

Université de Sherbrooke

**Évaluation de l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent pour la
prévention de la pneumonie acquise en communauté avec un calendrier 2+1**

Par

Jeannette Ndaya Tshibangu

Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la faculté de médecine et sciences de la santé en vue de l'obtention du
grade de maître *ès sciences* (M.Sc.) en sciences cliniques

Sherbrooke, Québec, Canada

Juillet, 2014

Membres du jury d'évaluation

Directeur : Arnaud Gagneur M.D., Ph.D., Département de pédiatrie

Directeur : Louis Valiquette M.D., M.Sc., FRCPC, Département de microbiologie et
infectiologie

Évaluatrice interne : Geneviève Baron, M.D., M.Sc., FRCPC, Département des sciences de
la santé communautaire

Évaluateur externe : François Boucher M.D., FRCPC, Département de pédiatrie, université
Laval

© Jeannette Ndaya Tshibangu, 2014

RÉSUMÉ

Évaluation de l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué heptavalent pour la prévention de la pneumonie acquise en communauté avec un calendrier 2+1

Par

Jeannette Ndaya Tshibangu, Programmes de sciences cliniques

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) a été homologué au Canada en 2001. Au Québec, le programme universel de vaccination a été initié en décembre 2004, avec un calendrier de 2+1, à 2, 4 et 12 mois, pour les enfants à faible risque, âgés de moins de 5 ans. Pour évaluer l'efficacité du vaccin, il faudrait pouvoir cibler les pneumonies causées par le pneumocoque parmi tous les cas identifiés de pneumonie. Cependant, l'étiologie des pneumonies est difficile à établir, notamment en pédiatrie. L'objectif de cette étude cas-témoins est d'évaluer l'efficacité du VPC-7 à prévenir la pneumonie acquise en communauté (PAC), validée selon les critères radiologiques standardisés établis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Un total de 151 enfants, âgés de 2 à 59 mois et hospitalisés au CHUS pendant la période d'implantation du vaccin, soit du 1er janvier 2005 au 31 décembre 2007, pour une PAC confirmée par radiographie, ont constitué le groupe des cas. À chaque cas ont été appariés quatre témoins selon l'âge et le lieu de résidence lors de l'hospitalisation index. Les données cliniques des cas ont été obtenues à partir des dossiers électroniques des patients, les données relatives aux facteurs de confusion potentiels ont été collectées en entrevue téléphonique et les données vaccinales à partir du registre régional d'immunisation. L'efficacité vaccinale a été évaluée par régression logistique conditionnelle, en ajustant pour les facteurs de confusion les plus plausibles. L'analyse multivariée a mis en évidence plusieurs facteurs de risque de PAC comme l'asthme $RC=4,6$ (95% IC: 2,5-8,6; $p<0,001$), l'ethnie caucasienne $RC=0,2$ (95% IC: 0,1-0,6; $p=0,003$), le tabagisme secondaire $RC=2,2$ (95% IC: 1,3-3,6; $p=0,003$), l'existence d'au moins une condition médicale sous-jacente $RC=3,5$ (95% IC: 1,7-7,2; $p=0,001$) et la présence d'au moins trois enfants de moins de 5 ans dans une même famille $RC=2,9$ (95% IC: 1,5-5,2; $p=0,001$). L'efficacité du VPC-7 à prévenir la PAC chez les enfants de moins de 5 ans, avec au moins 1 dose, était de 35% (95%IC -7% – 60%; $p=0,08$). Chez les enfants âgés de ≥ 2 ans, l'efficacité vaccinale était de 58% (95% IC 11,1% – 80,4%; $p=0,024$) avec au moins 1 dose et de 68% (95% IC : 12,5% – 88,1%; $p=0,026$) avec 2 doses. En conclusion, les résultats confirment l'efficacité du VPC-7 à prévenir la PAC avec un nombre réduit des doses. C'est la première étude qui évalue l'efficacité du VPC-7, avec un calendrier 2+1, à prévenir la PAC identifiée sur base des critères radiologiques de l'OMS et en ajustant pour les facteurs confondants.

Mots-clés : pneumonie acquise en communauté, vaccin pneumococcique conjugué, pneumocoque, efficacité vaccinale, calendrier 2+1.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	IX
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : PNEUMONIE ACQUISE EN COMMUNAUTÉ (PAC).....	5
1.1 Incidence.....	5
1.2 Fardeau économique	6
1.3 Facteurs de risques	7
1.4 Étiologie.....	12
1.5 Diagnostic	15
1.5.1 Symptômes cliniques	16
1.5.2 Culture microbiologique	18
1.5.3 Tests d’antigènes	20
1.5.4 Réaction en chaîne par polymérase (PCR)	21
1.5.5 Sérologie	23
1.5.6 Réactants non-spécifiques de la phase aigüe.....	24
1.5.7 Radiologie.....	24
1.6 Prise en charge	26
1.6.1 Traitement.....	26
1.6.2 Traitements adjuvants	31
1.6.3 Traitement préventif.....	31
CHAPITRE 2 : STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	33
CHAPITRE 3 : VPC-7 ET PROGRAMME DE VACCINATION AU QUÉBEC	35

CHAPITRE 4 : RECENSION DES ÉCRITS.....	39
4.1 Essais cliniques randomisés	39
4.1.1 Essai clinique randomisé 1	39
4.1.1.1 Design de l'étude.....	39
4.1.1.2 Méthodologie.....	40
4.1.1.3 Résultats.....	41
4.1.1.4 Discussion.....	41
4.1.2 Essai clinique randomisé 2	42
4.1.2.1 Design de l'étude.....	42
4.1.2.2 Méthodologie.....	42
4.1.2.3 Résultats.....	43
4.1.2.4 Discussion.....	43
4.1.3 Essai clinique randomisé 3	44
4.1.3.1 Design de l'étude.....	44
4.1.3.2 Méthodologie.....	44
4.1.3.3 Résultats.....	45
4.1.3.4 Discussion.....	45
4.1.4 Forces et limites des essais cliniques	46
4.1.5 Conclusion sur les essais cliniques	47
4.2 Étude quasi expérimentale, série chronologique.....	47
4.2.1 Design de l'étude.....	47
4.2.2 Méthodologie.....	48
4.2.3 Résultats.....	48
4.2.4 Discussion.....	49
4.2.5 Forces et limites.....	50

