\text{g} / \text{ml}$)(34).

Box 1: Eligibility criteria:

Inclusion criteria:

- Full text studies published in English, French, German, Spanish and Portuguese.
- IPD surveillance studies of antibiotic resistance published between January 2010 and March 2021.
- Study population included children aged less than 5 years, with laboratory confirmed IPD, without underlying co-morbidities, vaccinated with PCV-10 or/and PCV-13 from settings where PCVs are universally provided for children under a routine immunization program with coverage $\geq 60\%$.
- The study includes a clear definition of the following elements: type of study conducted, existence of a surveillance system, study population, study setting, study duration, pre-PCV and post-PCV periods, used PCV, measured outcome, definition of an IPD case and breakpoints used for assessment of Penicillin non-susceptibility.

Exclusion criteria:

- Studies available as conference summaries proceedings or published in a language other than English, French, German, Spanish and Portuguese.
- Study populations aged over five years and / or with underlying medical conditions.
- ¹²⁵ Studies that evaluate penicillin resistance in non-invasive infections samples only. (samples that are *Streptococcus pneumoniae* positive and where isolated from a non-sterile site)
- Studies that include both adults and children and do not stratify results by age.
- Studies that do not specify the study setting, duration, location, target population, number of patients included and vaccine used.
- Studies that examine the effect of PCV-7 on penicillin no susceptibility only.

Data extraction:

We analyzed the studies eligible for inclusion in their entirety and we collected data in a customized template of systematic review form established by Cochrane.(53) We compiled Data from all included studies in an Excel file. (Table 1 and Table 2) We extracted the Country of the study and the country economy level according to the economy rankings provided by the World Bank and lending Groups Country Classification of the 2021 fiscal year.(54) In addition, we extracted the data regarding the: study design, study population,

time frame, funding source, number of isolates, IPD surveillance system type and year of establishment, PCV valency in use, vaccine schedule and year of introduction, national PCV coverage (when the coverage rate was not mentioned in the study, we extracted last year of the study PCV coverage from the WHO vaccine-preventable diseases: Monitoring system - 2020 Global Summary). (55) We collected the rates of PNSP strains before and after PCV-10 or PCV-13 while specifying the used breakpoints for susceptibility interpretation. We reviewed all potentially eligible studies that included specific data on children aged under five. When a study has not met our pre-defined inclusion criteria, we provided a justification for exclusion in the systematic review's Excel sheet. Whilst assessing eligibility for inclusion, we paid close attention to the studies' sources of funding in order to detect any potential source of conflict of interest that might bias published results.

Quality assessment:

We assessed the quality of the included studies according to the Study Quality Assessment Tools of the "National Heart, Lung and Blood Institute" NHIBI. (56) We used the Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies and the Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group. Then, we rated the studies according to the NHIBI pre-established guidance criteria using the following rating system: good, fair or poor. We reached a consensus between the two reviewers in the event of a discrepancy in specifying the quality rating.

Data Analysis:

The main outcome was the frequency of penicillin non-susceptible pneumococci as percentage (% PNSP). We performed a summary of all the included studies through

descriptive analyses to feature an overview of studies' characteristics and outcomes.

Results:

Literature review:

We retrieved 2648 records by searching online databases. After duplicates elimination, we assessed 2403 records for eligibility based on title and abstract screening. We selected and fully reviewed one hundred fifteen articles, of which 12 studies reported PNSP rates in children under the age of five. Figure 1 depicts the process to identify eligible studies for analysis (PRISMA flowchart). We summarized the characteristics of each study, country of origin, PCV used, and vaccination scheme implemented, vaccination coverage, and type of surveillance system in Table 1.

Characteristics of included publications:

Of the 12 included studies, 6 studies (50%) (57–62) reported PNSP rates prior and after the introduction of PCV-10/13 in the children's immunization program while the 50% remaining studies (63–68) only reported data on resistance after the introduction of PCV-10/13 in routine immunization.

Overall, 75% (9/12) of included studies originated from high-income countries, 10.5% (2/12) from middle-income countries, and 8.33% (1/12) from a low-income country. PCV-13 is mostly used in high-income settings while PCV-10 is more frequently introduced in lower-income countries, 66.66% (8/12) and 33.33% (4/12) respectively. Belgium switched from PCV-13 to PCV-10 after 4 years of use. Likewise, Morocco switched to PCV-10 after an initial 2 years use of PCV-13. Hong Kong shifted to PCV-13 after 13 months of PCV-10 use.

We summarized an overview of the data collected on PNSP rates in children under five with IPD by age subgroups, country of origin, serotype, isolate site (meningitis or non-meningitis) and penicillin breakpoints in the table 2. Of the 12 included studies, 6 reported PNSP rates before and after mass vaccination with PCV-10 or PCV-13, while the remaining 6 studies reported PNSP rates after the introduction of PCV-10 or PCV-13. Only six studies provided distribution of highly resistant serotypes.

PNSP meningitis trends in children under five:

The overall trend after the introduction of PCV-10/PCV-13 was a decrease in PNSP meningitis rates among children under five vaccinated with PCV-13 or when a part of them had been vaccinated with PCV-13 prior to the switch to PCV-10 (Morocco). The decrease was noted in Hong Kong (PCV-10 then PCV-13) – 62.8% in 2010-2014 to 13.8% in 2015-2017– (58), Israel (PCV-13) – 40.5% in 2004-2005 to 9.6% in 2015-2016– (61) and Morocco (PCV-13 then PCV-10) – 50.6% to 21.9 % and 41.7% to 30.8% in children aged < 24 months and 24-59 months in 2007-2010 and 2011-2014, respectively– (59).

The Israeli study (PCV-13) reported a decline in NVT PNSP meningitis rates in children aged under five, from 33.3% to 10.4% ($p = 0.049$). Occurrence of PNSP meningitis in under-five children was reported in Mozambique (PCV-10) (88.2% in 2013-2014) (67), Oman (PCV-13) (62.9% in 2014-2016) (63), South Korea (31.1% in 2014-2016)(68), Italy (PCV-13) (17% in 2008-2014) in children aged 0-48 months (64), and in Switzerland (PCV-13) (17,4% in 2004-2014) in children aged 0-59 months (66).- However, PNSP rates from before PCVs 200 introduction were not provided.

Upward trends in PNSP were reported in Belgium (PCV-13 then PCV-10) for all serotypes,

where PNSP meningitis rates almost doubled in the span of 3 years after the switch from PCV-13 to PCV-10 in 2015 ($p = 0.02$) (11.8 % in 2015-2016 to 20.4 % in 2017-2018) in children aged 0-30 months.(60). During the study period, serotype 24 A was the most resistant serotype (PNSP meningitis rate: 76.9%), followed by 24B (40%) and 19A (23.5%).

PNSP non-meningitis trends in children under five:

After the implementation of PCV-10/13 in the National Immunization Program (NIP) of Hong Kong (PCV-10 then PCV-13), there was a decline in PNSP non-meningitis rates among children aged under five from 10.5% in 2010-2014 to 3.4% in 2015-2017. In France (PCV-13), non-meningitis PNSP rates in children aged < 23 months dropped from 35.5% in 2008-2009 (PCV-7 period) to 23.9% in 2011-2012, 2 years after the introduction of PVC-13. During the four years study period, a 43% decline in serotype 19A PNSP non-meningitis rates in children < 23 months was estimated in France (70.8% in 2008-2009 to 40.5% in 2011-2012) and a decrease in PNSP rates of NVT serotypes 15, 35B and 24F was reported in these children from 2008-09 to 2011-2012. These serotypes accounted collectively for nearly two-fifths (37.8%) of all PNSP non-meningitis strains in young children in France. Serotype 15 and 35B non-meningitis PNSP rates of dropped from 100% to 79% and 50%, respectively, while decline in serotype 24F non-meningitis PNSP did from 28% to 23%.

In contrast to the reported decline in serotype 19A PNSP non-meningitis rates in France, a ten-fold increase in serotype 19A PNSP non-meningitis rates in children aged under five was observed in Brazil (PCV-10) after PCV-10 implementation, from 3.2 % in 2005-2009 to 31.6% in 2016-2017 together with an estimated 19A multidrug resistance of 79.1% (62)

The studies conducted in Italy (PCV-13), Ontario (Canada) (PCV-13) and Switzerland (PCV-

13) provided non-meningitis PNSP rates after the implementation of PCV-13 only. The Italian surveillance study reported that 21% non-meningitis PNSP in children aged 0-48 months based on pneumococcal meningitis breakpoints MIC > 0.06. Lower rates were published by the Swiss and the Ontarian studies, (1.5% and 8.5% respectively, which assessed non-meningitis isolates using non-meningitis breakpoints MIC > 2).

Resistance of NVT serotypes:

Declines in NVT PNSP rates were reported by both the Israeli study (PCV-13) and the French study (PCV-13).(57,61) In Israel, figures declined from 33.3% (pre-PCV period) to 10.4% (PCV-13) in children under the age of five.(61) In France, serotypes 15A 35B and 24F accounted for 37.8% of all PNSP strains in children under the age of two after vaccination with PCV-13.(57) The resistance of these serotypes decreased from 100% to 79%, 100% to 50%, and 28% to 23% respectively.

In Italy PNSP strains in the pre-PCV-13 period were mainly associated with PCV-13 serotypes, meanwhile after the widespread routine immunization with PCV-13, PNSP strains were mostly of NVT origin in 2014 mainly : 15A, 23B and 24F according to the published data (64)

IPD surveillance systems in the included studies:

The IPD surveillance systems of the studies included in this review were heterogeneous. Of the 12 studies included, 5 (41.6%) countries implemented nationwide IPD laboratory-based surveillance, namely: Oman (PCV-13), Italy (PCV-13), France (PCV-13), Belgium (PCV-13 then PCV-10/ passive surveillance) and Brazil (PCV-10/ passive surveillance). Under this kind of surveillance, data were collected from regional laboratory references and health

institutions from different locations within the country. (57,60,62–64) Regional laboratory-based surveillance systems were implemented in Mozambique (PCV-10/ Sentinel surveillance of pediatric meningitis), Hong Kong (PCV-10 then PCV-13) , Casablanca (Morocco) (PCV-13 to PCV-10) and Ontario (Canada) (PCV-13).(58,59,65,67) Population based surveillance was only conducted in Israel (PCV-13) and Switzerland (PCV-13) (16.66%). This surveillance system links laboratory findings to demographic and clinical data. (61) All included studies provided a detailed description of the implemented IPD surveillance system, with the exception of South Korean study (PCV-13) that didn't mention any information of the established surveillance system of IPD.(68)

Discussion:

This systematic review analyzed currently available studies on IPD PNSP rates prior to and after the implementation of PCV-10/-13 in children aged under five. Our results indicate different country PNSP trends and variations in IPD surveillance, data collection and analysis, PCV introduced and time of use, isolates (meningitis or non-meningitis) and MIC breakpoints.. The six included studies that provided data prior to and after the introduction of PCV-10/13 in children under five reported a significant decline in PNSP meningitis and PNSP non-meningitis rates in children vaccinated with PCV-13, such as 78.03 % decline in 2010-2017 in Hong Kong (PCV-13) (58), 76.3% decline in 2004-2016 in Israel(PCV-13) (61) and 32.68% decline in 2008-2012 in France (PCV-13) (57) or, in the case of Morocco (PCV-13 then PCV-10), when only a part of children under the age of five had been vaccinated with PCV-13 prior to the switch to PCV-10, a 56.72% decrease was reported in children aged under 24 months and a 26.14% decline in children aged 24-59 months (59).

An increase in PNSP rates was observed in PCV-10 settings, namely Belgium and Brazil (serotype 19A), where figures increased throughout the study period by two-folds and ten-folds, respectively.(60, 62)

Resistance of pneumococcal serotypes to antimicrobial agents has been a major concern before and after the introduction of PCVs in children under 5 years of age.(69) After the first introduction of PCV-7 in France, Spain (Navarre), United Kingdom, the United States, and Australia, an initial decrease in resistance to penicillin and other antibiotics was followed by a rise in PNSP rates in under five children, mainly serotype 19A.(37,38,41,42,44,45,47,70,71) This increase appeared to be more marked in countries with high antibiotic consumption, which offered a selective ecological advantage for the expansion of this serotype.(40,72) Interestingly, a similar effect has been described lately in countries where PCV-10 had been introduced. In Chile where PCV-10 was introduced in 2011, the Immunization Advisory Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases reported that 100% of serotype 19A pneumococcal meningitis strains in 2014 were resistant to penicillin, and that serotype 19A accounted for a quarter of all IPD cases reported in fully vaccinated children ≤ 2 years old, along with the fact that nearly 25% of pneumococcal non-meningitis infections were resistant to penicillin.(73) In response to these disquieting data, the Chilean Immunization Advisory Committee called for a transition to PCV-13 to manage the 19A serotype resistance outbreak.(73) Likewise, New-Zealand shifted from PCV-10 to PCV-13 in response to the increasing numbers of IPD cases due to this highly resistant and invasive serotype 19A.(74) This is in line with findings by the Brazilian laboratory-based passive surveillance system, which notified a dramatic surge in the resistance of serotype 19A in children under five after PCV-10 introduction in 2010, from 3.2% in 2004 to 31.6 % in 2017 (62). Serotype 19A PNSP

rates increased ten-fold in Brazil among this population, and later serotype 19A was the most multidrug-resistant serotype after the PCV-10 era. (62)

On the other hand, downward resistant serotype 19A trends are observed in countries that introduced PCV-13, as PCV-13 has proved to be effective against this serotype.(8,74–76) France (PCV-13) showed a 30 percent points decrease in serotype 19A PNSP rates in under five children after 90% coverage of PCV-13 vaccination was achieved.(57) Continuous robust surveillance of the evolution of serotype 19A resistance in children under five is therefore necessary in France and other countries to monitor the effective impact of PCV-13 on further decrease of PNSP strains related to serotype 19A.

