



**World Health
Organization**

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

22 FEBRUARY 2019, 94th YEAR / 22 FÉVRIER 2019, 94^e ANNÉE

No 8, 2019, 94, 85–104

<http://www.who.int/wer>

Contents

- 85 Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019

Sommaire

- 85 Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l'OMS – février 2019

Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019

Introduction

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

The papers are reviewed by external experts and WHO staff and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method is used to assess the quality of the available evidence systematically. The SAGE decision-making process is reflected in “evidence-to-recommendation” tables. The processes followed for the preparation of vaccine position papers are described at: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf. The position papers are intended for use mainly by national public health officials and managers of immunization programmes. They may also be of interest to international funding agencies, vaccine advisory groups, vaccine manufacturers, health professionals, researchers, the scientific media and the general public.

Vaccins antipneumococciques conjugués chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans: note de synthèse de l'OMS – février 2019

Introduction

Conformément à son mandat, qui prévoit qu'elle conseille les États Membres en matière de politique sanitaire, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement mises à jour sur les vaccins et les associations vaccinales contre les maladies ayant une incidence sur la santé publique internationale. Ces notes, qui portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans les programmes de vaccination à grande échelle, résument les informations essentielles sur les maladies et les vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces vaccins à l'échelle mondiale.

Ces notes sont examinées par des experts externes et des membres du personnel de l'OMS, puis approuvées par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS (<http://www.who.int/immunization/sage/fr>). La qualité des données disponibles est évaluée de manière systématique au moyen de la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Le processus de décision du SAGE est reflété dans des tableaux illustrant le passage des preuves aux recommandations («evidence-to-recommendation»). La description des procédures suivies pour élaborer les notes de synthèse sur les vaccins est disponible à l'adresse: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf. Les notes de synthèse s'adressent avant tout aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination, mais elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les groupes consultatifs sur la vaccination, les fabricants de vaccins, les professionnels de la santé, les chercheurs, les médias scientifiques et le grand public.

A 23-valent polysaccharide vaccine has been available since the early 1980s, and pneumococcal conjugate vaccines (PCV) have been available since 2009. The focus of this position paper is use of PCV in infants and children <5 years of age; a separate position paper on vaccination of older age groups with conjugate and polysaccharide vaccines will be developed after consideration by SAGE. The present position paper includes data on the effects of the 10- and 13-valent PCVs (PCV10 and PCV13) published up to June 2017 and specifically addresses the dosing schedule, product choice and the value of catch-up vaccination in children under 5 years of age.

Recommendations on the use of PCVs were discussed by SAGE in October 2017. Evidence presented at the meeting can be accessed at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Background

Epidemiology

Pneumococcal infections can lead to serious invasive diseases such as meningitis, septicaemia and pneumonia, as well as milder but more common illnesses such as sinusitis and otitis media. The causative agent, *Streptococcus pneumoniae*, frequently colonizes the human nasopharynx and is transmitted mainly through respiratory droplets. Infants and young children are the main reservoir of this organism, in whom the cross-sectional point prevalence of nasopharyngeal (NP) carriage ranges from 27% to 85%, with higher carriage rates among children in low- and middle-income countries (LMICs) and in some indigenous populations in high-income countries.¹

There are >90 known serotypes of *S. pneumoniae*. The distribution of serotypes that cause disease varies over time and by age, disease syndrome, disease severity, geographical region and the presence of antimicrobial-resistant genes. Before the introduction of PCVs in the different WHO regions, 6–11 serotypes accounted for ≥70% of all invasive pneumococcal disease (IPD), defined as morbidity associated with isolation of pneumococci from a normally sterile body site, in children <5 years.²

Most illnesses occur sporadically. Outbreaks of pneumococcal disease, although uncommon, may occur in closed institutions, such as in nursing homes and child-care centres; however, large outbreaks of meningitis

Un vaccin polysidique 23-valent est disponible depuis le début des années 1980, et les vaccins antipneumococciques conjugués (VPC) sont quant à eux disponibles depuis 2009. La présente note de synthèse traite essentiellement de l'utilisation des VPC chez les nourrissons et les enfants de <5 ans; une autre note de synthèse, portant sur la vaccination des groupes plus âgés par les vaccins conjugués et polysidiques, sera élaborée après examen de la question par le SAGE. La présente note de synthèse contient des données publiées jusqu'en juin 2017 concernant les effets du VPC 10-valent (VPC10) et du VPC 13-valent (VPC13) et aborde dans le détail les questions relatives au schéma d'administration des doses, au choix du produit et à l'utilité de la vaccination de rattrapage chez les enfants de <5 ans.