4.3 Étude de nature écologique, série chronologique	50
4.3.1 Design de l'étude.....	50
4.3.2 Méthodologie.....	51
4.3.3 Résultats.....	51
4.3.4 Discussion.....	52
4.3.5 Forces et limites.....	52
4.4 Résumé des études	53
CHAPITRE 5 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS.....	56
5.1 Problématique et pertinence de l'étude.....	56
5.2 Objectifs.....	57
CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS	58
6.1 Titre de l'article	58
6.2 Auteurs.....	58
6.3. Statut de l'article	58
6.4 Avant-propos	58
6.5 Autorisation de rédaction d'un mémoire par article	59
6.6 Résumé de l'article.....	59
6.7 Article	61
CHAPITRE 7 : DISCUSSION	90
7.2 Caractéristiques des pneumonies	91
7.2.1 Validation des cas de PAC sur base des critères de l'OMS	91
7.2.2 Résultats radiographiques des PAC validées	91
7.2.3 Durée d'hospitalisation	92
7.3 Efficacité vaccinale	92
7.4 Forces et limites	97

7.5 Retombées attendues et perspectives	100
CHAPITRE 8 : CONCLUSION	101
CHAPITRE 9 : REMERCIEMENTS	102
CHAPITRE 10 : LISTE DES RÉFÉRENCES	103
ANNEXE I : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DU CHUS	121
ANNEXE II : CONFIRMATION DE LA SOUMISSION DE L'ARTICLE	123

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Association entre certains facteurs de risque et la pneumonie ou les infections des voies respiratoires basses.....	10
Tableau 2 : PAC en pédiatrie : les pathogènes communs selon l'âge	12
Tableau 3 : Thérapie empirique pour PAC pédiatrique (Tiré de Bradley <i>et al.</i> , 2011 et adapté avec la permission de <i>Oxford University Press</i>).....	28
Tableau 5 : Couverture vaccinale contre le pneumocoque selon la cohorte de naissance ...	38
Tableau 6 : Résumé des études présentées	54

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence des cas d'infections à pneumocoque aux États-Unis.....	15
---	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 2+1 : Schéma avec deux doses en primovaccination et une dose de rappel
- 3+1 : Schéma avec trois doses en primovaccination et une dose de rappel
- CHUS : Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke
- CIM: Classification internationale des maladies
- CIRESSS : Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de la santé
- CRP : Protéine C réactive
- EV : Efficacité vaccinale
- ECR : Essai clinique randomisé
- GB : Globules blancs
- Hib : *Haemophilus influenzae* type b
- HR : Hazard Ratio
- IC : Intervalle de confiance
- IIP : Infection invasive pneumococcique
- IIQ : Intervalle inter-quartiles
- NCKP : Northern California Kaiser Permanente
- NIS : Nationwide Inpatient Sample
- OMA : Otites moyennes aiguës
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAC : Pneumonie acquise en communauté
- PCR : Réaction de polymérase en chaîne
- RC : Rapport des cotes
- RR : Risque relatif
- VPC-7 : Vaccin pneumococcique conjugué heptavalent
- VRS : Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

La pneumonie est une infection respiratoire aiguë, causée par un microorganisme et qui attaque les poumons, touchant les alvéoles, les bronchioles et le tissu interstitiel dans le parenchyme pulmonaire (Chetty et Thomson, 2007; Korppi, 2006; Morello *et al.*, 1998; Tortora *et al.*, 2007). La pneumonie chez l'enfant est fondamentalement différente de celle que l'on retrouve chez l'adulte (McIntosh, 2002); elle diffère par ses symptômes et signes cliniques, son diagnostic et son traitement. Ce qui fait que la pneumonie en pédiatrie présente un sujet bien distinct de la pneumonie observée chez l'adulte.

Les signes et les symptômes les plus fréquemment trouvés sont la toux, la fièvre, une difficulté respiratoire qui se manifeste par l'augmentation de la fréquence respiratoire et par un tirage sous-costal; des douleurs thoraciques ou abdominales y sont parfois associées (Chetty et Thomson, 2007; Korppi, 2006; Ploin *et al.*, 2006; WHO, 2012).

Le diagnostic de la pneumonie est habituellement établi cliniquement; la radiographie pulmonaire est nécessaire pour confirmer l'atteinte parenchymateuse et elle permet de rechercher les complications (Durbin et Stille, 2008; Épaud *et al.*, 2006; Korppi, 2006).

Selon l'OMS, environ 150 millions de cas de pneumonie surviennent chaque année, chez les enfants âgés de moins de cinq ans, au niveau mondial (Greenwood, 2008; Rudan *et al.*, 2008). Parmi ceux-ci, 20 millions de cas sont classés comme assez sévères pour nécessiter une hospitalisation. Deux millions d'enfants en décèdent chaque année, avec la presque totalité des décès survenant dans les pays en développement (Rudan *et al.*, 2008; Rudan *et al.*, 2013; Wardlaw *et al.*, 2006). Ce nombre constitue 20% des décès toutes causes chez les enfants de moins de cinq ans et ce, en excluant les cas néonataux. Ce qui signifie que la

pneumonie à elle seule cause plus de décès que la malaria, la rougeole et le SIDA réunis (Durbin et Stille, 2008; Greenwood, 2008; Wardlaw *et al.*, 2006; WHO, 2012).

La pneumonie peut être classifiée selon le lieu d'acquisition ou selon son étiologie. On trouve trois catégories de pneumonie selon le lieu d'acquisition : 1) la pneumonie acquise en milieu hospitalier (PH) ou pneumonie nosocomiale (PN), elle est contractée dans un délai égal ou supérieur à 48 heures suivant l'admission du patient dans un milieu hospitalier ou dans les deux semaines suivant le départ du milieu hospitalier; 2) la pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAV), qui est acquise dans un délai égal ou supérieur à 48 heures après une intubation endotrachéale; 3) la pneumonie acquise en dehors du milieu hospitalier ou pneumonie acquise en communauté (PAC); le caractère « communautaire » fait référence à l'aspect collectif de l'infection transmise dans une population. Ces trois catégories de pneumonie diffèrent de par leur épidémiologie et leur prise en charge (Grenier *et al.*, 2011; Korppi, 2006; McEachern et Campbell, 1998).