The perpetual emergence of highly invasive NVT serotypes features a major source of concern after the widespread vaccination with PCVs.(12,14). Upward trends of serogroup 24 resistance were reported by the Belgian (PCV-10 then PCV-13) surveillance study in children aged 0 to 30 months where figures almost doubled in 3 years (from 40% to 76.9%), which is a serious concern as the serotypes part of this serogroup have been proved to be highly invasive. According to the findings of a 2018 meta-analysis, NVT serotypes 24F, 8, 12F, and 33F were at the upper end of the invasiveness spectrum.(14,60) Other highly invasive NVT serotypes were frequently isolated in Belgian children hospitalized with IPD (12F, 19A, 10A and 33F). Serotype 24F was as well prevalent in French children (PCV-13) aged ≤ 2 years along with serotype 15A and 35B, similar to what was reported by the Italian national surveillance system (PCV-13) (serotypes 15A and 24F).(64) In Italy, there was a nearly complete replacement of resistant serotypes after the introduction of PCV-13. (64) In 2008, all penicillin resistant isolates belonged to serotypes PCV-13, while in 2014 resistant strains were mostly NVT serotypes, namely: 15A, 23B and 24F. (64)

In South Korea (PCV-13), the most resistant serotypes in children under 5 years were 11A, 19A, 15A 19F, 23A, 15B, 13 and 6A.(68) In Switzerland (PCV-13), between 2004 and 2014, the four serotypes with the lowest penicillin susceptibility profile were VT serotypes 19A, 19F, and 14.(66) In Mozambique (PCV-10), the most resistant serotypes were primarily PCV-13 serotypes 1, 3, 4, 6B, 14 and 23 F in children under 5 years old.(67) However their specific PNSP rates were not published. If Mozambique had implemented PCV-13 these serotypes might have possibly been eradicated.

Regarding IPD surveillance, there is a need for a thorough and comprehensive description of the surveillance system used to collect data on IPD in future studies according to the WHO IPD surveillance systems classification (Sentinel hospital surveillance for meningitis, expanded sentinel hospital surveillance of all IPD, or population-based surveillance of all IPD) while specifying the methodology of data collection (prospective or retrospective).(77) This will guide future estimations of the relative bias and the reliability of the published data. In the present review, only Israel (PCV-13) and Switzerland (PCV-13) dispose of a population-based surveillance system which links laboratory findings to demographic data, which is regarded as a more robust system. (61,66,77) While laboratory-based surveillances can provide pertinent data on the epidemiological situation of *S.pneumoniae*, it might be affected by under-reporting of IPD cases especially when notification of IPD is not mandatory or limited to certain regions of the country.(78) This was the case in the included studies from Oman (PCV-13), Italy (PCV-13), Morocco (PCV-13 then PCV-10), Mozambique (PCV-10) and Ontario (PCV-13) (Canada)(59,63–65,67). The authors of the Omani surveillance study in fact mentioned IPD under-reporting from hospitals a possible limitation to their study along with the refusal of certain patients to perform lumbar punctures to collect CFS samples. (63)

Under-reporting might also have affected the study from the Italian national laboratory-based surveillance that included data from five Northern Italian regions only, sites that have been consistent in their reporting of IPD cases. (64) Similarly, the reporting of IPD cases to the central laboratory in Casablanca, Morocco, and Ontario, Canada is underperformed as IPD notification is not mandatory.(65)

Another inherent limitation to the laboratory-based surveillance is the discrepancies in the identification and reporting of IPD cases which might result in heterogeneous results adding to the absence of data concerning patients' immunization status and past antibiotics intake.(78)

The IPD case definition, the length of IPD surveillance in relation to the introduction of PCV-10/13, and the number of the reported IPD isolates that underwent penicillin susceptibility testing are important factors that condition the quality of the reported findings. In the included study from Mozambique (PCV-10), the implemented sentinel surveillance only reports cases of pediatric pneumococcal meningitis at two regional referral hospitals.(67) IPD surveillance in Mozambique started only when PCV-10 was introduced; therefore, PNSP rates prior to the introduction of PCV-10 were not available. These factors combined with the limited number of collected isolates may affect the estimation of real PNSP rates .(67) For example, in Morocco (PCV-13 then PCV-10), a regional laboratory-based surveillance is implemented in the city of Casablanca since 1994, the gathered data give insight on the epidemiological impact of PCVs on the decline of PNSP strains in Casablanca, nonetheless, these findings cannot be extrapolated to the whole Moroccan pediatric populations aged under 5 years.(59) The study from South Korea (PCV-13), on the other hand, did not publish any data related to IPD surveillance, which makes the evaluation of the impact of PCVs on penicillin resistance

incomplete.(68) Thereby, it is highly desirable that future studies comprehensively describe the implemented surveillance system and the methodology used in the extraction of data.

The aforementioned limitations in IPD surveillance depict the need of IPD surveillance and antibiotic resistance monitoring strengthening. Key to the improvement of IPD surveillance is to make IPD notification mandatory by law. Additionally, a common electronic database that encompasses clinical data, laboratory findings, immunization status, and demographic information could help inform immunization-related decisions and make official clinical treatment guidelines drafting more efficient, all in consideration of the IPD epidemiological context. Ideally, a population-based IPD surveillance system that pools data from several surveillance sites at the national level could provide with more reliable estimates of the effect of PCVs on the evolution of the resistance of PNSP strains over time. (78–80) Furthermore, conclusions relating to the published data on PNSP rates in children should be drawn with caution given the discrepancies in antimicrobial resistance surveillance guidelines and the lack of globally agreed laboratory standards– currently, different terminologies are used when referring to antibiotic resistance–.

Our findings provide insights into the importance of IPD PNSP surveillance before and after routine immunization with PCV-10/13 to assess pneumococcal conjugate vaccines potential impact on PNSP rates in children under the age of five. The present review has several potential limitations due to the lack of relevant data regarding the determinants of antibiotics resistance. Indeed, while comparing penicillin resistance reported by each surveillance site, we did not found information regarding the level of antibiotic consumption nor the prescription practices in both community and hospital settings, which might affect estimation of the effect of PCV-10/-13 on PNSP rates. In addition, comparing the results of antimicrobial

resistance between countries should be done with caution while taking into consideration the heterogeneity in laboratory methods and guidelines used to evaluate the level of penicillin non-susceptibility in pneumococcal isolates. Moreover, low and middle income (LMIC) countries were underrepresented in this study as the number of published articles from these settings was limited.(81) Of particular note, 50% of the included studies did not publish resistance levels prior to the implementation PCV-10/13 in children aged less than 5 years, which makes the estimation of the effect of PCVs on penicillin resistance more biased. Finally, as all the studies included in this systematic review presented various vaccination schedules and different resistance breakpoints, we were not able to conduct a meta-analysis and pool indicators linked to penicillin resistance.

To our knowledge, this is probably the first systematic review to assess the impact of PCV-10 and PCV-13 on PNSP IPD rates. We included surveillance-based studies that met our pre-defined inclusion criteria, which may have provided a relevant update on the epidemiological evolution of the course of *S. pneumoniae*'s penicillin resistance in children aged under 5 years.

Conclusion:

The efficacy of PCVs currently used in children under 5 years of age is threatened by the emergence of invasive and resistant non-vaccine serotypes worldwide. Further studies on the epidemiological evolution of PNSP strains are much needed in order to assess the benefits of PCVs on the occurrence of penicillin resistance in IPD in children under the age of five.

Conflict of interest:

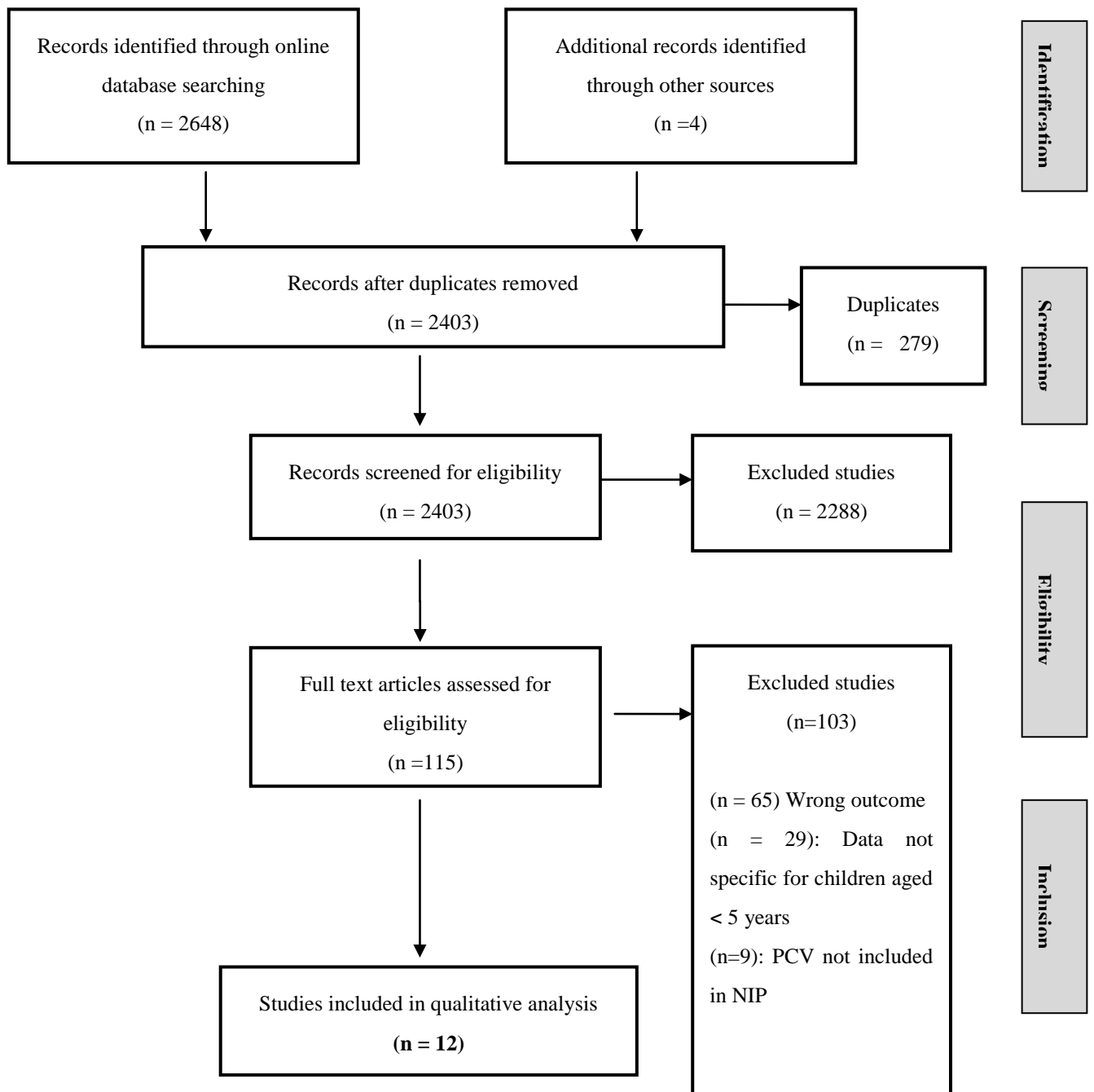
The authors declare that they do not have competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Financial funding:

No financial assistance was received to support this paper.

Author's contributions:

HS designed the study and wrote all the versions of the manuscript. IJ led the study protocol, revised each draft, and approved the final manuscript. MBG did a critical revision of the article and approved the final version of the manuscript. CM revised the final version of the manuscript and approved the final manuscript.



Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis flow diagram. Adapted from Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; the PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.