Les recommandations sur l'utilisation des VPC ont été examinées par le SAGE en octobre 2017. Les éléments présentés lors de cette réunion peuvent être consultés à l'adresse: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Informations générales

Épidémiologie

Les infections à pneumocoques peuvent entraîner des maladies invasives graves telles que la méningite, la septicémie et la pneumonie, ainsi que des affections plus bénignes mais aussi plus courantes, comme la sinusite et l'otite moyenne. L'agent étiologique, *Streptococcus pneumoniae*, colonise souvent le rhinopharynx de l'être humain et se transmet principalement par les gouttelettes respiratoires. Les nourrissons et les jeunes enfants constituent le principal réservoir de cet organisme, l'évaluation transversale de la prévalence ponctuelle dans cette population révélant un taux de portage rhinopharyngé allant de 27% à 85%, avec des taux de portage plus élevés parmi les enfants qui vivent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire ou qui appartiennent à certaines populations autochtones dans les pays à revenu élevé.¹

Il existe >90 sérotypes connus de *S. pneumoniae*. La distribution des sérotypes pathogènes varie au cours du temps, ainsi qu'en fonction de l'âge, du syndrome pathologique, de la gravité de la maladie, de la région géographique et de la présence de gènes résistants aux antimicrobiens. Avant l'introduction des VPC dans les différentes régions de l'OMS, 6 à 11 sérotypes étaient à l'origine de ≥70% de tous les cas de pneumococcie invasive (PI) – pathologie définie par un état morbide associé à un isolement de pneumocoques sur un site normalement stérile de l'organisme – chez les enfants de <5 ans.²

La plupart des cas surviennent de manière sporadique. Des flambées de pneumococcie, bien que rares, peuvent se produire au sein de populations confinées, comme dans les maisons de retraite ou les structures d'accueil de la petite enfance. Toutefois,

¹ O'Brien KL, et al. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*; 2003; 22(2): e1-11.

² Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7:pil:e1000348.

¹ O'Brien KL, et al. Report from a WHO Working Group: standard method for detecting upper respiratory carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*; 2003; 22(2): e1-11.

² Johnson HL, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med*. 2010;7:pil:e1000348.

caused by serotype 1 have been reported from the African “meningitis belt”.^{3, 4, 5}

Of the estimated 5.83 million deaths among children <5 years of age globally in 2015, 294 000 (uncertainty range [UR], 192 000–366 000) were estimated to be caused by pneumococcal infections.⁶ An additional 23 300 deaths (UR 15 300–40 700) were estimated to have occurred in children co-infected with HIV. Disease and mortality rates are higher in developing than in industrialized settings, with most deaths occurring in Africa and Asia.

Before widespread introduction of PCVs into national immunization programmes since 2006, the reported mean annual incidence of IPD in children aged <2 years was 44.4/100 000 per year in Europe and 167/100 000 per year in the United States of America.^{7, 8} In comparison, the annual incidence of IPD in children <2 years in Africa ranged from 60/100 000 in South Africa to 797/100 000 in Mozambique.^{9, 10, 11} Although differences in the reported incidence can be explained partly by differences in the sensitivity of case ascertainment and surveillance (e.g., limited to hospitalized children in some studies but including outpatients with febrile illness in others), the incidence in Africa appeared to be generally higher than that in Europe or North America. The reported incidence rates in Asia and Latin America range between these extremes.^{12–20}

d’importantes flambées de méningite dues au sérotype 1 ont été signalées dans la «ceinture africaine de la méningite».^{3, 4, 5}

Sur les quelque 5,83 millions de décès survenus en 2015 à l’échelle mondiale parmi les enfants de <5 ans, on estime que 294 000 (plage d’incertitude: 192 000–366 000) étaient imputables aux infections à pneumocoques.⁶ À cela s’ajoutent environ 23 300 décès (plage d’incertitude: 15 300–40 700) parmi les enfants co-infectés par le VIH. Les taux de morbidité et de mortalité sont plus élevés dans les régions en développement que dans celles qui sont industrialisées, la plupart des décès étant observés en Afrique et en Asie.

Avant que les VPC ne soient introduits à grande échelle dans les programmes nationaux de vaccination à partir de 2006, l’incidence annuelle moyenne de la PI signalée chez les enfants de <2 ans était de 44,4 pour 100 000 en Europe et de 167 pour 100 000 aux États-Unis.^{7, 8} Par comparaison, l’incidence annuelle de la PI chez les enfants de <2 ans en Afrique variait entre 60 pour 100 000 en Afrique du Sud et 797 pour 100 000 au Mozambique.^{9, 10, 11} Bien que ces disparités de l’incidence signalée puissent en partie s’expliquer par des différences de sensibilité de la surveillance et de la constatation des cas (par exemple, limitée aux enfants hospitalisés dans certaines études, mais incluant les patients fébriles en soins ambulatoires dans d’autres), l’incidence semble globalement plus élevée en Afrique qu’en Europe ou en Amérique du Nord. Les taux d’incidence signalés en Asie et en Amérique latine varient entre ces deux extrêmes.^{12–20}

³ Yaro S, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2006;43:693–700.

⁴ Kwambana-Adams BA, et al. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):575.

⁵ Leimkugel J, et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis*. 2005 Jul 15;192(2):192–9.

⁶ Wahl B, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Global Health*. 2018;6(7):e744–57.

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

⁸ Black S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2008:531–67.