Selon l'étiologie de l'infection établie, on trouve : 1) la pneumonie virale, causée par un virus, avec généralement le virus respiratoire syncytial (VRS) le plus rencontré, l'adénovirus, l'influenza A et B ou le virus parainfluenza (Jaroszewski *et al.*, 2012) ; 2) la pneumonie typique, causée par des bactéries facilement identifiables en culture comme : *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (Jaroszewski *et al.*, 2012) et 3) la pneumonie atypique causée par une bactérie difficilement cultivable au laboratoire comme : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii* et *Legionella pneumophila* (Jaroszewski *et al.*, 2012; Korppi, 2006).

Avec l'introduction, dans les années 1990, du vaccin conjugué pour la prévention des infections liées au *Haemophilus influenzae* type b (Hib) et, par conséquent, l'élimination des méningites et infections invasives causées par cette bactérie, le pneumocoque est devenu la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les cas d'infections invasives

pneumococciques (IIP) chez les jeunes enfants (S. Black *et al.*, 2000). Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) a été recommandé aux États-Unis en 2000, pour la prévention des méningites et des infections invasives liées au pneumocoque chez les enfants de moins de cinq ans (American Academy of Pediatrics, 2000). Les États-Unis ont adopté le schéma de vaccination recommandé par le fabricant, de trois doses pour la primovaccination et une dose de rappel. Ce vaccin a été homologué au Canada en mai 2001. Cependant au Canada, les différentes provinces ont adopté différents calendriers; par exemple les provinces du Manitoba, Saskatchewan, Nouveau Brunswick et les Territoires du Nord-Ouest ont adopté un schéma 3+1 et les provinces de Colombie-Britannique, Ontario, Québec et Terre-Neuve-et-Labrador ont opté pour le régime de 2 doses en primovaccination et une dose de rappel. Au Québec, le vaccin a été offert aux enfants à haut risque à partir d'octobre 2002 sous un régime à 4 doses (2, 4, 6 et 12-18 mois) et à tous les autres enfants âgés de moins de cinq ans, à partir de décembre 2004, selon un calendrier 2+1 (2, 4 et 12 mois).

Les recommandations pour un calendrier avec un nombre réduit de doses au Québec ont été basées sur les résultats d'études d'immunogénicité au Royaume-Uni, sur une étude cas-témoin d'efficacité aux États-Unis et une analyse économique réalisée au Québec (Comité sur l'immunisation du Québec, 2005; Goldblatt *et al.*, 2006; Whitney *et al.*, 2006). Ces études indiquent que les taux d'anticorps sont légèrement plus bas avec un calendrier comportant deux doses par rapport à trois doses pour la primovaccination mais que les différences s'estompent après la dose de rappel.

Dans ce projet nous évaluons l'efficacité du VPC-7 à prévenir les PAC chez les enfants âgés de moins de cinq ans de la région de l'Estrie, durant la période d'implantation du programme universel de vaccination, soit du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007.

Ce travail est divisé en 7 chapitres. L'épidémiologie de la PAC est présentée dans le chapitre 1. Les chapitres 2 et 3 introduisent brièvement le pneumocoque et le VPC-7. Le chapitre 4 synthétise une revue de littérature sur l'efficacité du VPC-7 à prévenir les pneumonies. Le chapitre 5 expose la problématique et les objectifs de ce projet. Le chapitre 6 intègre un article scientifique, qui traite de la méthodologie et des résultats des travaux de recherche réalisés dans le cadre de cette maîtrise, intitulé : « Effectiveness of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine for the prevention of community-acquired pneumonia using a 2+1 Infant Schedule in Quebec, Canada ». Des résultats additionnels seront présentés dans le chapitre 7.

CHAPITRE 1 : PNEUMONIE ACQUISE EN COMMUNAUTÉ (PAC)

La PAC est une infection commune, potentiellement dangereuse en pédiatrie et régulièrement rencontrée dans la pratique médicale pédiatrique (Don *et al.*, 2009; McIntosh, 2002).

1.1 Incidence

L'incidence de la PAC diminue chez les enfants à mesure que ceux-ci vieillissent (Heiskanen-Kosma *et al.*, 1998; Lee *et al.*, 2010a). Dans les pays développés, la PAC représente 3 à 18% de toutes les hospitalisations chez les enfants (Farha et Thomson, 2005). En Amérique du Nord, l'incidence annuelle chez les enfants de moins de cinq ans est de 34 à 40 cas/1000 enfants (McIntosh, 2002). Une étude de cohorte rétrospective menée au Wisconsin aux États-Unis, sur les admissions pour une pneumonie entre 1996 et 1998, a permis d'estimer l'incidence des PAC aux États-Unis, chez les enfants de moins de moins 5 ans, à 6,6 cas /1000 enfants et chez ceux âgés entre 5 et 18 ans à 1,7 cas /1000 enfants (Henrickson *et al.*, 2004). Au Canada, Petit et coll. ont évalué pour la période 1997-1998, à l'aide des bases des données provinciales et des données publiées, le risque cumulatif pour la pneumonie à pneumocoque chez les enfants de 6 mois à 9 ans, à 5%, soit 1 cas pour 20 enfants (Petit *et al.*, 2003). Morrow et coll., quant à eux, ont utilisé diverses sources, incluant les bases de données provinciales, des études publiées et l'opinion d'experts, pour estimer le nombre des cas de pneumonie à pneumocoque, pour l'année 2001 au Canada. Ces auteurs ont estimé à 819, 1762 et 768 le nombre de cas hospitalisés et 2471, 7896 et 6966 le nombre de cas non-hospitalisés chez les enfants âgés de moins d'un an, de 1 à 4 ans et de 5 à 9 ans, respectivement (Morrow *et al.*, 2007). Pour le Québec, Boulianne et coll. ont extrapolé les statistiques concernant l'incidence des pneumonies à pneumocoque au Canada pour l'estimer à 2800 cas chez les enfants de moins de 5 ans en

2001 (Boulianne *et al.*, 2007). Le profil en Europe est similaire qu'en Amérique du Nord, avec une incidence annuelle de 36 cas par 1000 enfants âgés de moins de cinq ans et de 16,2 /1000 chez ceux âgés de plus de cinq ans (Jokinen *et al.*, 1993).