References:

1. WHO position paper. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: *Wkly Epidemiol Rec.* 2019 Feb;94, 08 (pp. 85–104).
2. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2004 Mar;4(3):144–54.
3. Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, Andersen ES, Kjærgaard RS. A visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(6):854–79.
4. Feldman C, Anderson R. Pneumococcal virulence factors in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 May;26(3):222–31.
5. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *mBio* [Internet]. 2020;11(3). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084962874&doi=10.1128%2fmBio.00937-20&partnerID=40&md5=a592618bbfc1c7ff6a28032f48a2d8de>
6. Paton JC, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectr.* 2019 Mar;7(2).
7. 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 1;6(7):e744–57.
8. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics.* 2020;145(4).
9. Ngocho JS, Magoma B, Olomi GA, Mahande MJ, Msuya SE, Jonge MI de, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease among children under five years of age in Africa: A systematic review. *PLOS ONE.* 2019 Feb 19;14(2):e0212295.
10. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(51):12896–901.
11. Dagan R, Lipsitch M. Changing the Ecology of Pneumococci with Antibiotics and Vaccines. In: *The Pneumococcus* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2021 Feb 12]. p. 281–313. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555816537.ch18>
12. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2017;12(5). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019076429&doi=10.1371%2fjournal.pone.0177113&partnerID=40&md5=a231c15d5e68a92c3d63c32edc12f7ff>
13. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, Clarke C, Hoet B. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Rev Vaccines.* 2018 Jun;17(6):479–93.
14. Balsells E, Dagan R, Yildirim I, Gounder PP, Steens A, Muñoz-Almagro C, et al. The relative invasive

- disease potential of *Streptococcus pneumoniae* among children after PCV introduction: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77(5):368–78.
15. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, Lees JA, du Plessis M, Benisty R, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jul;19(7):759–69.
 16. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):871–99.
 17. Cherazard R, Epstein M, Doan T-L, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther*. 2017;24(3):e361–9.
 18. Cornick JE, Bentley SD. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes Infect*. 2012 Jul;14(7–8):573–83.
 19. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
 20. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 May;16(3):217–25.
 21. Korona-Glowniak I, Zychowski P, Siwiec R, Mazur E, Niedzielska G, Malm A. Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media- high risk of persistent colonization after treatment. *BMC Infect Dis*. 2018 Sep 25;18(1):478.
 22. Rothermel CD. Penicillin and macrolide resistance in pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance affect clinical outcomes? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 May 15;38 Suppl 4:S346-349.
 23. Choi S-H, Chung J-W, Sung H, Kim M-N, Kim S-H, Lee S-O, et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4650–5.
 24. Lynch JP, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: does antimicrobial resistance matter? *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Apr;30(2):210–38.
 25. Klugman KP, Walsh AL, Phiri A, Molyneux EM. Mortality in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jul;27(7):671–2.
 26. Lynch JP, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Dec;26(6):575–616.
 27. Waisbourd-Zinman O, Bilavsky E, Tirosh N, Samra Z, Amir J. Penicillin and ceftriaxone susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from cerebrospinal fluid of children with meningitis hospitalized in a tertiary hospital in Israel. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2010 Apr;12(4):225–8.
 28. Rowland KE, Turnidge JD. The impact of penicillin resistance on the outcome of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in children. *Aust N Z J Med*. 2000 Aug;30(4):441–9.
 29. Furuno JP, Metlay JP, Harnett JP, Wilson J, Langenberg P, McGregor JC, et al. Population antibiotic susceptibility for *Streptococcus pneumoniae* and treatment outcomes in common respiratory tract

- infections. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Jan;15(1):1–9.
30. Yu VL, Chiou CCC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003 Jul 15;37(2):230–7.
 31. Paganini H, Guñazú JR, Hernández C, Lopardo H, Gonzalez F, Berberian G. Comparative analysis of outcome and clinical features in children with pleural empyema caused by penicillin-nonsusceptible and penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2001;5(2):86–8.
 32. Yanagihara K, Otsu Y, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive *Streptococcus pneumoniae* in Japan. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2004 Nov;43(11):1029–33.
 33. WHO | Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2021 May 15]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
 34. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Jun 1;48(11):1596–600.
 35. Al-Waili BR, Al-Thawadi S, Al Hajjar S. Impact of the revised penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* on antimicrobial resistance rates of meningeal and non-meningeal pneumococcal strains. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):111–5.
 36. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 – Recommendations. *Vaccine.* 2012 Jul;30(32):4717–8.
 37. Dortet L, Ploy M-C, Poyart C, Raymond J, ORP Ile de France Ouest. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009 Sep;65(1):49–57.
 38. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Nov 1;15(11):1013–9.
 39. Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect.* 2009 Aug;59(2):75–82.
 40. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Apr;15 Suppl 3:16–20.
 41. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis.* 2007 Nov 1;196(9):1346–54.
 42. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2007

Jun;26(6):461–7.

43. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):244–56.
44. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1988–95.
45. Gertz REJ, Li Z, Pimenta FC, Jackson D, Juni BA, Lynfield R, et al. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis*. 2010 Mar;201(5):770–5.
46. 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 Apr 6;354(14):1455–63.
47. Oftadeh S, Gidding HF, Gilbert GL. Laboratory surveillance of invasive pneumococcal disease in New South Wales, Australia, before and after introduction of 7-valent conjugate vaccine: reduced disease, but not antibiotic resistance rates. *Epidemiol Infect*. 2013 Sep;141(9):1797–806.
48. VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf
49. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1
50. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535.
51. Eresources - IMIST [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://eressources.imist.ma/menu>
52. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
53. Data extraction forms [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: [/data-extraction-forms](#)
54. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
55. Organization W| WH. WHO | Immunization Country Profile [Internet]. World Health Organization; [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=OMN
56. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
57. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-

- valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis.* 2016 Jan;3(1):ofw020.
58. Ho P-L, Law PY-T, Chiu SS. Increase in incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 3 in children eight years after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(2):455–8.
 59. Diawara I, Zerouali K, Katfy K, Zaki B, Belabbes H, Najib J, et al. Invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Casablanca, Morocco. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2015 Nov;40:95–101.
 60. Desmet S, Wouters I, Heirstraeten LV, Beutels P, Van Damme P, Malhotra-Kumar S, et al. In-depth analysis of pneumococcal serotypes in Belgian children (2015–2018): Diversity, invasive disease potential, and antimicrobial susceptibility in carriage and disease. *Vaccine* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85097760128&doi=10.1016%2fj.vaccine.2020.11.044&partnerID=40&md5=ec5d5c61caa70db6ccceae4b6d9b4e9>
 61. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Stein M, Megged O, Bar-Yochai A, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines introduction on antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae meningitis in children aged 5 years or younger, israel, 2004 to 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 2018;23(47). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057214739&doi=10.2807%2f1560-7917.ES.2018.23.47.1800081&partnerID=40&md5=1417dbcff0f08d59fb7136bef9d9661a>
 62. Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MC de C. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PloS One.* 2018;13(11):e0208211.
 63. Al-Jardani A, Al Rashdi A, Al Jaaidi A, Al Bulushi M, Al Mahrouqi S, Al-Abri S, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* from Oman post 13-valent vaccine introduction. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2019 Aug;85:135–40.
 64. Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine.* 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4587–93.
 65. Deng X, Arya G, Memari N, Mackenzie R, MacMullin G, Low DE, et al. Genetic analysis of invasive pneumococcal isolates from children in Ontario, Canada, 2007-2012. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Jun;34(6):594–8.
 66. Hauser C, Kronenberg A, Allemann A, Mühlemann K, Hilty M. Serotype/serogroup-specific antibiotic non-susceptibility of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae*, Switzerland, 2004 to 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2016 May 26;21(21).
 67. Nhantumbo AA, Gudo ES, Caierão J, Munguambe AM, Comé CE, Zimba TF, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute bacterial meningitis in Mozambique: implications for a national immunization strategy. *BMC Microbiol.* 2016 Jun 29;16(1):134.
 68. Park D-C, Kim SH, Yong D, Suh IB, Kim YR, Yi J, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and noninvasive streptococcus pneumoniae isolates in korea between 2014 and 2016. *Ann Lab Med.* 2019;39(6):537–44.

69. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Dec 18;115(51):12896–901.
70. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760–8.
71. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;201(1):32–41.
72. Levy C, Ouldali N, Caeymaex L, Angoulvant F, Varon E, Cohen R. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*. 2019;213:252-253.e3.
73. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. [Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. 2016 Jun;33(3):304–6.
74. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert R-R, Jodar L. Streptococcus pneumoniae serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(10):1007–27.
75. Metcalf BJ, Gertz REJ, Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D, et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Jan;22(1):60.e9-60.e29.
76. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 May 1;62(9):1119–25.
77. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1
78. Deloria Knoll M, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, et al. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE) Project. 2021 Apr 2 [cited 2021 Apr 28]; Available from: <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/105303>
79. Pneumococcal_Vaccine_Market_Study-June2020.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/Pneumococcal_Vaccine_Market_Study-June2020.pdf?ua=1
80. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon 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 Med*. 2013;10(9):e1001517.
81. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2021 May 22]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>

Study	NHIB quality of evidence(182)	Country	Economic Status -World Bank ranking(181)	Study design	Number of isolates	Study time frame	PCV used (year of introduction)	Vaccine Schedule (age in months)	Coverage rate	Surveillance system (date of establishment)
Al jardani et al.(191)	Good	Oman	High	Ambispective	35	2014-2016	PCV-7 (2008) PCV-13 (2012)	3+0 (2,4 & 6)	90%	National laboratory-based IPD surveillance program. (2014)
Ho et al(204)	Fair	Hong Kong, China	High	Retrospective	319	1995-2017	PCV-7 (2009) PCV-10(2010-11) PCV-13 (2011)	3+1 (2,4,6 &12-15)	97%	Territory-wide laboratory-based surveillance for IPD. (NR)
Camilli et al. (194)	Good	Italy	High	Laboratory surveillance study	364	2008-2014	PCV-7 (2006) PCV-13 (2013)	2+1 (3, 5& 11)	87%	National laboratory-based Surveillance System for Invasive Bacterial Diseases (2007)
Nhantumbo et al. (196)	Poor	Mozambique	Low	Laboratory surveillance study	119	2013-2014	PCV-10 (2010)	2+1 (1.5, 3.5 &9)	76%	Regional Sentinel surveillance system for pediatric acute bacterial meningitis (2013)
Hauser et al(197)	Good	Switzerland	High	Prospective surveillance study	657	2004-2014	PCV-7 (2006) PCV-13 (2010)	2+1 (2, 4 &12)	75%	National population-based passive surveillance of IPD(1999)
Diawara et al (128)	Fair	(Casablanca) Morocco	Lower-middle	Laboratory-based surveillance study	136	2007-2014	PCV-13(2010) PCV-10 (2012)	2+1 (2, 4 &12)	94%	Regional laboratory-based surveillance (1994)
Ben-shimol et al (187)	Good	Israel	High	Prospective, study	325	2004-2016	PCV-7 (2009) PCV-13 (2010)	2+1 (2, 4 & 12)	90%	Nationwide, population based and active surveillance (1989)
Desmet et al (199)	Good	Belgium	High	Surveillance study	365	2015-2018	PCV-7 (2007) PCV-13 (2011) PCV-10 (2015)	2+1 (2, 3 &12)	94%	Passive national laboratory-based surveillance network. (NR)
Park et al (200)	Poor	South Korea	High	Prospective study	48	2014-2016	PCV-7 (2003) PCV-13/10 (2014)	3+1 (2, 4, 6 &12-15)	NR	NR
Deng et al (205)	Good	Ontario (Canada)	High	Laboratory-based surveillance stud	341	2007-2012	PCV-7 (2002) PCV-13 (2010)	3+1 (2, 4, 6/12, 12/15/18)	70%	Regional laboratory-based IPD surveillance (2001)
Janoir et al (195)	Fair	France	High	Laboratory surveillance study	790	2008-2014	PCV- 7(2003) PCV- 13(2010)	2+1 (2, 4, & 11)	90%	National laboratory-based surveillance network of IPD (NR)
Cassiolato et al. (193)	Fair	Brazil	Upper-middle	Surveillance study	262	2005-2017	PCV-10 (2010)	2+1 (2,4& 12)	90%	National laboratory-based passive surveillance (1993)

Table 1: Characteristics of included studies in the systematic review assessing the impact of PCVs on Penicillin non-susceptibility in children < 5 years in settings where PCVs are included in the NIP, before and/or after their widespread use. NR= Not reported

al.(191)									
Ho et al(204)	Hong Kong, China	2010-2014 2015-2017	0-59	All	(62.8-13.8)	> 0.06	(10.5-3.4)	>2	
Camilli et al. (194)	Italy	2008-2014	0-48	All	17	> 0.06	21	> 0.06	
Nhatumbo (196)	Mozambique	2013-2014	0-59	All	88.2	> 0.12			
Hauser et al(197)	Switzerland	2004-2014	0-59	All	17.4	> 0.06	1.5	>2	
Diawara et al (128)	(Casablanca) Morocco	2007-2010 2011-2014	0-24 24-59	All	(50.6-21.9) (41.7-30.8)	> 0.06	-	-	
Ben-shimol et al (187)	Israel	2004-2005 2015-2016	0-59	All NVT	(40.5-9.6) (33.3-10.4)	> 0.06	-	-	
Desmet et al (199)	Belgium	2015-2016 2017-2018	0-30	All	(11.8 -20.4)	> 0.064	-	-	
				19A	23.5				
				24B	40				
				24A	76.9				
Park et al (200)	South Korea	2014-2016	0-59	All	31.3	> 0.06	-	-	
Deng et al (205)	Ontario (Canada)	2007-2012	0-59	All	-	-	8.5	>2	
Janoir et al (195)	France	2008-2009 2011- 2012	0-23	All	-	-	(35.5-23.9)		
				19A			(70.8-40.5)	>2	
				15			(100-79)		
				35B			(100-50)		
				24F			(28-23)		
Cassiolato et al. (193)	Brazil	2005-2009 2016-2017	0-59	19A	-	-	(3.2-31.6)	>2	

Table 2: PNSP rates in children < 5 vaccinated with PCV10 or/and PCV-13 diagnosed with laboratory confirmed IPD according to CLSI meningitis and non-meningitis breakpoints in countries where PCVs were implemented prior and after their introduction in the NIP of the respective country.