⁹ Roca A, et al. Invasive pneumococcal disease in children < 5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1422–31.

¹⁰ Karstaedt AS, et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;9:454–7.

¹¹ Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.

¹² Benavides JA, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2012;30(40):5886–92.

¹³ Arguedas A, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012;30(13):2342–8.

¹⁴ Andrade AL, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901–9.

¹⁵ Howidi M, et al. The burden of pneumococcal disease in children less than 5 years of age in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):356–9.

¹⁶ Lin TY, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine*. 2010;28(48):7589–605.

¹⁷ Owais A, et al. Incidence of pneumonia, bacteremia, and invasive pneumococcal disease in Pakistani children. *Trop Med Int Health*. 2010;15(9):1029–36.

³ Yaro S, et al. Epidemiological and molecular characteristics of a highly lethal pneumococcal meningitis epidemic in Burkina Faso. *Clin Infect Dis*. 2006;43:693–700.

⁴ Kwambana-Adams BA, et al. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):575.

⁵ Leimkugel J, et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that are characteristic of *Neisseria meningitidis* meningitis epidemics. *J Infect Dis*. 2005 Jul 15;192(2):192–9.

⁶ Wahl B, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Global Health*. 2018;6(7):e744–57.

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

⁸ Black S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders Co; 2008:531–67.

⁹ Roca A, et al. Invasive pneumococcal disease in children <5 years of age in rural Mozambique. *Trop Med Int Health*. 2006;11:1422–31.

¹⁰ Karstaedt AS, et al. Pneumococcal bacteremia during a decade in children in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;9:454–7.

¹¹ Cutts FT, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1139–46.

¹² Benavides JA, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. *Vaccine*. 2012;30(40):5886–92.

¹³ Arguedas A, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and pneumonia in children in San José, Costa Rica. *Vaccine*. 2012;30(13):2342–8.

¹⁴ Andrade AL, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2012;30(10):1901–9.

¹⁵ Howidi M, et al. The burden of pneumococcal disease in children less than 5 years of age in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Ann Saudi Med*. 2011;31(4):356–9.

¹⁶ Lin TY, et al. Summary of invasive pneumococcal disease burden among children in the Asia-Pacific region. *Vaccine*. 2010;28(48):7589–605.

¹⁷ Owais A, et al. Incidence of pneumonia, bacteremia, and invasive pneumococcal disease in Pakistani children. *Trop Med Int Health*. 2010;15(9):1029–36.

It is difficult to determine the proportion of pneumonia that is due to *S. pneumoniae*. In a compilation of data from studies of lung aspirates from various regions, *S. pneumoniae* was found to be the cause of 78% of 284 lobar pneumonia cases and 13% of 515 bronchopneumonia cases proven to be of bacterial etiology by transthoracic needle aspiration.²¹ A systematic Cochrane review of studies on PCVs in children <2 years of age showed a pooled vaccine efficacy of 27% (95% confidence interval [CI], 15%, 36%) against radiologically confirmed pneumonia as defined by WHO, suggesting that at least 27% of radiologically confirmed pneumonia could be caused by *S. pneumoniae*.²² An analysis of the efficacy of PCV against radiologically confirmed pneumonia in children under 5 years of age indicated that the proportion of pneumonia caused by *S. pneumoniae* is 34% [UR 26-36%];⁶ such proportions are considered to be more precise than estimates based on data from studies of laboratory-confirmed cases.

On average, about 75% of cases of IPD, and 83% of cases of pneumococcal meningitis, occur in children aged <2 years, but the incidence and age distribution of cases may vary by country, study method and socio-economic status within countries. Seasonal and climatic trends in both IPD and community-acquired pneumonia have been reported that coincide with the seasonal circulation of influenza and respiratory syncytial viruses, suggesting that these viruses predispose to pneumococcal infection.²³⁻²⁶

Pathogen

S. pneumoniae is a Gram-positive, encapsulated diplococcus. The polysaccharide capsule of this bacterium is an essential virulence factor, and pneumococcal serotypes are defined on the basis of differences in its composition. Antibody to the capsular polysaccharide protects against disease. In general, immunity from natural infection or vaccination is serotype-specific, but cross-protection among related serotypes can occur (namely between serotypes 6A/6B, 6A/6C and 19A/19F).

Il est difficile de déterminer la proportion des cas de pneumonie qui sont dus à *S. pneumoniae*. Des données compilées à partir d'études d'aspirats pulmonaires dans différentes régions ont indiqué que *S. pneumoniae* était responsable de 78% des 284 cas de pneumonie lobaire et de 13% des 515 cas de bronchopneumonie dont l'origine bactérienne avait été confirmée par ponction transthoracique.²¹ Une revue systématique Cochrane d'études portant sur l'utilisation des VPC chez les enfants de <2 ans a révélé une efficacité vaccinale globale de 27% (intervalle de confiance à 95% [IC]: 15%-36%) contre les pneumonies confirmées par radiologie selon la définition de l'OMS, ce qui laisse supposer qu'au moins 27% des cas de pneumonie confirmés par radiologie pourraient être imputables à *S. pneumoniae*.²² Une analyse de l'efficacité des VPC contre la pneumonie confirmée par radiologie chez les enfants de <5 ans a indiqué que la proportion de cas de pneumonie dus à *S. pneumoniae* était de 34% [plage d'incertitude: 26-36%];⁶ on estime que la précision de ces estimations est meilleure que celle des estimations tirées des études sur les cas confirmés en laboratoire.