La fréquence des hospitalisations pour la PAC varie avec les saisons de l'année, atteignant un pic pendant les mois d'hiver et un creux pendant l'été (Crighton *et al.*, 2004; De Wals *et al.*, 2008a; De Wals *et al.*, 2008a; Dowell *et al.*, 2003). Des facteurs comme la température (Kim *et al.*, 1996; Lieberman *et al.*, 1999), la sécheresse et la pollution de l'air environnant (Donaldson et Keatinge, 2002; Kim *et al.*, 1996), les virus circulants (Muller-Pebody *et al.*, 2002; Simonsen *et al.*, 2000) et la promiscuité des personnes pendant les mois d'hiver (Bogaert *et al.*, 2004) sont associés à la survenue des maladies infectieuses (Crighton *et al.*, 2008; Donaldson et Keatinge, 2002; Lieberman *et al.*, 1999; Muller-Pebody *et al.*, 2002; Simonsen *et al.*, 2000) et des infections pneumococciques (Dowell *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 1996). La contribution relative de ces facteurs environnementaux, microbiologiques et comportementaux au phénomène de variation saisonnière n'est pas encore bien comprise (Dowell et Ho, 2004). Le pic observé en hiver pourrait refléter une augmentation de la propagation des infections, favorisée par la promiscuité des gens, qui ont tendance à passer plus de temps à l'intérieur, ainsi qu'une diminution de la résistance de l'hôte causée par une déficience de la clairance mucociliaire provoquée par la sécheresse de l'air intérieur (Durbin et Stille, 2008). Ainsi, la susceptibilité de l'hôte aux infections augmenterait pendant les mois d'hiver plutôt qu'un phénomène de fluctuation de l'incidence des agents infectieux (Dowell, 2001a). Cependant, le mécanisme physiologique sous-jacent à cette susceptibilité accrue pendant l'hiver n'est pas connu (Dowell et Ho, 2004).

1.2 Fardeau économique

L'étude de Petit et coll. établit pour la période 1997-1998, au Canada, un coût annuel de prise en charge pour les hospitalisations dues à la pneumonie à pneumocoque chez les enfants de 6 mois à 9 ans, s'élevant à 9 millions de dollars (Petit *et al.*, 2003). Morrow et

coll. estimaient, pour l'année 2001, à un peu plus de 10 millions de dollars le coût de prise en charge pour les hospitalisations liées à la pneumonie à pneumocoque chez les enfants âgés de moins de 10 ans au Canada (Morrow *et al.*, 2007). Au Québec, en 2001, le coût de prise en charge des cas annuels de pneumonies à pneumocoque chez les enfants de moins de 5 ans était estimé à près de deux millions de dollars, extrapolé à partir des données du Canada sur les hospitalisations et les cas en ambulatoire (Boulianne *et al.*, 2007).

1.3 Facteurs de risques

Plusieurs facteurs, démographiques, environnementaux et de condition de santé sont associés à la survenue de PAC (Barsam *et al.*, 2012; Bogaert *et al.*, 2004; Heiskanen-Kosma *et al.*, 1997; Koch *et al.*, 2003a; Nascimento-Carvalho *et al.*, 2002).

Parmi les facteurs démographiques, on note l'âge et le sexe de l'enfant, l'âge de la mère, et l'origine ethnique du patient. En effet, avant l'âge de cinq ans, les enfants sont plus susceptibles à la PAC qu'à tout autre âge de la vie (Korppi, 2006; McIntosh, 2002; UNICEF, 2006; Wardlaw *et al.*, 2006) et les garçons tendent à développer davantage de PAC que les filles (Chetty et Thomson, 2007; Durbin et Stille, 2008; Durbin et Stille, 2008). L'étude de Black et coll. a démontré un risque accru pour les enfants afro-américains comparativement aux enfants blancs de développer une pneumonie avec un HR de 1,43 (95% IC : 1,00 – 2,05) (S. B. Black *et al.*, 2002; Harrison *et al.*, 2000; Robinson *et al.*, 2001) et que la tendance est renversée chez les adultes (Grijalva *et al.*, 2007; Lemos-Filho1 *et al.*, 2012). Le jeune âge de la mère présenterait un facteur de risque pour les infections des voies respiratoires basses (Martinez *et al.*, 1992).

Certains facteurs environnementaux exposent davantage les enfants au risque de pneumonie : la pollution de l'air ambiant due à l'utilisation de la biomasse pour les feux de cuisine ou le chauffage; l'habitation dans des logements surpeuplés; le tabagisme dans

l'environnement des enfants; le contact avec d'autres enfants à la garderie ou à l'école (Dherani *et al.*, 2008; Ramesh Bhat *et al.*, 2012; WHO, 2012; Zutavern *et al.*, 2007).

Le tableau 1 illustre l'association, entre ces facteurs et la maladie, démontrée dans des études réalisées.

Le statut socio-économique de l'individu est aussi associé à la survenue des PAC. Les déterminants généralement utilisés dans les pays développés pour le statut socio-économique sont le type d'occupation professionnelle, le niveau d'éducation et/ou le revenu (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2002; Oakes et Rossi, 2003; Ramesh Bhat *et al.*, 2012).

Certaines pathologies sous-jacentes sont établies comme facteurs de risques associés aux infections invasives à pneumocoque jusqu'à l'âge de 17 ans. Ces facteurs sont souvent considérés dans les études concernant les infections à voies respiratoires basses, notamment la pneumonie (Durbin et Stille, 2008; Teepe *et al.*, 2010; UNICEF, 2006). Le protocole d'immunisation du Québec indique ces facteurs comme conditions pour un régime à 4 doses de vaccin pneumococcique conjugué et les énumère comme suivant (Protocole d'immunisation du Québec, 2009) : asplénie congénitale ou fonctionnelle; état d'immunosuppression; implant cochléaire; insuffisance rénale chronique ou syndrome néphrotique; grande prématurité (< 32 semaines) ou très faible poids à la naissance (< 1 500 g) (ce facteur de risque est présent au cours de la première année de vie); maladie pulmonaire chronique (ex. fibrose kystique, l'asthme n'est pas une indication, à moins qu'il ne soit accompagné d'une bronchite chronique ou d'une corticothérapie systémique de longue durée); maladie cardiaque chronique (ex. : insuffisance cardiaque, cardiomyopathie, cardiopathie cyanogène); maladie hépatique; diabète; écoulement chronique de liquide céphalorachidien (LCR); condition médicale pouvant compromettre l'évacuation des

sécrétions respiratoires et augmenter les risques d'aspiration (ex. : une lésion médullaire, un trouble convulsif, des troubles neuromusculaires); anémie falciforme.