I. ELIGIBILITY FORM

1. Does the title tackle the effect of PCV on IPD (Invasive pneumococcal Disease) and /or antibiotic resistance in children under the age of five? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
2. Does the article focus only on carriage of pneumococcal serotypes? **YES** **NO** (If **YES** exclude)
3. Does the study assess indirect effects of PCV on children only? **YES** **NO** (If **YES** exclude)
4. Is an IPD case clearly defined according to the WHO definition? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
5. Are the inclusion exclusion criteria mentioned? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
6. PICO: is the population specified? Does it include our targeted age? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
7. Are studies that include both adults and children stratifying their results by age? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
8. Does the study report results only in children with co-morbidities? **YES** **NO** (If **YES** exclude)
9. Is the type of study included and specifically mentioned (prospective, retrospective, RCT..? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
10. Are PCV included in the national or regional immunization vaccination schedule? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
11. Is the PCV schedule described? **YES** **NO** (If **NO** check WHO vaccine monitoring database)
12. Is the coverage rate of PCV greater than 60% in the studied country? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
13. Is the PCV included in the national immunization schedule, a different vaccine from PCV-10 and PCV-13? **YES** **NO** (If **YES** exclude)
14. Is the study period and study placement mentioned? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
15. Are the pre-PCV and post PCV periods defined? **YES** **NO** (If **NO** exclude)
16. Are the microbiological methods explained and the MIC values are mentioned for the studied antibiotics? **YES** **NO** **NA** (If **NO** exclude)
17. Exclude studies displaying transitioning data ? 2010-2011 post implementation of PCV13?

Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group

Criteria	YES	NO	Other (CD, NR, NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?			
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?			
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?			
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?			
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?			
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?			
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?			
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?			
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?			
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?			
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?			
Quality Rating (Good, Fair, or Poor)			

*CD, cannot determine; NA, not applicable; NR, not reported

RESUME

Titre : Impact de la vaccination anti-pneumocoque sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque et sur l'antibiorésistance chez les enfants âgés de moins de cinq ans.

Auteur : HIBA SABBAR

Rapporteur : Professeur IMANE JROUNDI

Mots clés : *Streptococcus pneumoniae*, pneumocoque, vaccin anti-pneumocoque, VCP-10, VCP-13, Infections invasives à pneumocoque, antibiorésistance, enfants.

Les vaccins conjugués au pneumocoque (VCP) ont été développés pour prévenir les infections invasives graves à pneumocoque (IIP) telles que les méningites, pneumonies et septicémies pouvant engendrer le pronostic vital des enfants moins de cinq ans. Le VCP sept valent a été commercialisé pour la première fois aux États-Unis au début des années 2000. Ce vaccin a été efficace contre les sérotypes les plus prévalents chez les enfants de moins de 5ans, en revanche suite à l'augmentation de l'incidence des cas d'IIP liés à des sérotypes non inclus dans ce vaccin, deux vaccins à valence plus élevée ont été introduits à savoir le VCP-13 valent et VCP-10 valent. Malgré l'effet bénéfique de ces deux vaccins sur le déclin des cas d'IIP chez les enfants de moins de cinq ans, une ascension de cas d'IIP imputables à des sérotypes non-vaccinaux a été notifiée à l'échelle mondiale. Ce changement dans l'épidémiologie de *S.pneumoniae* a été décrit comme « le phénomène de remplacement des sérotypes *S.pneumoniae* » où les souches normalement présentes dans l'environnement soient remplacées par d'autres auparavant non prévalentes qui sont d'une virulence plus remarquable. Ce phénomène a été en partie lié à l'effet sélectif des vaccins VCP et de la consommation d'antimicrobiens sur l'écosystème des souches *S.pneumoniae*. Afin d'évaluer l'effet du VCP-13 et VCP-10 sur l'incidence des IIP et sur l'antibiorésistance chez les enfants de moins de cinq ans, dix ans après leur première introduction dans les schémas vaccinaux mondialement, nous avons entrepris une revue systématique suivant la méthode PRISMA et une analyse qualitative des études suivant NHLBI. Les résultats ont démontré une évolution divergente de l'épidémiologie du pneumocoque selon le contexte vaccinal et le système de surveillance épidémiologique mis en place. L'accroissement de cas d'IIP imputables à des sortypes non vaccinaux plus virulents et résistants davantage à la pénicilline appelle à une mobilisation rapide d'une surveillance plus robuste de l'évolution épidémiologique des sérotypes *S.pneumoniae* dans les communautés ainsi qu'un suivi plus étroit du taux de la résistance au pneumocoque afin de guider les décisions en matière de santé publique locale.

ABSTRACT

Title: Impact of Pneumococcal Vaccination on Incidence of Invasive Pneumococcal disease and Antimicrobial Resistance in Children Under Five Years of Age.

Author: HIBA SABBAR

Supervisor: Professor IMANE JROUNDI

Keywords: Streptococcus pneumoniae, pneumococcus, pneumococcal vaccine, VCP-10, VCP-13, Invasive pneumococcal infections, antibiotic resistance, children.

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) have been developed to prevent serious invasive pneumococcal disease such as meningitis, pneumonia and septicemia which can be life-threatening in children under five. PCV-7 was first introduced in the United States in the early 2000s. This vaccine was effective against the most prevalent serotypes in children under five at that time, however due to the increase in incidence of IPD cases linked to non-PCV-7 serotypes, two higher valent vaccines have been developed namely PCV-13 and PCV-10. Despite the beneficial effect of these two vaccines on the decline of IPD cases in children under five, an outbreak of IPD cases linked to non-vaccine serotypes (NVT) has been reported worldwide. This change in the epidemiology of *S. pneumoniae* has been described as "the phenomenon of serotype replacement" where normally prevalent strains are replaced by previously non-prevalent and more virulent strains. This has in part been linked to the selective effect of PCV vaccines and the high consumption of antibiotics on pneumococcal strains.

In order to assess the effect of PCV-13 and PCV-10 on the incidence of IPD and on antimicrobial resistance in children under five; ten years after their first introduction in vaccine schedules worldwide, we conducted a systematic review according to the PRISMA guidelines where only relevant studies were retained after a qualitative assessment of the published data following NHLBI quality control protocol. The results show a divergent evolution of the epidemiology of pneumococcus depending on the vaccine schedule and the established surveillance system.

The increase in IPD cases linked to non-vaccine serotypes that are more virulent and more resistant to penicillin, calls for a rapid mobilization of a robust surveillance of the epidemiological evolution of pneumococcal serotypes in the communities as well as a closer monitoring of the rate of pneumococcal resistance to guide public health decisions.

نبذة مختصرة

العنوان: تأثير التطعيم بالمكورات الرئوية على حدوث عدوى المكورات الرئوية الغازية ومقاومة مضادات الميكروبات لدى الأطفال دون سن الخامسة

المؤلف: هيبه الصبار

المشرف: البروفيسور جروندي ايمان

الكلمات المفتاحية: التهابات PCV-13 ، PCV-10: العقدية الرئوية ، المكورات الرئوية ، لقاح المكورات الرئوية ، المكورات الرئوية الغازية ، مقاومة المضادات الحيوية ، الأطفال

طورت اللقاحات المكورات الرئوية للحماية من الاشكال الخطيرة من عدوى المكورات الرئوية الغازية التي تتشكل في التهاب السحابا و الالتهابات الرئوية و تسمم الدموي لدى الاطفال الأطفال دون سن الخامسة. تم التسويق للقاح السبعة التكافؤ عام 2000. كان هذا اللقاح فعالاً ضد الأنماط المصلية الأكثر انتشاراً لدى الأطفال دون سن لأول مرة في الولايات المتحدة الخامسة في ذلك الوقت ، ولكن بسبب الزيادة في حدوث حالات عدوى المكورات الرئوية الغازية المرتبطة بالأنماط المصلية غير الموجودة في هذا اللقاح تم تطوير لقاحين بحماية موسعة ضد انماط جديدة لدى الأطفال دون سن الخامسة اللقاح 13 التكافؤ و 10 التكافؤ. و رغم فعاليتها فبتخفيض اعداد الجدد المصابين بعدوى المكورات الرئوية الغازية إلا انه تم الإبلاغ عن نقشي حالات حرجة من المكورات الرئوية الغازية المرتبطة بالأنماط المصلية غير الموجودة في هذا اللقاحين في جميع أنحاء العالم. تم وصف هذا التغيير في وبائيات العقدية الرئوية بأنه "ظاهرة استبدال الأنماط المصلية للعقدية الرئوية" حيث يتم استبدال السلالات السائدة في البيئة بسلالات غير منتشرة سابقاً والتي تكون أكثر ضراوة. وقد العقدية للمفاوية لمضادات الميكروبات لدى الأطفال دون تم ربط هذه الظاهرة جزئياً بالتأثير الانتقائي للقاحات و بمقاومة سن الخامسة. من أجل فهم تأثير اللقاح 13 التكافؤ و 10 التكافؤ على حدوث حالات عدوى المكورات الرئوية الغازية و على مقاومة مضادات الميكروبات لدى الأطفال دون سن الخامسة عشر سنوات بعد إدخالهم لأول مرة في جداول اللقاحات في جميع أنحاء العالم ، أجرينا مراجعة منهجية وفقاً لطريقة بريزما حيث تم الاحتفاظ بالدراسات ذات الصلة بعد التقييم النوعي للبيانات المنشورة. أظهرت النتائج تطوراً متبايناً لوبائيات المكورات الرئوية اعتماداً على محيط اللقاح ونظام المراقبة الوبائي المطبق. أثبتت هذه الدراسات انه تستدعي الزيادة في حالات عدوى المكورات الرئوية الغازية الى مراقبة أكثر حزمة و فعالة للتطور الوبائي للأنماط المصلية العقدية الرئوية في المجتمعات بالإضافة إلى مراقبة أوثق لمعدل عدوى المكورات الرئوية غير . مقاومة المكورات الرئوية لتوجيه قرارات الصحة العامة المحلية التي تُعزى إلى أنواع الموجودة في اللقاح 13 التكافؤ و 10 التكافؤ و التي تعتبر أكثر ضراوة والأكثر مقاومة للبنسلين



Références:



1. WHO position paper. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: *Wkly Epidemiol Rec.* 2019 Feb;94, 08 (pp. 85–104).
2. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A Brief History of the Pneumococcus in Biomedical Research: A Panoply of Scientific Discovery. *Clin Infect Dis.* 1993 Nov 1;17(5):913–24.
3. Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, editors. *Pneumococcal vaccines: the impact of conjugate vaccine.* Washington, DC: ASM Press; 2008. 449 p.
4. Austrian R. Pneumococcus: The First One Hundred Years [with Discussion]. *Rev Infect Dis.* 1981;3(2):183–9.
5. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: A United States perspective. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):525–52.
6. Eriksen KR. Studies on induced resistance to penicillin in a pneumococcus type I. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1945;22(4):398–405.
7. Austrian R. The Jeremiah Metzger Lecture: Of gold and pneumococci: a history of pneumococcal vaccines in South Africa. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1978;89:141–61.
8. Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal vaccines: history, current status, and future directions. *Am J Med.* 1999 Jul 26;107(1):69–76.
9. Tillett WS, Cambier MJ, McCormack JE. The Treatment of Lobar Pneumonia and Pneumococcal Empyema with Penicillin. *Bull N Y Acad Med.* 1944 Mar;20(3):142–78.
10. Austrian R. Pneumococcal Bacteremia with Especial Reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med.* 1964 May 1;60(5):759.
11. Kislak JW, Razavi LM, Daly AK, Finland M. Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. *Am J Med Sci.* 1965 Sep;250(3):261–8.
12. Engholm DH, Kilian M, Goodsell DS, Andersen ES, Kjærgaard RS. A visual review of the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(6):854–79.
13. Paton JC, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2019;7(2). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064827674&doi=10.1128%2fmicrobiolspec.GPP3-0019-2018&partnerID=40&md5=1b0c6d775e3ad8f6c201f031c0b02c92>
14. Dagan R, Klugman KP. Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2008 Dec;8(12):785–95.
15. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2009 Jun 1;48(11):1596–600.
16. Cherazard R, Epstein M, Doan T-L, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017 May;24(3):e361–9.
17. Cornick JE, Bentley SD. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes Infect.* 2012 Jul;14(7–8):573–83.