En moyenne, environ 75% des cas de PI et 83% des cas de méningite pneumococcique concernent des enfants de <2 ans, mais l'incidence et la distribution des cas selon l'âge peuvent varier selon le pays, la méthode d'étude et la situation socio-économique au sein de chaque pays. Des tendances saisonnières et climatiques ont été observées aussi bien pour la PI que pour la pneumonie contractée dans la communauté; ces tendances coïncidaient avec la circulation saisonnière des virus grippaux et du virus respiratoire syncytial, ce qui porte à croire que ces virus prédisposent à l'infection pneumococcique.²³⁻²⁶

Agent pathogène

S. pneumoniae est un diplocoque encapsulé à Gram positif. Sa capsule polysaccharidique est un facteur de virulence essentiel et les sérotypes pneumococciques sont définis sur la base des différences de composition de cette capsule. Les anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires protègent contre la maladie. En général, l'immunité induite par une infection naturelle ou par la vaccination est spécifique au sérotype, mais une protection croisée est possible entre sérotypes apparentés (à savoir sérotypes 6A/6B, 6A/6C et 19A/19F).

¹⁸ Memish ZA, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in children aged five years and under in Saudi Arabia: a five-year retrospective surveillance study. *Int J Infect Dis.* 2010;14(8):e708-12.

¹⁹ Russell FM, et al. Invasive pneumococcal disease in Fiji: clinical syndromes, epidemiology, and the potential impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(9):870-2.

²⁰ Arifeen SE, 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.

²¹ Vuori-Holopainen E, et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:715-26.

²² Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

²³ Cilloniz C, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2017;22(4):778-85.

²⁴ Numminen E, et al. Climate induces seasonality in pneumococcal transmission. *Sci Rep.* 2015;5:11344.

²⁵ Ben-Shimol S, et al. Seasonality of both bacteremic and nonbacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to nonpneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1384-7.

²⁶ Dangor Z, et al. Temporal association in hospitalizations for tuberculosis, invasive pneumococcal disease and influenza virus illness in South African children. *PLoS One.* 2014;9(3):e91464.

¹⁸ Memish ZA, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infection in children aged five years and under in Saudi Arabia: a five-year retrospective surveillance study. *Int J Infect Dis.* 2010;14(8):e708-12.

¹⁹ Russell FM, et al. Invasive pneumococcal disease in Fiji: clinical syndromes, epidemiology, and the potential impact of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(9):870-2.

²⁰ Arifeen SE, 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.

²¹ Vuori-Holopainen E, et al. Reappraisal of lung tap: review of an old method for better etiologic diagnosis of childhood pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:715-26.

²² Lucero MG et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Systemic Review*, 2009, 7:CD004977.

²³ Cilloniz C, et al. Seasonality of pathogens causing community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2017;22(4):778-85.

²⁴ Numminen E, et al. Climate induces seasonality in pneumococcal transmission. *Sci Rep.* 2015;5:11344.

²⁵ Ben-Shimol S, et al. Seasonality of both bacteremic and nonbacteremic pneumonia coincides with viral lower respiratory tract infections in early childhood, in contrast to nonpneumonia invasive pneumococcal disease, in the pre-pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1384-7.

²⁶ Dangor Z, et al. Temporal association in hospitalizations for tuberculosis, invasive pneumococcal disease and influenza virus illness in South African children. *PLoS One.* 2014;9(3):e91464.

While a wide variety of serotypes cause non-invasive diseases such as otitis media and sinusitis, fewer cause invasive disease. Serotypes 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F and 23F are common causes of IPD globally in children <5 years of age. Before widespread use of PCV, serotypes 1, 5 and 14 together accounted for 28–43% of cases of IPD in children under 5 years worldwide and for about 30% of IPD in 20 of the world's poorest countries; serotypes 19F and 23F were responsible for 9–18% of cases globally. Serotype 18C was common in regions with larger proportions of high-income countries (Europe, North America and Oceania).² Some serotypes, such as 6B, 9V, 14, 19A, 19F and 23F, are more likely than others to be resistant to antimicrobials.²⁷

Disease

Pneumococcal infection and disease can affect various organ systems. Bloodstream invasion results in bacteraemia that occasionally causes infection at secondary sites, such as the meninges, joints and peritoneum. In other instances, contiguous spread from the nasopharynx can cause diseases such as otitis media or sinusitis. Pneumonia is often caused by aspiration of pneumococci from the nasopharynx and may also be caused by blood-borne spread. When associated with bacteraemia, pneumonia is classified as IPD.²² As IPD can be diagnosed unambiguously by microbiology, its incidence is frequently used as a measure of the incidence of severe pneumococcal disease in general.