Dans les pays en développement interviennent, en plus, d'autres facteurs comme la malnutrition, la présence d'autres infections (malaria, rougeole), la possibilité d'accès aux soins de santé primaire et d'autres notions de statut socio-économique (Nascimento-Carvalho *et al.*, 2002; Rudan *et al.*, 2008; UNICEF, 2006; Wardlaw *et al.*, 2006; Wonodi *et al.*, 2012).

Tableau 1 : Association entre certains facteurs de risque et la pneumonie ou les infections des voies respiratoires basses

Variable	*Barsam <i>et al.</i> , 2012	&Jackson <i>et al.</i> , 2013		§Koch, 2003
	RC (95% IC)	RC méta-estimation (95% IC)		RR (95% IC)
		Pays industrialisés	Pays en développement	
Allaitement (>3 mois)	0,14 (0,06–0,32)			
Allaitement <4 mois			2,6 (1,6–4,4)	
Allaitement non exclusif		1,3 (0,2-8,4)	2,7 (1,7–4,4)	2,98 (0,91–9,71)
Absence d'allaitement		1,3 (0,2-8,4)	2,8 (1,0–7,7)	3,66 (1,06–12,6)
Ethnie (Blancs)	0,80 (0,41–1,88)			
Mère non-fumeuse	0,21 (0,07–0,58)			
Père non-fumeur	0,66 (0,23–1,83)			
Tabagisme passif (Présence des fumeurs dans la maison)		2,1 (1,3-3,6)	2,5 (0,8–8,0)	2,13 (1,30–3,47)

Pollution de l'air intérieur			1,6 (1,6–2,3)	
Promiscuité (> 2 personnes/pièce)		2,3 (1,3-4,0)	2,2 (1,8–2,7)	1,95 (1,19–3,19)
Âge de la mère (>19 ans)	0,99 (0,92–1,06)			
Fréquentation de la garderie			8,0 (3,6–17,7)	1,31 (0,70–2,44)
Fréquentation du CPE				3,28 (2,12–5,06)
Sexe (Masculin)			1,5 (1,0–2,3)	1,53 (1,10–2,12)

*Barsam *et al.* : Association entre les facteurs de risque et la pneumonie, par une régression logistique multivariable chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans.

&Jackson *et al.* : Méta-analyse : Association entre les facteurs de risque et infections aiguës des voies respiratoires basses, par une analyse multivariée, chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

§Koch *et al.* : Association entre les facteurs de risque et infections aiguës des voies respiratoires basses, par une analyse multivariée chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

1.4 Étiologie

L'identification du microorganisme causal est importante pour pouvoir diriger le traitement empirique et cibler le pathogène, réduisant ainsi la pression sélective qui diminue le risque de résistance (T. M. File, 2003).

Divers pathogènes, bactéries et virus, sont responsables de la survenue des PAC en pédiatrie. L'étiologie des PAC est difficile à identifier; et, les signes cliniques à eux seuls ne permettent pas de différencier aisément une étiologie virale d'une étiologie bactérienne, surtout que l'infection virale peut précéder l'infection bactérienne (Foy *et al.*, 1979; Madhi *et al.*, 2004; Turner *et al.*, 1987). Cependant l'âge, comme on le voit dans le tableau 1, ainsi que le tableau clinique et le contexte dans lequel se situe l'infection, permettent une orientation étiologique (Bingen, 2005).

Tableau 2 : PAC en pédiatrie : les pathogènes communs selon l'âge

Âge	Pathogènes	Commentaires
3 semaines à 3 mois	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Transmission verticale • Afébrile • Infiltrat interstitiel en radiographie
	Virus syncytial respiratoire (VRS)	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchiolite avec respiration sifflante plus commune; pneumonie lobaire possible • Débute généralement à la fin automne
	Parainfluenza	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchiolite ou pneumonie • Rencontré du printemps à l'automne
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Majeure cause bactérienne à travers toute l'enfance
	<i>Bordetella pertussis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trachéobronchite avec une toux

		<p>paroxystique sévère, sans fièvre</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie rencontrée occasionnellement, généralement liée à l'aspiration
3 mois à 4 ans	VRS, parainfluenza, metapneumovirus humain, influenza, rhinovirus	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie chez les tout-petits est souvent virale
	<i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pathogène traité en majorité dans ce groupe d'âge
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Possible à tous les âges • Incidence plus élevée chez les enfants approchant l'âge scolaire
5 ans à l'adolescence	<i>M. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cause traitée en majorité chez les enfants en âge scolaire et adolescents
	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Une cause importante aussi; présentation clinique similaire à <i>M. pneumoniae</i>
	<i>S. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Une cause importante • Des complications s'ensuivent souvent, spécialement l'empyème
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Principalement dans les régions où populations à haute prévalence de tuberculose • Haut risque à la puberté et pendant la grossesse

Tiré de Durbin & Stille, 2008 avec la permission de l'*American Academy of Pediatrics*.

La connaissance actuelle sur l'étiologie des PAC en pédiatrie est principalement basée sur les résultats d'études sérologiques des années 1980-1990 (Don *et al.*, 2010). Dans les études plus récentes, la recherche des antigènes viraux et bactériens dans les urines et les

échantillons respiratoires ainsi que la recherche des anticorps dans le sérum sont les méthodes les plus utilisées. Cependant, les résultats microbiologiques dans ces études dépendent du devis de l'étude, de la distribution des âges dans l'échantillon, de la sévérité de la maladie et des tests disponibles pour l'identification des pathogènes (Heiskanen-Kosma *et al.*, 2003; Korppi *et al.*, 1992). Ainsi, il a été trouvé que ce sont les tout-petits et les cas sévères qui sont surreprésentés chez les hospitalisés, mettant ainsi l'emphase sur le rôle du pneumocoque et des virus invasifs comme le VRS, le parainfluenza 3 et l'adénovirus; tandis qu'en ambulatoire, on trouve des enfants en âge scolaire et des cas non sévères, présumant et/ou surestimant le rôle du *M. pneumoniae* (Korppi, 2003; McIntosh, 2002). Le pneumocoque est rencontré aussi bien chez les patients hospitalisés que chez ceux en ambulatoire. Chez les enfants admis à l'hôpital, les virus sont les agents causaux des PAC dans 29-62% des cas, tandis qu'en ambulatoire, ils comptent pour 20-30% des cas (Korppi, 2003; McIntosh, 2002).