18. Smith AM, Klugman KP. Alterations in PBP 1A Essential for High-Level Penicillin Resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Jun;42(6):1329–33.
19. Bogaert D, De Groot R, Hermans PWM. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2004 Mar;4(3):144–54.
20. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001 Feb 8;344(6):403–9.
21. Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, Brouwer C, Kiezebrink H, Bruin J, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jun 28;361(9376):2189–95.
22. Dagan R, Lipsitch M. Changing the Ecology of Pneumococci with Antibiotics and Vaccines. In: *The Pneumococcus* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 [cited 2021 Feb 12]. p. 281–313. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1128/9781555816537.ch18>
23. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1
24. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_01_Overview_French_R1.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 14]. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_01_Overview_French_R1.pdf?ua=1
25. Pneumococcal_Vaccine_Market_Study-June2020.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 23]. Available from: https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/Pneumococcal_Vaccine_Market_Study-June2020.pdf?ua=1
26. Pneumococcal-conjugate-vaccine-supply-update-July2020.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 31]. Available from: <https://www.unicef.org/supply/media/4636/file/Pneumococcal-conjugate-vaccine-supply-update-July2020.pdf>
27. O'Brien KL, 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. *The Lancet*. 2009 Sep;374(9693):893–902.
28. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
29. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis*. 2010 Mar 1;14(3):e197–209.
30. Dias R, Caniça M. Invasive pneumococcal disease in Portugal prior to and after the introduction of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007 Oct;51(1):35–42.
31. Bernaola Iturbe E, Aristegui Fernández J de, Herranz Aguirre M, García Calvo C, Fernández Pérez C, Grupo de Estudio de Enfermedad Invasora Neumocócica en el País Vasco-Navarra. [Study of the incidence of invasive pneumococcal disease in neonates and children aged less than 5 years in the Basque

- country and Navarre (Spain)]. *An Esp Pediatr*. 2002 Oct;57(4):301–9.
32. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MPE, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(10):760–8.
 33. Harboe ZB, Valentiner-Branth P, Benfield TL, Christensen JJ, Andersen PH, Howitz M, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine*. 2010 Mar 19;28(14):2642–7.
 34. Vestrheim DF, Høiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on carriage among children in Norway. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Mar;17(3):325–34.
 35. Hanquet G, Lernout T, Vergison A, Verhaegen J, Kissling E, Tuerlinckx D, et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges. *Vaccine*. 2011 Apr 5;29(16):2856–64.
 36. Vergison A, Tuerlinckx D, Verhaegen J, Malfroot A, Belgian Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Epidemiologic features of invasive pneumococcal disease in Belgian children: passive surveillance is not enough. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):e801-809.
 37. Myint TTH, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Attal S, Menegas D, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: A literature review. *Adv Ther*. 2013;30(2):127–51.
 38. [RegionalActionPlanforImprovingDecisionMaking_UpdatedDec2009.pdf](https://www.who.int/immunization/sage/RegionalActionPlanforImprovingDecisionMaking_UpdatedDec2009.pdf) [Internet]. [cited 2021 Mar 27]. Available from: https://www.who.int/immunization/sage/RegionalActionPlanforImprovingDecisionMaking_UpdatedDec2009.pdf
 39. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *The Lancet*. 2005 Mar;365(9465):1147–52.
 40. Roca A, Sigauque B, Quintó L, Mandomando I, Vallès X, Espasa M, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006 Sep;11(9):1422–31.
 41. Karstaedt AS, Khoosal M, Crewe-Brown HH. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 May;19(5):454–7.
 42. Hammitt LL, Etyang AO, Morpeth SC, Ojal J, Mutuku A, Mturi N, et al. Effect of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease and nasopharyngeal carriage in Kenya: a longitudinal surveillance study. *The Lancet*. 2019 May 25;393(10186):2146–54.
 43. Ngocho JS, Magoma B, Olomi GA, Mahande MJ, Msuya SE, Jonge MI de, et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease among children under five years of age in Africa: A systematic review. *PLOS ONE*. 2019 Feb 19;14(2):e0212295.
 44. Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jimenez E, Jimenez AL, Ramcharran D, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012 Mar 16;30(13):2342–8.
 45. Benavides JA, Ovalle OO, Salvador GR, Gray S, Isaacman D, Rodgers GL. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia.

- Vaccine. 2012 Aug 31;30(40):5886–92.
46. Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, Pessoa V, Brandileone MCC, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012 Feb 27;30(10):1901–9.
 47. Invasive Pneumococcal Disease in Children 5 Years After Conjugate Vaccine Introduction --- Eight States, 1998--2005 [Internet]. [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5706a2.htm>
 48. Lin T-Y, Shah NK, Brooks D, Garcia CS. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine*. 2010 Nov 10;28(48):7589–605.
 49. Shah A, Nisarga R, Kumar R, Hubler R, Herrera G, Kilgore P. Establishment of population-based surveillance for invasive pneumococcal disease in Bangalore, India. *Indian J Med Sci*. 2009;63(11):498.
 50. Prospective multicentre hospital surveillance of *Streptococcus pneumoniae* disease in India. Invasive Bacterial Infection Surveillance (IBIS) Group, International Clinical Epidemiology Network (INCLIN). *Lancet Lond Engl*. 1999 Apr 10;353(9160):1216–21.
 51. Arifeen SE, Saha SK, Rahman S, Rahman KM, Rahman SM, Bari S, et al. Invasive pneumococcal disease among children in rural Bangladesh: Results from a population-based surveillance. *Clin Infect Dis*. 2009;48(SUPPL. 2):S103–13.
 52. Anh DD, Kilgore PE, Slack MPE, Nyambat B, Tho LH, Yoshida LM, et al. Surveillance of pneumococcal-associated disease among hospitalized children in Khanh Hoa Province, Vietnam. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Mar 1;48 Suppl 2:S57-64.
 53. Differences in the epidemiology of invasive pneumococcal disease, metropolitan NSW, 1997-2001 | PHRP [Internet]. <https://www.phrp.com.au/>. 2003 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.phrp.com.au/issues/volume-14-issue-4-5/differences-in-the-epidemiology-of-invasive-pneumococcal-disease-metropolitan-nsw-1997-2001/>
 54. Pinkbook | Pneumococcal | Epidemiology of Vaccine Preventable Diseases | CDC [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>
 55. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010 Jan 1;201(1):32–41.
 56. Bettinger JA, Scheifele DW, Kellner JD, Halperin SA, Vaudry W, Law B, et al. The effect of routine vaccination on invasive pneumococcal infections in Canadian children, Immunization Monitoring Program, Active 2000-2007. *Vaccine*. 2010 Feb 25;28(9):2130–6.
 57. Casado-Flores J, Rodrigo C, Arístegui J, Martínón JM, Fenoll A, Mendez C. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov;27(11):1020–2.
 58. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine*. 2009 Jun 24;27(31):4136–41.
 59. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM, Schaffner W, Craig AS, Lynfield R, et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: a matched case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2006 Oct 28;368(9546):1495–502.

60. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):501–8.
61. Black SB, Shinefield HR, Hansen J, Elvin L, Laufer D, Malinoski F. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Dec;20(12):1105–7.
62. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187–95.
63. 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 of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Sep;21(9):810–5.
64. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012 – Recommendations. *Vaccine*. 2012 Jul;30(32):4717–8.
65. Schönberger K, Kirchgässner K, Riedel C, von Kries R. Effectiveness of 2+1 PCV7 vaccination schedules in children under 2 years: a meta-analysis of impact studies. *Vaccine*. 2013 Dec 5;31(50):5948–52.
66. Cohen R, Levy C, de La Rocque F, Gelbert N, Wollner A, Fritzell B, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and of reduction of antibiotic use on nasopharyngeal carriage of nonsusceptible pneumococci in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Nov;25(11):1001–7.
67. Grivea IN, Panagiotou M, Tsantouli AG, Syrogiannopoulos GA. Impact of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* among day-care center attendees in central Greece. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jun;27(6):519–25.
68. Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG, Macdonald J, Church DL, Tyrrell GJ. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with *streptococcus pneumoniae* in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jun;27(6):526–32.
69. Moore MR, Hyde TB, Hennessy TW, Parks DJ, Reasonover AL, Harker-Jones M, et al. Impact of a conjugate vaccine on community-wide carriage of nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Alaska. *J Infect Dis*. 2004 Dec 1;190(11):2031–8.
70. Pelton SI, Loughlin AM, Marchant CD. Seven valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in two Boston communities: changes in serotypes and antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* isolates. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Nov;23(11):1015–22.
71. 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 May 1;348(18):1737–46.
72. Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Tan TQ, et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2004 Mar;113(3 Pt 1):443–9.
73. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005 Sep 16;54(36):893–7.
74. Obaro SK, Adegbola R, Banya W, Greenwood B. Carriage of pneumococci after pneumococcal

- vaccination. *The Lancet*. 1996;348(9022):271–2.
75. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 Aug 2;362(9381):355–61.
 76. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004. *J Infect Dis*. 2007 Nov 1;196(9):1346–54.
 77. Messina AF, Katz-Gaynor K, Barton T, Ahmad N, Ghaffar F, Rasko D, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Jun;26(6):461–7.
 78. Wenger JD, Zulz T, Bruden D, Singleton R, Bruce MG, Bulkow L, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Mar;29(3):251–6.
 79. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):244–56.
 80. Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, Kaplan SL, Mason EO, U.S. Pediatric Multicenter Pneumococcal Surveillance Group. *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Apr;25(4):301–5.
 81. Pai R, Moore MR, Pilishvili T, Gertz RE, Whitney CG, Beall B, et al. Postvaccine genetic structure of *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A from children in the United States. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1988–95.
 82. Gertz REJ, Li Z, Pimenta FC, Jackson D, Juni BA, Lynfield R, et al. Increased penicillin nonsusceptibility of nonvaccine-serotype invasive pneumococci other than serotypes 19A and 6A in post-7-valent conjugate vaccine era. *J Infect Dis*. 2010 Mar;201(5):770–5.
 83. Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Pelton SI, et al. Continued Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Carriage in Young Children. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):e1-11.
 84. Tyrrell GJ, Lovgren M, Chui N, Minion J, Garg S, Kellner JD, et al. Serotypes and antimicrobial susceptibilities of invasive *Streptococcus pneumoniae* pre- and post-seven valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in Alberta, Canada, 2000-2006. *Vaccine*. 2009 Jun 2;27(27):3553–60.
 85. Navarro Torné A, Dias JG, Quinten C, Hrubá F, Busana MC, Lopalco PL, et al. European enhanced surveillance of invasive pneumococcal disease in 2010: data from 26 European countries in the post-heptavalent conjugate vaccine era. *Vaccine*. 2014 Jun 17;32(29):3644–50.
 86. Janoir C, Cohen R, Levy C, Bingen E, Lepoutre A, Gutmann L, et al. Clonal expansion of the macrolide resistant ST386 within pneumococcal serotype 6C in France. *PloS One*. 2014;9(3):e90935.
 87. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine*. 2015 Jan 3;33(2):359–66.

88. Dortet L, Ploy M-C, Poyart C, Raymond J, ORP Ile de France Ouest. Emergence of *Streptococcus pneumoniae* of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Sep;65(1):49–57.
89. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Nov 1;15(11):1013–9.
90. Muñoz-Almagro C, Esteva C, de Sevilla MF, Selva L, Gene A, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by multidrug-resistant serotype 19A among children in Barcelona. *J Infect*. 2009 Aug;59(2):75–82.
91. Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and Impact on Nasopharyngeal Carriage of a Nonavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *J Infect Dis*. 1999 Oct 1;180(4):1171–6.
92. Gabarrot GG, Vega ML, Giffoni GP, Hernández S, Cardinal P, Félix V, et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccination in Uruguay, a Middle-Income Country. *PLOS ONE*. 2014 Nov 6;9(11):e112337.
93. Echaniz-Aviles G, Soto-Nogueron A, Miranda-Novales G, Carnalla-Barajas MN, Velazquez-Meza ME, Solórzano-Santos F, et al. *Streptococcus pneumoniae* Serotypes Identified in Mexican Children with Invasive Disease Before and After the Introduction of PCV7 (1993-2012). *Arch Med Res*. 2015 Feb;46(2):149–53.
94. Luna-Muschi A, Castillo-Tokumori F, Deza MP, Mercado EH, Egoavil M, Sedano K, et al. Invasive pneumococcal disease in hospitalised children from Lima, Peru before and after introduction of the 7-valent conjugated vaccine. *Epidemiol Infect*. 2019 Jan;147:e91.
95. Sakata H, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H. Serotype replacement of *Streptococcus pneumoniae* due to seven-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japan. *Pediatr Int*. 2018;60(1):52–6.
96. Hanna JN, Humphreys JL, Murphy DM. Invasive pneumococcal disease in Indigenous people in north Queensland: an update, 2005-2007. *Med J Aust*. 2008 Jul 7;189(1):43–6.
97. Lehmann D, Willis J, Moore HC, Giele C, Murphy D, Keil AD, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in aboriginal and non-aboriginal western Australians from 1997 through 2007 and emergence of nonvaccine serotypes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010 Jun 1;50(11):1477–86.
98. Klugman KP. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines and their effect on carriage and antimicrobial resistance. *Lancet Infect Dis*. 2001 Sep 1;1(2):85–91.
99. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, Bronsdon M, Weatherholtz R, Reid R, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis*. 2007 Oct 15;196(8):1211–20.
100. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon 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 Med*. 2013;10(9):e1001517.
101. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, et al. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine*. 2010 Aug;28(37):6114–21.