Case fatality rates from IPD in children can be high, ranging up to 20% for septicaemia and 50% for meningitis in LMICs. Long-term neurological sequelae such as hearing loss, mental retardation, motor abnormalities and seizures have been observed in 24.7% (interquartile range, 16.2–35.3%) of survivors of childhood pneumococcal meningitis; the risk of sequelae was 3 times higher among survivors in Africa and Asia than among those in Europe.²⁸ Pneumococcal middle-ear infection and sinusitis are less severe clinical manifestations, but they are considerably more common health problems worldwide and represent a high economic burden, particularly in countries where out-of-pocket expenditure constitutes a large proportion of health expenditure. They also result in significant consumption of antimicrobials.

Lack of exclusive breastfeeding, nutritional deficiency and indoor air pollution are risk factors for pneumonia, including pneumococcal pneumonia, in infants and young children.²⁹ In addition to the high incidence of

De nombreux sérotypes différents peuvent provoquer des affections non invasives, comme l'otite moyenne ou la sinusite, mais les maladies invasives sont causées par un nombre plus restreint de sérotypes. Les sérotypes 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F et 23F sont le plus souvent responsables des PI observées chez l'enfant de <5 ans à l'échelle mondiale. Avant que les VPC ne soient utilisés à grande échelle, les sérotypes 1, 5 et 14 étaient à l'origine de 28-43% des cas de PI parmi les enfants de <5 ans à l'échelle mondiale et d'environ 30% des cas dans 20 des pays les plus pauvres de la planète; les sérotypes 19F et 23F étaient responsables de 9-18% des cas dans le monde. Le sérotype 18C était fréquemment observé dans les régions comptant une plus forte proportion de pays à revenu élevé (Europe, Amérique du Nord et Océanie).² Certains sérotypes, tels que 6B, 9V, 14, 19A, 19F et 23 F, sont plus susceptibles que les autres de présenter une résistance aux antimicrobiens.²⁷

Maladie

L'infection pneumococcique et la maladie qui en résulte peuvent toucher divers systèmes de l'organisme. Lorsque la bactérie envahit la circulation sanguine, elle provoque une bactériémie pouvant occasionnellement s'étendre à des sites secondaires, comme les méninges, les articulations et le péritoine. Dans d'autres cas, une propagation contiguë à partir du rhinopharynx peut entraîner des affections telles qu'une otite moyenne ou une sinusite. La pneumonie résulte souvent de l'aspiration des pneumocoques présents dans le rhinopharynx, mais elle peut aussi être imputable à une propagation par voie sanguine. Lorsqu'elle est associée à une bactériémie, la pneumonie est catégorisée comme une PI.²² Comme le diagnostic microbiologique de la PI est dépourvu d'ambiguïté, on utilise souvent l'incidence de cette maladie comme mesure de l'incidence des pneumocoques graves en général.

Le taux de létalité de la PI peut être élevé chez les enfants, allant jusqu'à 20% pour la septicémie et 50% pour la méningite dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Des séquelles neurologiques de longue durée, telles qu'une perte auditive, un retard mental, des troubles moteurs et des convulsions, ont été observés chez 24,7% (intervalle interquartile: 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 L'otite moyenne et la sinusite pneumococciques présentent des manifestations cliniques moins graves, mais sont des problèmes de santé publique beaucoup plus répandus à l'échelle mondiale, qui représentent une lourde charge économique, en particulier dans les pays où les frais payés directement par les patients constituent une large proportion des dépenses de santé. Elles entraînent en outre une consommation considérable d'antimicrobiens.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'absence d'un allaitement au sein exclusif, les carences nutritionnelles et la pollution intérieure sont des facteurs de risque de pneumonie, y compris de pneumonie à pneumocoques.²⁹ Outre la forte incidence observée

²⁷ Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006;354:1455–63.

²⁸ Edmond K, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(5):317–28.

²⁹ Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): report of an informal consultation. Geneva: World Health Organization, 2008 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241596336/en/, accessed May 2018).

²⁷ Kyaw MH, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med. 2006;354:1455–63.

²⁸ Edmond K, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(5):317–28.

²⁹ Global action plan for prevention and control of pneumonia (GAPP): report of an informal consultation. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241596336/en/, consulté en mai 2018).

pneumococcal disease in children <2 years of age, the risk is also increased in individuals with chronic medical conditions such as heart disease, lung disease, diabetes, sickle-cell anaemia, asplenia or other conditions that suppress the immune system, such as advanced HIV infection. Development of pneumococcal resistance to commonly used antimicrobials such as penicillins, macrolides, cephalosporins and co-trimoxazole is a serious problem in some parts of the world. Since large-scale introduction of pneumococcal vaccination, however, a reduction in the circulation of antimicrobial-resistant strains has been observed; among children under 2 years of age, disease caused by strains that are not susceptible to penicillins decreased from 70.3 to 13.1 cases per 100 000 (a decrease of 81%).²⁷

Diagnosis

While clinical diagnosis of pneumonia or meningitis is based on symptoms, signs and radiological tests, diagnosis of pneumococcal disease requires laboratory confirmation. A definitive diagnosis of pneumococcal infection is made by isolating the bacterium from blood or other normally sterile body sites, such as cerebrospinal fluid; however, etiological diagnosis is usually not possible in cases of non-bacteraemic pneumococcal disease, such as pneumonia and otitis media, as biological specimens are usually not available for testing. Rapid diagnostic tests, such as for antigens, and polymerase chain reaction assays are increasingly used, especially for the diagnosis of pneumococcal meningitis; these tests are more sensitive than bacterial culture, especially in patients pretreated with antimicrobials.