Les infections mixtes, virales et bactériennes, sont communes, notamment chez les enfants de < 2 ans, et sont retrouvées dans 3-30% des PAC (Korppi, 2006; Madhi *et al.*, 2004). Elles reflètent la grande prévalence des infections à VRS dans cette tranche d'âge (Chetty et Thomson, 2007).

Le pneumocoque reste le principal agent bactérien causal des PAC chez les enfants; on le retrouve à tous les âges. Avant l'avènement du vaccin conjugué, le pneumocoque était responsable de jusqu'à 44% des pneumonies ou PAC chez les enfants (Marston *et al.*, 1997; Michelow *et al.*, 2004). Depuis l'utilisation du vaccin conjugué, on observe une diminution des cas d'infections associées au pneumocoque, notamment aux sérotypes contenus dans le vaccin, comme le montrent des études complétées aux États-Unis (figure 1) (S. Black *et al.*, 2004; Grijalva *et al.*, 2007; Whitney *et al.*, 2003; Zhou *et al.*, 2007). L'étude réalisée au Québec, comparant la période pré-implantation du programme (de 2001 à 2004) à la période 2005-2006, démontre une réduction de 72% de la fréquence des

pneumonies lobaires (associées au pneumocoque) hospitalisées chez les enfants de moins de 5 ans (Bédard *et al.*, 2009; De Wals *et al.*, 2008a).

Finalement, dans 15-40% des cas le pathogène reste non identifié (Chetty et Thomson, 2007; Korppi, 2004).

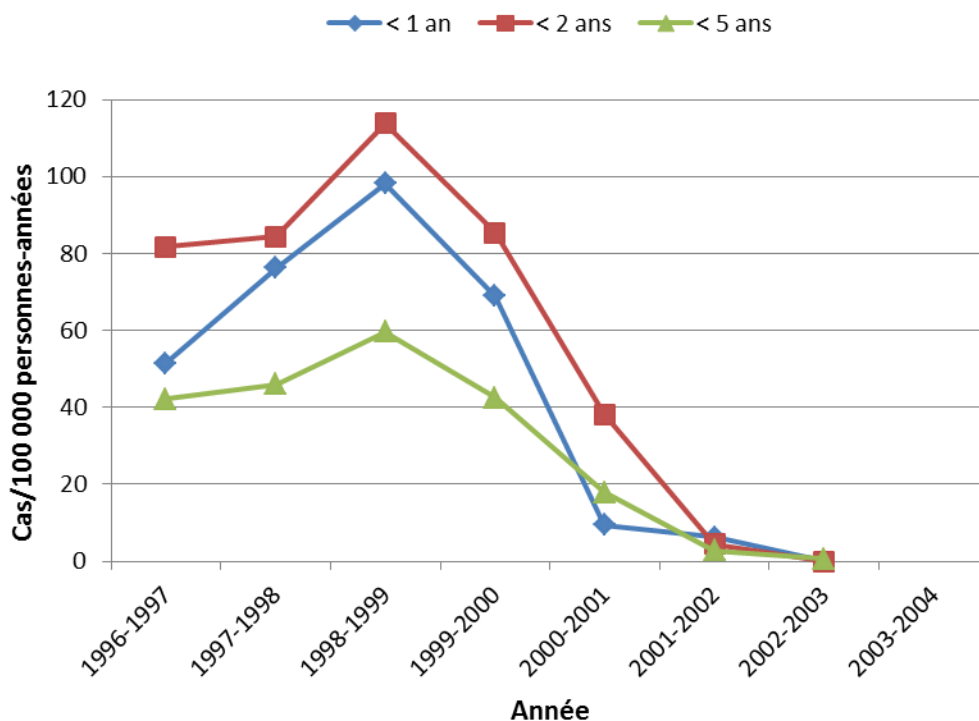


Figure 1 : Incidence des cas d'infections à pneumocoque aux États-Unis.

Incidence en cas/100 000 personnes-années des infections invasives à pneumocoque allant de la période avant introduction du VPC-7 aux États-Unis en 2000 et après (Figure produite à partir des données de Black *et al.*, 2004).

1.5 Diagnostic

Dans la pratique clinique, il est rarement possible de séparer de façon définitive les PAC d'étiologie virale de celles d'étiologie bactérienne. Le diagnostic par l'identification directe de l'agent causal est difficile, à cause de la difficulté qu'ont les enfants de produire des

expectorations (Chetty et Thomson, 2007; Don *et al.*, 2009; Korppi, 2003; McIntosh, 2002). Les méthodes invasives, qui permettent d'obtenir des échantillons pour analyse, en diminuant le risque de contamination, comme l'aspiration transtrachéale et le lavage broncho-alvéolaire, ne sont utilisées que dans des cas très sévères (Jaroszewski *et al.*, 2012; Korppi, 2003).

1.5.1 Symptômes cliniques

La triade symptomatique, base du diagnostic clinique en pédiatrie, est formée de la fièvre, de la toux et des signes respiratoires (tachypnée et tirage). Une fièvre d'apparition brutale avec altération de l'état général, parfois associée à une douleur thoracique ou un syndrome douloureux abdominal est évocatrice d'une pneumonie lobaire aiguë à pneumocoque; un début plus progressif avec toux pénible et durable, état général conservé, signes extraréspiratoires variés (myalgie, éruption cutanée, manifestations auto-immunes) est davantage évocateur d'une pneumonie bactérienne atypique (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) ou virale (VRS, adénovirus, para-influenza) (Épauld *et al.*, 2006; Ploin *et al.*, 2006).

L'OMS a mis une importance particulière sur la tachypnée en définissant des seuils selon l'âge : une fréquence respiratoire supérieure à 60, 50 et 40 respirations par minute chez les enfants de < 2 mois, 2-12 mois et 12 mois-5 ans, respectivement, peut indiquer la présence d'une pneumonie (Chetty et Thomson, 2007). Dans l'étude de Palafox et coll. on a trouvé que la tachypnée, telle que définie par l'OMS, avait une sensibilité de 74% et une spécificité de 67% dans les cas des pneumonies confirmées radiologiquement (Palafox *et al.*, 2000).