102. B D, P B, H C-D, P T, P D, C P. Trends in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among children attending daycare centers in southeastern France from 1999 to 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Nov 1;27(11):1033–5.
103. Sá-Leão R, Nunes S, Brito-Avô A, Frazão N, Simões AS, Crisóstomo MI, et al. Changes in pneumococcal serotypes and antibiotypes carried by vaccinated and unvaccinated day-care centre attendees in Portugal, a country with widespread use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Nov;15(11):1002–7.
104. Ghaffar F, Barton T, Lozano J, Muniz LS, Hicks P, Gan V, et al. Effect of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in the first 2 years of life. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Oct 1;39(7):930–8.
105. Dagan R, Barkai G, Givon-Lavi N, Sharf AZ, Vardy D, Cohen T, et al. Seasonality of antibiotic-resistant streptococcus pneumoniae that causes acute otitis media: a clue for an antibiotic-restriction policy? *J Infect Dis*. 2008 Apr 15;197(8):1094–102.
106. Bédos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Régnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Jan;22(1):63–72.
107. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Mar 1;38(5):632–9.
108. Finkelstein JA, Stille C, Nordin J, Davis R, Raebel MA, Roblin D, et al. Reduction in antibiotic use among US children, 1996-2000. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):620–7.
109. Vaz LE, Kleinman KP, Raebel MA, Nordin JD, Lakoma MD, Dutta-Linn MM, et al. Recent trends in outpatient antibiotic use in children. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):375–85.
110. 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 Med*. 2010 Oct 5;7(10):e1000348.
111. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Lexau C, Reingold A, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1917–24.
112. Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, Kobayashi R, Iwata S, Sunakawa K. Antibiotic susceptibility in relation to penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1488–94.
113. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, Giménez MJ, Aragonese-Fenoll L, Hanquet G, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol*. 2009 Apr;47(4):1012–20.
114. 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 Apr 6;354(14):1455–63.
115. Oftadeh S, Gidding HF, Gilbert GL. Laboratory surveillance of invasive pneumococcal disease in New South Wales, Australia, before and after introduction of 7-valent conjugate vaccine: reduced disease, but

- not antibiotic resistance rates. *Epidemiol Infect.* 2013 Sep;141(9):1797–806.
116. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis.* 2003 May 1;187(9):1424–32.
 117. A S, K S, B O-L, B C, A S, G K, et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* [Internet]. 2004 Jan 3 [cited 2021 Mar 31];189(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976594/>
 118. Jefferies JMC, Smith A, Clarke SC, Dowson C, Mitchell TJ. Genetic analysis of diverse disease-causing pneumococci indicates high levels of diversity within serotypes and capsule switching. *J Clin Microbiol.* 2004 Dec;42(12):5681–8.
 119. 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 1;6(7):e744–57.
 120. VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: https://view-hub.org/sites/default/files/2020-08/VIEW-hub_Report_Jun2020_1.pdf
 121. Rinta-Kokko H, Palmu AA, Auranen K, Nuorti JP, Toropainen M, Siira L, et al. Long-term impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease among children in Finland. *Vaccine.* 2018;36(15):1934–40.
 122. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, Nieminen H, Ruokokoski E, Siira L, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *The Lancet.* 2013 Jan 19;381(9862):214–22.
 123. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Pekka NJ, Jokinen J. Impact of National Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program on Reducing Antimicrobial Use and Tympanostomy Tube Placements in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(1):97–102.
 124. Palmu AA, Rinta-Kokko H, Nohynek H, Nuorti JP. Indirect Impact of Ten-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Program on Reducing Antimicrobial Use and Tympanostomy Tube Placements in Finland. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;862–6.
 125. Cohen O. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Product Assessment. :162.
 126. Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics.* 2020;145(4).
 127. Plosker GL. 10-Valent pneumococcal non-typeable *haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine: a review in infants and children. *Paediatr Drugs.* 2014 Oct;16(5):425–44.
 128. Diawara I, Zerouali K, Katfy K, Zaki B, Belabbes H, Najib J, et al. Invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Casablanca, Morocco. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2015 Nov;40:95–101.
 129. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine.* 2015 May 28;33(23):2684–9.
 130. Domingues CMAS, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de

- Oliveira LH, et al. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2014 Jun;2(6):464–71.
131. Peckeu L, van der Ende A, de Melker HE, Sanders EAM, Knol MJ. Impact and effectiveness of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease among children under 5 years of age in the Netherlands. *Vaccine*. 2021 Jan 8;39(2):431–7.
132. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, Browall S, Nannapaneni P, Sjöström K, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1208–18.
133. Hjálmsdóttir MÁ, Haraldsson G, Quirk SJ, Haraldsson Á, Erlendsdóttir H, Kristinsson KG. Reduction of antimicrobial resistant pneumococci seven years after introduction of pneumococcal vaccine in Iceland. *PLoS ONE* [Internet]. 2020;15(3). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85081889216&doi=10.1371%2fjournal.pone.0230332&partnerID=40&md5=d945c0478048c7818293f2641a093a85>
134. Nhandumbo AA, Weldegebriel G, Katsande R, de Gouveia L, Comé CE, Cuco AZ, et al. Surveillance of impact of PCV-10 vaccine on pneumococcal meningitis in Mozambique, 2013 – 2015. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2021 Apr 6];12(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5467806/>
135. Mackenzie GA, Hill PC, Jeffries DJ, Hossain I, Uchendu U, Ameh D, et al. Effect of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in The Gambia: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):703–11.
136. Tempia S, Wolter N, Cohen C, Walaza S, von Mollendorf C, Cohen AL, et al. Assessing the impact of pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease using polymerase chain reaction-based surveillance: an experience from South Africa. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 26;15:450.
137. Izurieta P, Bahety P, Adegbola R, Clarke C, Hoet B. Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Jun;17(6):479–93.
138. Balsells E, Guillot L, Nair H, Kyaw MH. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2017;12(5). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85019076429&doi=10.1371%2fjournal.pone.0177113&partnerID=40&md5=a231c15d5e68a92c3d63c32edc12f7ff>
139. Balsells E, Dagan R, Yildirim I, Gounder PP, Steens A, Muñoz-Almagro C, et al. The relative invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* among children after PCV introduction: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77(5):368–78.
140. Jódar L, Butler J, Carlone G, Dagan R, Goldblatt D, Käyhty H, et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine*. 2003 Jul 4;21(23):3265–72.
141. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène J-P, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-76.
142. Lee LH, Frasch CE, Falk LA, Klein DL, Deal CD. Correlates of immunity for pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2003 May 16;21(17–18):2190–6.

143. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.
144. Bernal N, Szenborn L, Edison A, Hernandez M, Pejcz J, Majda-Stanislawski E, et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jan;30(1):69-72.
145. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1780-9.
146. Richter L, Schmid D, Kanitz EE, Zwazl I, Pöllabauer E, Jasinska J, et al. Invasive pneumococcal diseases in children and adults before and after introduction of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the Austrian national immunization program. *PLOS ONE*. 2019 Jan 10;14(1):e0210081.
147. Andrews N, Kent A, Amin-Chowdhury Z, Sheppard C, Fry N, Ramsay M, et al. Effectiveness of the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccines in England: The indirect cohort design, 2006-2018. *Vaccine*. 2019 Jul 26;37(32):4491-8.
148. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014 Sep;14(9):839-46.
149. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):535-43.
150. Demczuk WHB, Martin I, Griffith A, Lefebvre B, McGeer A, Lovgren M, et al. Serotype distribution of invasive Streptococcus pneumoniae in Canada after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010-2012. *Can J Microbiol*. 2013 Dec;59(12):778-88.
151. Dagan R, Patterson S, Juergens C, Greenberg D, Givon-Lavi N, Porat N, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Oct;57(7):952-62.
152. Antachopoulos C, Tsolia MN, Tzanakaki G, Xirogianni A, Dedousi O, Markou G, et al. Parapneumonic pleural effusions caused by Streptococcus pneumoniae serotype 3 in children immunized with 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jan;33(1):81-3.
153. Madhi F, Godot C, Bidet P, Bahaud M, Epaud R, Cohen R. Serotype 3 pneumococcal pleural empyema in an immunocompetent child after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 May;33(5):545-6.
154. Angoulvant F, Levy C, Grimprel E, Varon E, Lorrrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Apr;58(7):918-24.
155. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal Meningitis Vaccine Breakthroughs and Failures After Routine 7-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination in Children in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Oct;34(10):e260-263.

156. Moraga-Llop F, Garcia-Garcia J-J, Díaz-Conradi A, Ciruela P, Martínez-Osorio J, González-Peris S, et al. Vaccine Failures in Patients Properly Vaccinated with 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Catalonia, a Region with Low Vaccination Coverage. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Apr;35(4):460–3.
157. Pérez MC, Algorta G, Chamorro F, Romero C, Varela A, Cedres A, et al. Changes in hospitalizations for pneumonia after universal vaccination with pneumococcal conjugate vaccines 7/13 valent and haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Jul;33(7):753–9.
158. Sütçü M, Aktürk H, Karagözü F, Somer A, Gürler N, Salman N. Empyema due to Streptococcus Pneumoniae Serotype 9V in a Child Immunized with 13-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine. *Balk Med J.* 2017 Jan;34(1):74–7.
159. 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.
160. Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis.* 2019;68(12):2135–43.
161. Choi EH, Zhang F, Lu Y-J, Malley R. Capsular Polysaccharide (CPS) Release by Serotype 3 Pneumococcal Strains Reduces the Protective Effect of Anti-Type 3 CPS Antibodies. *Clin Vaccine Immunol CVI.* 2016 Feb;23(2):162–7.
162. Jroundi I, Mahraoui C, Benmessaoud R, Moraleda C, Tligui H, Seffar M, et al. The epidemiology and aetiology of infections in children admitted with clinical severe pneumonia to a university hospital in Rabat, Morocco. *J Trop Pediatr.* 2014 Aug;60(4):270–8.
163. Benbachir M, Elmdaghri N, Belabbes H, Haddioui G, Benzaid H, Zaki B. Eleven-year surveillance of antibiotic resistance in Streptococcus pneumoniae in Casablanca (Morocco). *Microb Drug Resist Larchmt N.* 2012 Apr;18(2):157–60.
164. Elmdaghri N, Benbachir M, Belabbes H, Zaki B, Benzaid H. Changing epidemiology of pediatric Streptococcus pneumoniae isolates before vaccine introduction in Casablanca (Morocco). *Vaccine.* 2012 Dec 31;30 Suppl 6:G46-50.
165. El Mdaghri N, Jilali N, Belabbes H, Joughadi Z, Lahssoune M, Zaid S. Epidemiological profile of invasive bacterial diseases in children in Casablanca, Morocco: antimicrobial susceptibilities and serotype distribution. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2012 Nov;18(11):1097–101.
166. Jroundi I, Benmessaoud R, Mahraoui C, Moraleda C, Tligui H, Seffar M, et al. Antibiotic Usage Prior and During Hospitalization for Clinical Severe Pneumonia in Children under Five Years of Age in Rabat, Morocco. *Antibiotics.* 2013 Sep 26;2(4):450–64.
167. Masson E. Les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant au Maroc : résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 Apr 3]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/230887/les-infections-invasives-a-pneumocoque-chez-lenfan>
168. Belabbes H et al. Sérotypes et sensibilité aux antibiotiques des Streptococcus pneumoniae isolés au CHU de Casablanca entre 1994 et 1997 [Serotypes and antibiotic susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated in Casablanca University Hospital between 1994 and 1997]. *Maroc Méd.* 2001;224:265-271.

169. Diawara I, Zerouali K, Katfy K, Barguigua A, Belabbes H, Timinouni M, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide in Casablanca, Morocco. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2016 Jun;40:200–4.
170. Diawara I, Barguigua A, Katfy K, Nayme K, Belabbes H, Timinouni M, et al. Molecular characterization of penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* isolated before and after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Casablanca, Morocco. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017 Apr 4;16(1):23.
171. Amrani KE, Hafidi NE, Barkia A, Jroundi I. Profil épidémiologique, clinique et facteurs pronostiques des méningites bactériennes chez des enfants admis à l'Hôpital d'Enfants de Rabat, Maroc. *Rev Marocaine Santé Publique [Internet]*. 2016 Dec 30 [cited 2021 Apr 3];3(5). Available from: <https://revues.imist.ma/index.php/RMSP/article/view/5160>
172. Bouskraoui M, Sora N, Zahlane K, Arsalane L, Doit C, Mariani P, et al. Étude du portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* et de sa sensibilité aux antibiotiques chez les enfants en bonne santé âgés de moins de 2ans dans la région de Marrakech (Maroc). *Arch Pédiatrie*. 2011 Dec 1;18(12):1265–70.
173. Dilagui I, Moussair FZ, Loqman S, Diawara I, Zerouali K, Belabbes H, et al. *Streptococcus pneumoniae* carriage among febrile children at the time of PCV-10 immunization in pediatric emergencies at Mohammed VI University Hospital Centre in Marrakesh (Morocco). *Arch Pediatr*. 2019;26(8):453–8.
174. K Zerouali. Place du pneumocoque dans les infections invasives chez l'enfant au Maroc, 6ème congrès de la SOMIPEV (Société Marocaine d'Infectologie Pédiatrique et de Vaccinologie) - Marrakech: 2018.
175. Anouar EL KHATTAF. Les infections invasives bacteriennes chez L'Enfant au CHU de marrakech. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech; 2020.
176. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. 2015 Jan 1;15(157):39–44.
177. Eressources - IMIST [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://eressources.imist.ma/menu>
178. Organization W| WH. WHO | Immunization Country Profile [Internet]. World Health Organization; [cited 2021 Mar 23]. Available from: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/
179. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
180. Data extraction forms [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: /data-extraction-forms
181. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
182. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH [Internet]. [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
183. Slotved H-C, Dalby T, Hoffmann S. The effect of pneumococcal conjugate vaccines on the incidence of invasive pneumococcal disease caused by ten non-vaccine serotypes in Denmark. *Vaccine*. 2016 Feb 3;34(6):769–74.
184. Jayasinghe S, Menzies R, Chiu C, Toms C, Blyth CC, Krause V, et al. Long-term Impact of a “3 + 0” Schedule for 7- and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, 2002-2014. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Jan 15;64(2):175–83.