Treatment

Pneumococcal disease can be treated with antimicrobials. The choice of antimicrobial and the duration of treatment depend on the site of infection and the pattern of susceptibility to antimicrobials; the outcome depends on age, disease syndrome, severity, duration of illness before initiation of treatment and susceptibility to the antimicrobials used.

Naturally acquired immunity

The risk of pneumococcal disease decreases after early childhood and increases again in old age, suggesting acquisition of natural immunity and loss of immunity in older adults due to immunosenescence and increased susceptibility due to other diseases. The mechanisms of natural immunity are not fully understood, although antibodies to capsular polysaccharide, protein antigens and cell-mediated immune responses are thought to contribute.^{30, 31}

chez l'enfant de <2 ans, le risque de pneumococcie est également plus élevé chez les sujets présentant une affection médicale chronique, comme une cardiopathie, une pneumopathie, un diabète, une anémie falciforme, une asplénie ou d'autres pathologies qui provoquent une dépression du système immunitaire, telles que l'infection à VIH à un stade avancé. L'acquisition par les pneumocoques d'une résistance aux antibiotiques d'usage courant, comme les pénicillines, les macrolides, les céphalosporines et le cotrimoxazole, représente un grave problème dans certaines parties du monde. Toutefois, depuis que la vaccination antipneumococcique a été mise en place à grande échelle, on a observé une baisse de la circulation des souches résistantes aux antimicrobiens; parmi les enfants de <2 ans, le nombre de cas de maladies dues à des souches non sensibles aux pénicillines a régressé de 81%, passant de 70,3 à 13,1 cas pour 100 000.²⁷

Diagnostic

Le diagnostic clinique de la pneumonie ou de la méningite repose sur l'observation des symptômes et sur des tests radiologiques, mais une confirmation en laboratoire est nécessaire pour établir le diagnostic de la pneumococcie. Les infections à pneumocoques peuvent être diagnostiquées avec certitude en isolant la bactérie à partir du sang ou d'un autre site normalement stérile de l'organisme, comme le liquide céphalo-rachidien; cependant, dans le cas des pneumococcies non bactériémiques, telles que la pneumonie ou l'otite moyenne, le diagnostic étiologique n'est souvent pas possible car les échantillons biologiques ne sont généralement pas disponibles pour l'analyse. Les tests de diagnostic rapide, reposant par exemple sur la détection des antigènes, et les essais d'amplification en chaîne par polymérase sont de plus en plus souvent employés, en particulier pour le diagnostic de la méningite pneumococcique. Ces tests sont plus sensibles que la culture bactérienne, surtout chez les patients préalablement traités par des antimicrobiens.

Traitement

La pneumococcie peut être traitée au moyen d'antimicrobiens. Le choix de l'antimicrobien et la durée du traitement dépendent du site d'infection et du profil de sensibilité aux antimicrobiens. L'issue du traitement dépend de l'âge, du syndrome pathologique, de la gravité de la maladie, du temps écoulé entre son apparition et le début du traitement et de la sensibilité de l'agent pathogène aux antimicrobiens utilisés.

Immunité acquise naturellement

Le risque de pneumococcie diminue après la petite enfance mais recommence à augmenter chez les personnes âgées, ce qui laisse supposer qu'une immunité naturelle est acquise et que cette immunité décline chez les personnes âgées en raison de l'immunosénescence et d'une sensibilité accrue liée à d'autres maladies. Les mécanismes de l'immunité naturelle ne sont pas entièrement connus, mais on pense que les anticorps dirigés contre les polysides capsulaires, les antigènes protéiques et les réponses immunitaires à médiation cellulaire contribuent à l'acquisition de cette immunité.^{30, 31}

³⁰ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. J Mol Med (Berl) 2010; 88(2): 135-142.

³¹ Francis JP, et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. Pneumonia (Nathan Qld). 2016;8:12.

³⁰ Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development. J Mol Med (Berl) 2010; 88(2): 135-142.

³¹ Francis JP, et al. A longitudinal study of natural antibody development to pneumococcal surface protein A families 1 and 2 in Papua New Guinean Highland children: a cohort study. Pneumonia (Nathan Qld). 2016;8:12.