Les autres signes, comme la présence des foyers de râles crépitant avec diminution du murmure vésiculaire, la présence d'un souffle tubaire et la matité à la percussion thoracique sont de signes de bonne valeur prédictive positive (Ploin *et al.*, 2006).

En général, les critères cliniques utilisés pour le diagnostic des pneumonies ont une bonne sensibilité (80%), mais une faible valeur prédictive positive (25%) à cause de la faible spécificité (Bingen, 2005; Mulholland *et al.*, 1992).

1.5.2 Culture microbiologique

Les examens microbiologiques sont effectués dans le but d'identifier le pathogène, en vue d'utiliser un traitement antimicrobien à spectre étroit le ciblant spécifiquement et à se renseigner sur l'épidémiologie locale des PAC pour éventuellement modifier l'approche du traitement antimicrobien empirique (Bradley *et al.*, 2011).

L'hémoculture est généralement effectuée pour les cas de pneumonies sévères ou nécessitant une admission. Elle représente l'examen de référence, qui possède une excellente spécificité, mais qui manque nettement de sensibilité. En effet, l'hémoculture n'est positive que dans moins de 10% des cas (British Thoracic Society Standards of Care Committee, 2002; Heiskanen-Kosma *et al.*, 1998; Michelow *et al.*, 2004; Ruuskanen *et al.*, 1992). Les taux de positivité des hémocultures dans la PAC varient beaucoup. Par exemple, les données de l'expérience hospitalière du CHU Sainte-Justine rapportent un pourcentage de positivité de l'ordre de 1% (Ploin *et al.*, 2006). Toutefois, l'étude sur la PAC bactérienne conduite au centre médical pédiatrique de Salt Lake City, rapporte un taux de positivité des hémocultures de 11,4% chez les enfants hospitalisés pour PAC (Byington *et al.*, 2002). Plusieurs raisons ont été évoquées dans le cas de pneumonie bactérienne : une faible magnitude de bactériémie, la petite quantité de sang prélevé, l'autolyse spontanée du pneumocoque ou une antibiothérapie antérieure (Bell *et al.*, 1985; Kellogg *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 1995). Dans les cas de pneumonies non-sévères, chez les enfants ayant reçu la vaccination complète : l'hémoculture est souvent stérile (Bradley *et al.*, 2011) ; dans l'étude randomisée de Black et coll., par exemple, l'hémoculture n'était positive que dans < 1% des cas des enfants vaccinés qui ont développé une pneumonie (S. B. Black *et al.*, 2002).

Les sécrétions naso-pharyngées, obtenues par aspiration ou par écouvillonnage, sont principalement utilisées pour la recherche virale. En ambulatoire, dans les cas de PAC

bénigne ou modérée, la recherche virale systématique dans les sécrétions naso-pharyngées n'est généralement pas indiquée (Le Saux et Robinson, 2011). Il est recommandé de faire un examen viral pour les enfants hospitalisés dont la radiographie est compatible avec une pneumonie virale (Le Saux et Robinson, 2011). Cependant, l'isolement viral en culture de cellules, considérée longtemps comme la technique de référence, est délicate, exigeante et demande un délai de temps de 7 à 14 jours.

Dans les cas où l'enfant présente une complication avec épanchement pleural, on recommande la coloration Gram et la culture d'un échantillon du fluide si le drainage est effectué (Bradley *et al.*, 2011). Cependant, bien qu'on s'attende à ce que l'épanchement soit causé par les bactéries, les cultures d'effusion pleurale sont majoritairement négatives et il est rapporté qu'elles ne sont positives que dans 25% des cas (Byington *et al.*, 2002; Casado Flores *et al.*, 2010; Hernandez-Bou *et al.*, 2009). En plus, dans la pratique, tous les échantillons d'épanchements pleuraux ne sont pas mis en culture ou/ni analysés au microscope; il est rapporté que seuls 17,7% de spécimens d'épanchement pleural sont cultivés (Requejo *et al.*, 1997).

Des méthodes invasives sont parfois utilisées afin de collecter des spécimens (Ploin *et al.*, 2006). Des examens supplémentaires sont recommandés en cas de non-réponse au traitement, c'est-à-dire si l'état de l'enfant n'est pas amélioré dans les 48-72 heures suivant le début du traitement ou en cas de pneumonie très sévère qui met la vie de l'enfant en danger (Bradley *et al.*, 2011). Dans les lignes directrices de pratique clinique de la *Pediatric Infectious Diseases and the Infectious Diseases Society of America*, une aspiration trachéale (notamment au moment de l'intubation endotrachéale pour mettre l'enfant sous ventilation mécanique) est recommandée dans le but d'effectuer une coloration de Gram et une culture (Bradley *et al.*, 2011). Les techniques d'échantillonnage comme le lavage broncho-alvéolaire et le brossage guidé ou à l'aveugle sont réservées pour les cas très sévères, où les investigations antérieures n'ont pas donné de diagnostic microbiologique positif. Il est rapporté que la technique de brossage à l'aveugle et le lavage

broncho-alvéolaire ne donnent pas de résultats concordants. Chez 25 enfants sous ventilation, les aspirations ont été prélevées avec la technique de brossage à l'aveugle et subséquemment au moyen du lavage broncho-alvéolaire. Avec la première technique et avant le lavage broncho-alvéolaire, la culture était positive chez 22 enfants (88%); parmi ceux-ci, la culture était positive chez 11 enfants (50%) avec le lavage broncho-alvéolaire; et, c'est seulement chez 4 patients (36%) que les microorganismes retrouvés étaient identiques avec les deux techniques (Bradley *et al.*, 2011).