185. Vadlamudi NK, Patrick DM, Hoang L, Sadarangani M, Marra F. Incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate pneumococcal vaccine in British Columbia: A retrospective cohort study. Chong KC, editor. PLOS ONE. 2020 Sep 30;15(9):e0239848.
186. Darboe S, Okomo U, Muhammad A-K, Ceesay B, Jallow M, Usuf E, et al. Community-acquired Invasive Bacterial Disease in Urban Gambia, 2005-2015: A Hospital-based Surveillance. *Clin Infect Dis*. 2019;69:S105–13.
187. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Greenberg D, Stein M, Megged O, Bar-Yochai A, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines introduction on antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae meningitis in children aged 5 years or younger, israel, 2004 to 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 2018;23(47). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85057214739&doi=10.2807%2f1560-7917.ES.2018.23.47.1800081&partnerID=40&md5=1417dbcff0f08d59fb7136bef9d9661a>
188. Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):441–51.
189. Vestjens SMT, Sanders EAM, Vlaminckx BJ, de Melker HE, van der Ende A, Knol MJ. Twelve years of pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands: Impact on incidence and clinical outcomes of invasive pneumococcal disease. *Vaccine*. 2019 Oct 8;37(43):6558–65.
190. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Oct 15;59(8):1066–73.
191. Al-Jardani A, Al Rashdi A, Al Jaaidi A, Al Bulushi M, Al Mahrouqi S, Al-Abri S, et al. Serotype distribution and antibiotic resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* from Oman post 13-valent vaccine introduction. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019 Aug;85:135–40.
192. Ho P-L, Law PY-T, Chiu SS. Increase in incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 3 in children eight years after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(2):455–8.
193. Cassiolato AP, Almeida SCG, Andrade AL, Minamisava R, Brandileone MC de C. Expansion of the multidrug-resistant clonal complex 320 among invasive *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A after the introduction of a ten-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. *PloS One*. 2018;13(11):e0208211.
194. Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4587–93.
195. Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jan;3(1):ofw020.
196. Nhantumbo AA, Gudo ES, Caierão J, Munguambe AM, Comé CE, Zimba TF, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute bacterial meningitis in Mozambique: implications for a national immunization strategy. *BMC Microbiol*. 2016 Jun 29;16(1):134.
197. Hauser C, Kronenberg A, Allemann A, Mühlemann K, Hilty M. Serotype/serogroup-specific antibiotic

- non-susceptibility of invasive and non-invasive *Streptococcus pneumoniae*, Switzerland, 2004 to 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2016 May 26;21(21).
198. Deng X, Arya G, Memari N, Mackenzie R, MacMullin G, Low DE, et al. Genetic analysis of invasive pneumococcal isolates from children in Ontario, Canada, 2007-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(6):594–8.
 199. Desmet S, Wouters I, Heirstraeten LV, Beutels P, Van Damme P, Malhotra-Kumar S, et al. In-depth analysis of pneumococcal serotypes in Belgian children (2015–2018): Diversity, invasive disease potential, and antimicrobial susceptibility in carriage and disease. *Vaccine* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85097760128&doi=10.1016%2fj.vaccine.2020.11.044&partnerID=40&md5=ec5d5c61caa70db6ceceae4b6d9b4e9>
 200. Park D-C, Kim SH, Yong D, Suh IB, Kim YR, Yi J, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive and noninvasive streptococcus pneumoniae isolates in Korea between 2014 and 2016. *Ann Lab Med*. 2019;39(6):537–44.
 201. Kandasamy R, Voysey M, Collins S, Berbers G, Robinson H, Noel I, et al. Persistent Circulation of Vaccine Serotypes and Serotype Replacement After 5 Years of Infant Immunization With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2020 Mar 28;221(8):1361–70.
 202. Ben-Shimol S, Greenberg D, Givon-Lavi N, Schlesinger Y, Miron D, Aviner S, et al. Impact of PCV7/PCV13 introduction on invasive pneumococcal disease (IPD) in young children: Comparison between meningitis and non-meningitis IPD. *Vaccine*. 2016 Aug 31;34(38):4543–50.
 203. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Grisaru-Soen G, Megged O, Greenberg D, Dagan R, et al. Comparative incidence dynamics and serotypes of meningitis, bacteremic pneumonia and other-IPD in young children in the PCV era: Insights from Israeli surveillance studies. *Vaccine*. 2018 Aug 28;36(36):5477–84.
 204. Ho P-L, Law PY-T, Chiu SS. Increase in incidence of invasive pneumococcal disease caused by serotype 3 in children eight years after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. *Hum Vaccines Immunother*. 2019;15(2):455–8.
 205. Deng X, Arya G, Memari N, Mackenzie R, MacMullin G, Low DE, et al. Genetic analysis of invasive pneumococcal isolates from children in Ontario, Canada, 2007-2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun;34(6):594–8.
 206. Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestheim DF, Ciruela P, et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med*. 2017 Aug;5(8):648–56.
 207. Miernyk KM, Bulkow LR, Case SL, Zulz T, Bruce MG, Harker-Jones M, et al. Population structure of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates among Alaskan children in the conjugate vaccine era, 2001 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;86(2):224–30.
 208. Cui YA, Patel H, O’Neil WM, Li S, Saddier P. Pneumococcal serotype distribution: A snapshot of recent data in pediatric and adult populations around the world. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(6):1229–41.
 209. Lee M-C, Kuo K-C. The clinical implication of serotype distribution and drug resistance of invasive pneumococcal disease in children: A single center study in southern Taiwan during 2010-2016. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2019 Dec;52(6):937–46.

210. Berezin EN, Jarovsky D, Cardoso MRA, Mantese OC. Invasive pneumococcal disease among hospitalized children in Brazil before and after the introduction of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2020;38(7):1740–5.
211. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Matsumura Y, Yamamoto M, et al. Nationwide surveillance of paediatric invasive and non-invasive pneumococcal disease in Japan after the introduction of the 13-valent conjugated vaccine, 2015–2017. *Vaccine*. 2020;38(7):1818–24.
212. Ubukata K, Takata M, Morozumi M, Chiba N, Wajima T, Hanada S, et al. Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Genotypic Penicillin Resistance and Serotype Changes, Japan, 2010-2017. *Emerg Infect Dis*. 2018 Nov;24(11):2010–20.
213. Beall B, Chochua S, Gertz REJ, Li Y, Li Z, McGee L, et al. A Population-Based Descriptive Atlas of Invasive Pneumococcal Strains Recovered Within the U.S. During 2015-2016. *Front Microbiol*. 2018;9:2670.
214. Gaviria-Agudelo CL, Jordan-Villegas A, Garcia C, McCracken GHJ. The Effect of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on the Serotype Distribution and Antibiotic Resistance Profiles in Children With Invasive Pneumococcal Disease. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017 Sep 1;6(3):253–9.
215. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):399–406.
216. Metcalf BJ, Gertz RE, Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D, et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(1):60.e9-60.e29.
217. Olarte L, Kaplan SL, Barson WJ, Romero JR, Lin PL, Tan TQ, et al. Emergence of Multidrug-Resistant Pneumococcal Serotype 35B among Children in the United States. *J Clin Microbiol*. 2017 Mar;55(3):724–34.
218. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*. 2015;33(46):6178–85.
219. Massora S, Lessa FC, Moiane B, Pimenta FC, Mucavele H, Chaúque A, et al. Invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* serotypes before and after 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction in a rural area, southern Mozambique. *Vaccine*. 2019;37(51):7470–7.
220. Miyazaki H, Shibuya R, Midorikawa N, Chang B, Ohnishi M, Matsumoto T. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Japan after introduction of the routine immunization program. *J Infect Chemother*. 2017;23(4):234–40.
221. Steens A, Bergsaker MAR, Aaberge IS, Rønning K, Vestheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine*. 2013 Dec 16;31(52):6232–8.
222. Morais V, Texeira E, Suarez N. Next-generation whole-cell pneumococcal vaccine. *Vaccines* [Internet]. 2019;7(4). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85074489307&doi=10.3390%2fvaccines7040151&partnerID=40&md5=0692dd2546d714ddfa954a331ffe7f>
223. Berical AC, Harris D, Dela Cruz CS, Possick JD. Pneumococcal Vaccination Strategies. An Update and

- Perspective. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Jun;13(6):933–44.
224. Oligbu GI, Collins S, Andrews N, Sheppard C, Fry N, Slack M, et al. P2 Pneumococcal conjugate vaccine failure in children younger than 5 years old in England and Wales, 2006–14. *Arch Dis Child*. 2016 Apr 1;101(Suppl 1):A1–A1.
225. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 14;15:419.
226. Goettler D, Streng A, Kemmling D, Schoen C, von Kries R, Rose MA, et al. Increase in *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 associated parapneumonic pleural effusion/empyema after the introduction of PCV13 in Germany. *Vaccine*. 2020 Jan 16;38(3):570–7.
227. Silva-Costa C, Brito MJ, Pinho MD, Friães A, Aguiar SI, Ramirez M, et al. Pediatric Complicated Pneumonia Caused by *Streptococcus pneumoniae* Serotype 3 in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccinees, Portugal, 2010–2015. *Emerg Infect Dis*. 2018 Jul;24(7):1307–14.
228. Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, Mason EO, et al. Pneumococcal necrotizing pneumonia in Utah: does serotype matter? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 May 1;46(9):1346–52.
229. Shen C-F, Wang S-M, Lee K-H, Ho T-S, Liu C-C. Childhood invasive pneumococcal disease caused by non-7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) serotypes under partial immunization in Taiwan. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. 2013 Sep;112(9):561–8.
230. Asner SA, Agyeman PKA, Gradoux E, Posfay-Barbe KM, Heininger U, Giannoni E, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* Sepsis in Children After Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Prospective Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019 Oct 15;69(9):1574–80.
231. Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, Halperin SA, Patterson SD, Gruber WC, et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan;31(1):72–7.
232. Martín-Torres F, Wysocki J, Center KJ, Czajka H, Majda-Stanislawski E, Omeñaca F, et al. Circulating Antibody 1 and 2 Years After Vaccination With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Preterm Compared With Term Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Mar;36(3):326–32.
233. Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, de Faria SM, da Cunha CA, Pride M, et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine*. 2012 Dec 14;30(52):7566–72.
234. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010 Jun 7;28(25):4192–203.
235. Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Jul;10(7):951–80.
236. Almeida AF, Sobrinho-Simões J, Ferraz C, Nunes T, Vaz L. Pneumococcal pneumonia vaccine breakthroughs and failures after 13-valent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Public Health*. 2016 Oct;26(5):887–9.

237. Alkan G, Emiroğlu M, Dağı HT, Gürbüz V, Ceyhan M. Necrotizing pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 despite PCV13. *Arch Argent Pediatr*. 2019 Apr 1;117(2):e155–7.
238. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis*. 2015 Mar;15(3):301–9.
239. Wei S-H, Chiang C-S, Chiu C-H, Chou P, Lin T-Y. Pediatric invasive pneumococcal disease in Taiwan following a national catch-up program with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Mar;34(3):e71–77.
240. von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, von Mollendorf C, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med*. 2014 Nov 13;371(20):1889–99.
241. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert R-R, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Oct;16(10):1007–27.
242. Boletín de Vigilancia de Laboratorio de *Streptococcus pneumoniae*.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Bolet%C3%ADn%20de%20Vigilancia%20de%20Laboratorio%20de%20Streptococcus%20pneumoniae.pdf>
243. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. [Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. 2016 Jun;33(3):304–6.
244. Invasive Pneumococcal Disease Reports [Internet]. [cited 2021 Apr 26]. Available from: <https://surv.esr.cri.nz/surveillance/IPD.php>
245. Perdrizet J, Santana CFS, Senna T, Alexandre RF, Sini de Almeida R, Spinardi J, et al. Cost-effectiveness analysis of replacing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Brazil infants. *Hum Vaccines Immunother*. 17(4):1162–72.
246. Prymula R, Urbancikova I, Goldblatt D. A booster dose of PCV13 In children primed with 2 or 3-doses of PHiD-CV – possible alternative immunization strategy? 2016;
247. Levy C, Ouldali N, Caeymaex L, Angoulvant F, Varon E, Cohen R. Diversity of Serotype Replacement After Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in Europe. *J Pediatr*. 2019;213:252–253.e3.
248. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S, et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016 May 1;62(9):1119–25.
249. WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf [Internet]. [cited 2021 May 15]. Available from: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_17_Pneumococcus_R2.pdf?ua=1
250. Deloria Knoll M, Bennett JC, Garcia Quesada M, Kagucia EW, Peterson ME, Feikin DR, et al. Global Landscape Review of Serotype-Specific Invasive Pneumococcal Disease Surveillance among Countries Using PCV10/13: The Pneumococcal Serotype Replacement and Distribution Estimation (PSERENADE)