Pneumococcal conjugate vaccines

Two polysaccharide-protein conjugate vaccines have been on the market since 2009: the 10-valent (PCV10) and the 13-valent (PCV13) vaccines. Previously, a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was available, and at least 9 other pneumococcal conjugate vaccines containing 10–20 serotypes are undergoing trials in humans. WHO has developed a set of principles to ensure the quality, safety and efficacy of these vaccines.³² This position paper pertains to the currently licensed PCV10 and PCV13 used in children <5 years of age. The recommendations in this paper do not necessarily apply to products that become available in the future. Data on other PCV formulations, including the previously licensed PCV7 and the 9- and 11-valent conjugate vaccines that were evaluated in phase-3 clinical trials in Africa and Asia but were not licensed, are referred to where relevant to the use of PCV10 and PCV13.

Vaccine characteristics, content, dosage, administration and storage

PCV10 is composed of capsular polysaccharides purified from 10 serotypes: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F and 23F. Each capsular polysaccharide is conjugated to a carrier protein, either protein D (an outer membrane protein from non-typable *Haemophilus influenzae*), tetanus toxoid or diphtheria toxoid. Protein D is used as the carrier protein for 8 of the 10 serotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F); 19F is conjugated to diphtheria toxoid and serotype 18C to tetanus toxoid.³³

PCV10 contains the adjuvant aluminium phosphate and is presented in a single-dose syringe, a single-dose vial without preservative or a 4-dose vial that contains 2-phenoxyethanol as the preservative. The volume per dose is 0.5 mL. Each vaccine dose contains 1 µg each of the polysaccharide of serotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 and 23F and 3 µg each of the serotype-specific polysaccharide of serotypes 4, 18C and 19F.

PCV13 contains the capsular polysaccharides of serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F and 23F, individually conjugated to a nontoxic diphtheria cross-reactive material (CRM197) carrier protein. A 0.5-mL PCV13 dose contains approximately 2.2 µg of polysaccharide from each of 12 serotypes and approximately 4.4 µg of polysaccharide from serotype 6B. The vaccine contains aluminium phosphate as an adjuvant. PCV13 is available as a single-dose pre-filled syringe, in a single-

Vaccins antipneumococciques conjugués

Deux vaccins conjugués polysaccharide-protéine sont commercialisés depuis 2009: un vaccin 10-valent (VPC10) et un vaccin 13-valent (VPC13). Auparavant, un vaccin antipneumococcique conjugué 7-valent (VPC7) était également disponible et actuellement, au moins 9 autres vaccins antipneumococciques conjugués contenant 10 à 20 sérotypes font l'objet d'essais chez l'homme. L'OMS a défini une série de principes pour garantir la qualité, l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins.³² La présente note de synthèse traite des vaccins VPC10 et VPC13 actuellement homologués pour une utilisation chez les enfants de <5 ans. Les recommandations formulées dans cette note ne s'appliquent pas nécessairement aux produits futurs. Dans la mesure où elles sont pertinentes pour le VPC10 et VPC13, la présente note mentionne certaines données relatives à d'autres formulations du VPC, y compris le VPC7 précédemment homologué et les vaccins conjugués 9-valent et 11-valent qui ont été évalués dans le cadre d'essais cliniques de phase 3 en Afrique et en Asie mais qui n'ont pas été homologués.

Propriétés, contenu, dosage, administration et conservation des vaccins

Le VPC10 est constitué de polysides capsulaires purifiés provenant de 10 sérotypes, à savoir 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F et 23F. Chaque polyside capsulaire est conjugué à une protéine porteuse, qui peut être soit la protéine D (une protéine de la membrane externe d'*Haemophilus influenzae* non typable), soit l'anatoxine tétanique, soit encore l'anatoxine diphtérique. La protéine D est utilisée comme protéine porteuse pour 8 des 10 sérotypes (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F); le sérotype 19F est conjugué à l'anatoxine diphtérique et le sérotype 18C à l'anatoxine tétanique.³³

Le VPC10 est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium et se présente sous forme d'une seringue à dose unique, d'un flacon à dose unique sans agent conservateur ou d'un flacon à 4 doses contenant du 2-phénoxyéthanol comme conservateur. Le volume d'une dose est de 0,5 mL. Chaque dose de vaccin contient 1 µg de polyside de chacun des sérotypes 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 et 23F et 3 µg de polyside de chacun des sérotypes 4, 18C et 19F.

Le VPC13 contient les polysides capsulaires des sérotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F, chacun étant conjugué à la protéine diphtérique CRM197 non toxique (CRM=substance à réactivité croisée), qui sert de protéine porteuse. Une dose de 0,5 mL de VPC13 contient environ 2,2 µg de polyside par sérotype pour 12 des sérotypes et environ 4,4 µg de polyside pour le sérotype 6B. Le vaccin est adjuvanté avec du phosphate d'aluminium. Le VPC13 est disponible sous forme de seringue préremplie à dose unique, de flacon à dose

³² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (WHO Technical Report Series, No. 977, Annex 3). Geneva: World Health Organization; 2013

³³ Synflorix: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). London: European Medicines Agency; undated (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf, accessed May 2018).

³² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (WHO Technical Report Series, No. 977, Annex 3). Genève, Organisation mondiale de la Santé; 2013

³³ Synflorix: pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed). London: European Medicines Agency; undated (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf, consulté en mai 2018).

dose vial without preservative or in a 4-dose vial that contains 2-phenoxyethanol as the preservative.^{34, 35, 36}

The storage temperature for both PCV10 and PCV13 recommended by the manufacturers is 2–8 °C, and the vaccines must not be frozen. The 1- and 4-dose vials of both vaccines come with a Vaccine Vial Monitor 30.

A systematic review and meta-analysis of data on IPD serotypes from children <5 years during the period 1980–2007 (i.e. before national introduction of PCV in the country of the study) showed that the serotypes in PCV10 and PCV13 cover ≥70% of IPD in each geographical region (range, 70–84% for PCV10 and 74–88% for PCV13).²

Although the details of labelling may differ by country, both PCV10 and PCV13 are prequalified by WHO and licensed for active vaccination for the prevention of IPD, pneumonia and acute otitis media caused by the respective vaccine serotypes of *S. pneumoniae* in infants and children aged from 6 weeks to 5 years.^{36, 37} The vaccines are given by injection into the anterolateral aspect of the thigh of infants and into the deltoid from the second year of life onwards. For PCV10 and PCV13, the manufacturers recommend 3 primary doses at an interval of at least 4 weeks, plus a booster dose at least 6 months after the third dose (3p+1 schedule). The first dose can be given as early as 6 weeks of age; the booster dose is given preferably between 9 and 15 months of age. An alternative schedule consists of 2 primary doses given 2 months apart, starting at 2 months of age (6 weeks for PCV10), followed by a booster dose at least 6 months after the second dose (2p+1 schedule) for PCV10 and at 11–15 months of age for PCV13.

The manufacturers further recommend that previously unvaccinated infants aged 7–11 months should receive 2 doses, the second dose at least 4 weeks after the first, followed by a third dose in the second year of life at an interval of at least 2 months after the last primary dose. For PCV10, it is recommended that unvaccinated children aged 12 months to 5 years receive 2 doses, with an interval of at least 2 months between the first and second dose. For PCV13, unvaccinated children aged 12–23 months should receive 2 doses at an interval of

unique sans agent conservateur ou de flacon à 4 doses contenant du 2-phénoxyéthanol comme conservateur.^{34, 35, 36}

Pour le VPC10 comme pour le VPC13, la température de stockage recommandée par les fabricants est de 2–8 °C et les vaccins ne doivent pas être congelés. Les flacons à dose unique et les flacons à 4 doses des deux vaccins sont munis d'une pastille de contrôle des vaccins VVM30.

Une revue systématique et une méta-analyse des données relatives aux sérotypes responsables de la PI recueillies chez des enfants de <5 ans dans la période 1980–2007 (c'est-à-dire avant l'introduction nationale des VPC dans les pays étudiés) ont montré que les sérotypes contenus dans le VPC10 et le VPC13 étaient à l'origine de ≥70% des cas de PI dans chaque région géographique (plages de valeurs: 70–84% pour le VPC10 et 74–88% pour le VPC13).²

Bien que certains détails de l'étiquetage puissent varier d'un pays à l'autre, le VPC10 et le VPC13 sont tous deux préqualifiés par l'OMS et homologués pour une vaccination active aux fins de la prévention de la PI, de la pneumonie et de l'otite moyenne aiguë provoquées par les sérotypes correspondants de *S. pneumoniae* chez les nourrissons et les jeunes enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.^{36, 37} Les vaccins sont administrés par injection dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde à partir de la deuxième année de vie. Pour le VPC10 et le VPC13, les fabricants recommandent d'administrer 3 doses de primovaccination espacées d'au moins 4 semaines, suivies d'un rappel au moins 6 mois après la troisième dose (schéma 3p+1). La première dose peut être administrée dès l'âge de 6 semaines, la dose de rappel étant injectée de préférence entre les âges de 9 et 15 mois. Un autre schéma possible consiste à administrer 2 doses de primovaccination espacées de 2 mois à partir de l'âge de 2 mois (6 semaines pour le VPC10), suivies d'une dose de rappel au moins 6 mois après la deuxième dose pour le VPC10 (schéma 2p+1) et à l'âge de 11–15 mois pour le VPC13.

En outre, chez les nourrissons de 7 à 11 mois qui n'ont pas encore été vaccinés, les fabricants recommandent l'administration de 2 doses espacées d'au moins 4 semaines, suivies d'une troisième dose au cours de la deuxième année de vie, au moins 2 mois après la dernière dose de primovaccination. Pour le VPC10, il est recommandé que les enfants non vaccinés âgés de 12 mois à 5 ans reçoivent 2 doses, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre la première et la seconde dose. Pour le VPC13, les enfants non vaccinés âgés de 12 à 23 mois doivent recevoir 2 doses espacées d'au moins 2 mois, et ceux qui ont entre 2 et

预览已结束，完整报告链接和二维码如下：

https://www.yunbaogao.cn/report/index/report?reportId=5_25360