Project. 2021 Apr 2 [cited 2021 Apr 28]; Available from: <https://tspace.library.utoronto.ca/handle/1807/105303>

251. Sulis G, Adam P, Nafade V, Gore G, Daniels B, Daftary A, et al. Antibiotic prescription practices in primary care in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020 Jun;17(6):e1003139.
252. Dilokthornsakul P, Kengkla K, Saokaew S, Permsuwan U, Techasaensiri C, Chotpitayasunondh T, et al. An updated cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine among children in Thailand. *Vaccine*. 2019 Jul 26;37(32):4551–60.
253. Ezoji K, Yaghoubi M, Nojomi M, Mahmoodi S, Zahraie SM, Moradi-Lakeh M, et al. Cost-effectiveness of introducing the pneumococcal conjugate vaccine for children under 5 years in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 2019 Nov 4;25(10):686–97.
254. Gouveia M, Fiorentino F, Jesus G, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Portugal. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Aug;36(8):782–7.
255. Shen K, Wasserman M, Liu D, Yang Y-H, Yang J, Guzauskas GF, et al. Estimating the cost-effectiveness of an infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine national immunization program in China. *PloS One*. 2018;13(7):e0201245.
256. Kim H-Y, Park S-B, Kang E-S, Lee S-M, Kim H-J, Wasserman M. Cost-effectiveness of a national immunization program with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared with the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in South Korea. *Hum Vaccines Immunother*. 2021 Mar 4;17(3):909–18.
257. Kieninger MP, Caballero EG, Sosa AA, Amarilla CT, Jáuregui B, Janusz CB, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine introduction in Paraguay. *Vaccine*. 2015 May 7;33 Suppl 1:A143-153.
258. Chen C, Liceras FC, Flasche S, Sidharta S, Yoong J, Sundaram N, et al. Effect and cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination: a global modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019 Jan 1;7(1):e58–67.
259. Sundaram N, Chen C, Yoong J, Luvsan M-E, Fox K, Sarankhuu A, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in Mongolia. *Vaccine*. 2017 Feb 15;35(7):1055–63.
260. Zhou H, He J, Wu B, Che D. Cost-effectiveness analysis of routine 13-valent pneumococcal conjugate vaccinations in Chinese infants. *Hum Vaccines Immunother*. 2018 Jun 3;14(6):1444–52.
261. Mezones-Holguín E, Bolaños-Díaz R, Fiestas V, Sanabria C, Gutiérrez-Aguado A, Fiestas F, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccines in preventing pneumonia in Peruvian children. *J Infect Dev Ctries*. 2014 Dec 15;8(12):1552–62.
262. Sibak M, Moussa I, El-Tantawy N, Badr S, Chaudhri I, Allam E, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) in the Egyptian national immunization program, 2013. *Vaccine*. 2015 May 7;33 Suppl 1:A182-191.
263. Mezones-Holguin E, Canelo-Aybar C, Clark AD, Janusz CB, Jáuregui B, Escobedo-Palza S, et al. Cost-effectiveness analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Peru. *Vaccine*. 2015 May 7;33 Suppl 1:A154-166.
264. Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, et al. Cost-effectiveness of

- 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *J Infect.* 2012 Jan;64(1):54–67.
265. Klok RM, Lindkvist R-M, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-effectiveness of a 10- versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden. *Clin Ther.* 2013 Feb;35(2):119–34.
266. Feldman C, Anderson R. The Role of *Streptococcus pneumoniae* in Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(4):455–69.
267. Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: changing the paradigm. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Dec;16(12):1181–90.
268. OMS. Programmes pour le bon usage des antimicrobiens dans les établissements de santé dans les pays à revenu intermédiaire, tranche inférieure. Une boîte à outils pratique de l'OMS [Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries. A WHO practical toolkit]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020.
269. Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 2019;37(42):6201–7.
270. Masomian M, Ahmad Z, Gew LT, Poh CL. Development of next generation streptococcus pneumoniae vaccines conferring broad protection. *Vaccines* [Internet]. 2020;8(1). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85082327423&doi=10.3390%2fvaccines8010132&partnerID=40&md5=2ae8fac5ae439d7e1f2c80dabb6a7e3f>
271. Khumra S, Mahony AA, Bergen PJ, Page AT, Elliott RA. Exploring the practice, confidence and educational needs of hospital pharmacists in reviewing antimicrobial prescribing: a cross-sectional, nationwide survey. *BMC Med Educ.* 2021 Dec;21(1):235.
272. Feldman C, Anderson R. Pneumococcal virulence factors in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2020 May;26(3):222–31.
273. Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, et al. A new pneumococcal capsule type, 10D, is the 100th serotype and has a large cps fragment from an oral streptococcus. *mBio* [Internet]. 2020;11(3). Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85084962874&doi=10.1128%2fmBio.00937-20&partnerID=40&md5=a592618bbfc1c7ff6a28032f48a2d8de>
274. Paton JC, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectr.* 2019 Mar;7(2).
275. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(51):12896–901.
276. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, Lees JA, du Plessis M, Benisty R, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis.* 2019 Jul;19(7):759–69.
277. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal Capsules and Their Types: Past, Present, and Future. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jul;28(3):871–99.
278. Cherazard R, Epstein M, Doan T-L, Salim T, Bharti S, Smith MA. Antimicrobial Resistant *Streptococcus*

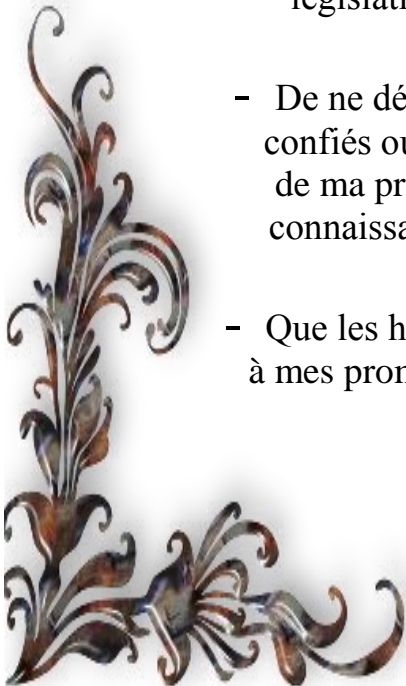
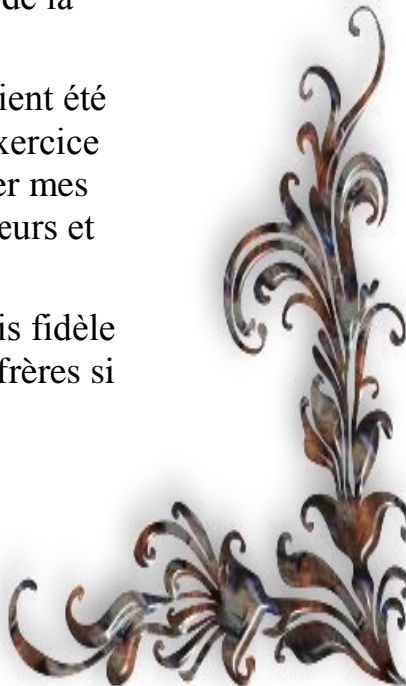
- pneumoniae: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications. *Am J Ther.* 2017;24(3):e361–9.
279. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. [cited 2021 May 22]. Available from: <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
280. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 May;16(3):217–25.
281. Korona-Glowniak I, Zychowski P, Siwiec R, Mazur E, Niedzielska G, Malm A. Resistant Streptococcus pneumoniae strains in children with acute otitis media- high risk of persistent colonization after treatment. *BMC Infect Dis.* 2018 Sep 25;18(1):478.
282. Rothermel CD. Penicillin and macrolide resistance in pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance affect clinical outcomes? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 May 15;38 Suppl 4:S346-349.
283. Choi S-H, Chung J-W, Sung H, Kim M-N, Kim S-H, Lee S-O, et al. Impact of penicillin nonsusceptibility on clinical outcomes of patients with nonmeningeal Streptococcus pneumoniae bacteremia in the era of the 2008 clinical and laboratory standards institute penicillin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Sep;56(9):4650–5.
284. Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: does antimicrobial resistance matter? *Semin Respir Crit Care Med.* 2009 Apr;30(2):210–38.
285. Klugman KP, Walsh AL, Phiri A, Molyneux EM. Mortality in penicillin-resistant pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jul;27(7):671–2.
286. Lynch JP, Zhanel GG. Escalation of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae: implications for therapy. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005 Dec;26(6):575–616.
287. Waisbourd-Zinman O, Bilavsky E, Tirosh N, Samra Z, Amir J. Penicillin and ceftriaxone susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from cerebrospinal fluid of children with meningitis hospitalized in a tertiary hospital in Israel. *Isr Med Assoc J IMAJ.* 2010 Apr;12(4):225–8.
288. Rowland KE, Turnidge JD. The impact of penicillin resistance on the outcome of invasive Streptococcus pneumoniae infection in children. *Aust N Z J Med.* 2000 Aug;30(4):441–9.
289. Furuno JP, Metlay JP, Harnett JP, Wilson J, Langenberg P, McGregor JC, et al. Population antibiotic susceptibility for Streptococcus pneumoniae and treatment outcomes in common respiratory tract infections. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006 Jan;15(1):1–9.
290. Yu VL, Chiou CCC, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, Morris AJ, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2003 Jul 15;37(2):230–7.
291. Paganini H, Guiñazú JR, Hernández C, Lopardo H, Gonzalez F, Berberian G. Comparative analysis of outcome and clinical features in children with pleural empyema caused by penicillin-nonsusceptible and penicillin-susceptible Streptococcus pneumoniae. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2001;5(2):86–8.
292. Yanagihara K, Otsu Y, Ohno H, Higashiyama Y, Miyazaki Y, Hirakata Y, et al. Clinical characteristics of pneumonia caused by penicillin resistant and sensitive Streptococcus pneumoniae in Japan. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2004 Nov;43(11):1029–33.
293. WHO | Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited

- 2021 May 15]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>
294. Al-Waili BR, Al-Thawadi S, Al Hajjar S. Impact of the revised penicillin susceptibility breakpoints for *Streptococcus pneumoniae* on antimicrobial resistance rates of meningial and non-meningial pneumococcal strains. *Ann Saudi Med.* 2013;33(2):111–5.
 295. Dagan R. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on infections caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Apr;15 Suppl 3:16–20.
 296. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):244–56.
 297. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009 Jul 21;339:b2535.
 298. Eressources - IMIST [Internet]. [cited 2021 Mar 6]. Available from: <https://eressources.imist.ma/menu>
 299. Organization W| WH. WHO | Immunization Country Profile [Internet]. World Health Organization; [cited 2021 Jan 10]. Available from: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countries?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=OMN
 300. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Dec 18;115(51):12896–901.
 301. Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, et al. [Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia.* 2016 Jun;33(3):304–6.
 302. Isturiz R, Sings HL, Hilton B, Arguedas A, Reinert R-R, Jodar L. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A: worldwide epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(10):1007–27.
 303. Metcalf BJ, Gertz REJ, Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D, et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Jan;22(1):60.e9-60.e29.
 304. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2021 May 22]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.
- 
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم



- أن أراقب الله في مهنتي

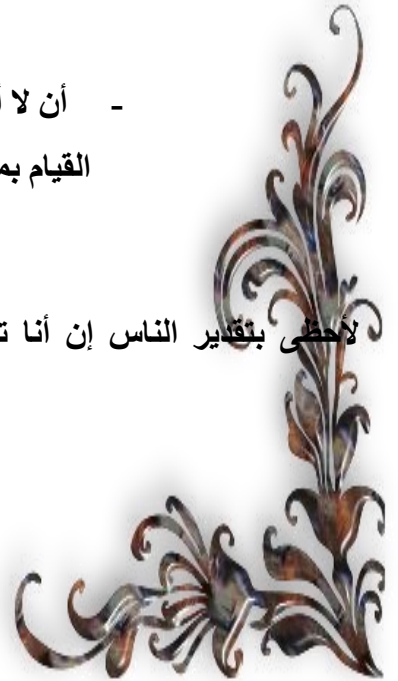
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم: 51

أطروحة سنة: 2022

تأثير التطعيم بالمكورات الرئوية على حدوث عدوى المكورات الرئوية الغازية ومقاومة مضادات الميكروبات لدى الأطفال دون سن الخامسة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2022/04/13

من طرفه

السيدة هيبه الصبار

المزادة في 18 يناير 1998 بانزكان

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التهابات المكورات الرئوية الغازية؛ PCV-13؛ PCV-10؛ العقدية
الرئوية؛ المكورات الرئوية؛ لقاح المكورات الرئوية؛ مقاومة المضادات
الحيوية؛ الأطفال

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة	السيدة مدغري العلوي أسماء أستاذة في طب الأطفال
مشرفة	السيدة جروني إيمان أستاذة في الصحة العامة
عضو	السيد لحو أمين إدريس أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيد محمد عدنان الوارثي أستاذ في المعلوماتيات الصيدلانية
عضو	السيد حسين التليكي مدير مختبر الأبحاث مستشفى الاطفال بالرباط