1.5.3 Tests d'antigènes

Le test d'antigènes repose sur le concept de l'identification d'antigènes spécifiques de certains pathogènes bactériens ou viraux. Les tests les plus développés, permettant de détecter les antigènes des bactéries respiratoires pathogènes dans les urines des patients, sont disponibles pour *S. pneumoniae* et *L. pneumophilla* (Ieven, 2006; Murdoch *et al.*, 2012). Par exemple le test de BinaxNow, un test immuno-chromatographique qui détecte la paroi cellulaire C-polysaccharidique dans les urines, est bien développé et bien établi. Ce test est plutôt couramment utilisé chez les adultes (Ieven, 2006; Murdoch *et al.*, 2012) et n'est cependant pas recommandé pour les enfants car il détecte également les antigènes pneumococciques dans les urines des porteurs sains (Bradley *et al.*, 2011; Murdoch *et al.*, 2012). Il a été rapporté que le test d'antigènes était positif chez 8 à 67% d'enfants porteurs sains (Adegbola *et al.*, 2001; Dominguez *et al.*, 2003; Dowell *et al.*, 2001b; Dowell *et al.*, 2001b; Neuman et Harper, 2003).

Cependant, une étude récente a démontré l'importance de ce test pour la détection des antigènes pneumococciques dans des échantillons d'épanchement pleural chez les enfants, avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 71% (Casado Flores *et al.*, 2010).

Le diagnostic d'infection virale repose essentiellement sur la détection d'antigènes respiratoires viraux, notamment dans les spécimens naso-pharyngiens (Murdoch *et al.*, 2012; Thouvenot *et al.*, 2004); ce qui pourra permettre d'écarter les infections virales lors du diagnostic étiologique de la pneumonie. Les tests commerciaux pour la détection du VRS ont une sensibilité allant de 71 à 95 % et une spécificité de 80 à 100% (Borek *et al.*, 2006; Selvarangan *et al.*, 2008; Zheng *et al.*, 2004). La sensibilité du test pour la détection des antigènes de l'influenza varie de 10 à 96%, dépendant de plusieurs paramètres (du type ou sous-type du virus, du moment de l'échantillonnage du spécimen, de l'âge du patient, du test de comparaison) et la spécificité est de 90 à 100% (Hurt *et al.*, 2007; Murdoch *et al.*, 2012; Smit *et al.*, 2007; Uyeki, 2003).

Le test d'antigènes a l'avantage d'être rapide (15 minutes pour *S. pneumoniae*) et simple (Charkaluk *et al.*, 2006; Ieven, 2006; Thouvenot *et al.*, 2004).

1.5.4 Réaction en chaîne par polymérase (PCR)

L'amplification des séquences d'ADN ou d'ARN, des microorganismes connus, par la technique de PCR, peut être effectuée à partir des sécrétions naso-pharyngées, du sang ou des effusions pleurales (Chetty et Thomson, 2007; Murdoch *et al.*, 2012).

La technique de PCR est utile pour le diagnostic des pneumonies atypiques dues au *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae*, *Légionella* sp. étant rarement identifiées chez les enfants (Ng *et al.*, 2009), et également pour les pneumonies virales (Freymuth *et al.*, 2007; Murdoch *et al.*, 2012). La réalisation du PCR peut se faire par des techniques maison développées localement ou par des kits commercialisés, faisant appel à des tests unitaires (monoplex) ou à des kits multiplex recherchant plusieurs pathogènes à la fois; mais ces tests ne sont pas encore de pratique courante (Freymuth *et al.*, 2007; Murdoch *et al.*, 2012; Waterer *et al.*, 2001). Il existe différents systèmes multiplex commercialisés qui incluent en

plus d'autres bactéries comme *L. pneumophila*, le genre *Légionella*, *H. influenzae* et *S. pneumoniae* et qui sont utilisés en recherche (Carrillo *et al.*, 2009). Les systèmes multiplex pour le diagnostic viral incluent plusieurs virus, notamment influenza A, B et C, VRS A et B, parainfluenza 1-4, rhinovirus (Murdoch *et al.*, 2012). L'application des systèmes multiplex aurait le désavantage de diminuer la sensibilité des tests par rapport aux monoplex correspondants (Azzari *et al.*, 2010; Carrillo *et al.*, 2009; Loens *et al.*, 2003).

La technique PCR n'est pas encore standardisée et validée par de grandes séries d'études (Waterer *et al.*, 2001) ; elle est plutôt utilisée en recherche (Chetty et Thomson, 2007; T. M. File, 2003; Thouvenot *et al.*, 2004). Dans la littérature, la performance de ces tests est évaluée avec différents microorganismes, différentes séquences d'acides nucléiques cibles, de façon que la comparaison est difficile. Ces tests doivent, par conséquent, être soumis à une validation et standardisation approfondie afin de permettre aux laboratoires cliniques un diagnostic moléculaire (Loens *et al.*, 2003). Cette technique a l'avantage d'avoir un court délai pour les résultats (4 à 6 heures) par rapport aux cultures conventionnelles (Bradley *et al.*, 2011; Ieven, 2006). Ses désavantages sont son coût assez élevé et sa disponibilité réduite, c'est-à-dire qu'elle n'est utilisée que dans certains hôpitaux seulement et/ou comme tests de diagnostics additionnels dans certains cas (Bradley *et al.*, 2011; Murdoch *et al.*, 2012; Ploin *et al.*, 2006). Cependant, comme son accessibilité augmente et les coûts diminuent de plus en plus, le PCR commence à être progressivement introduit en routine clinique et pourrait aider à surmonter les difficultés diagnostiques par hémoculture (Esposito *et al.*, 2012) et remplacer plusieurs tests d'antigènes étant donné qu'il a des caractéristiques de meilleure performance et peut identifier un grand nombre de pathogènes viraux (Bradley *et al.*, 2011; T. M. File Jr, 2011).

Pour le diagnostic du pneumocoque, les gènes les plus utilisés comme cible pour l'amplification dans le PCR sont les gènes *ply*, codant pour la pneumolysine, et *lytA*, codant pour l'autolysine. La présence de ces gènes est détectée aussi bien chez les sujets infectés que chez les porteurs sains, résultant ainsi en des porteurs sains, des faux-positifs, parmi

les malades (Murdoch *et al.*, 2003). D'autre part, le gène *ply* était considéré comme spécifique au *S. pneumoniae*; cependant, sa présence a également été rapportée chez certaines espèces du genre Streptococcus, résultant ainsi en la détection des individus porteurs d'autres streptocoques non pneumococciques, constituant d'autres faux-positifs parmi les malades (Dagan *et al.*, 1998; Murdoch *et al.*, 2003). Afin d'éviter la détection des faux-positifs, les techniques plus récentes de PCR utilisent, comme cible, la combinaison des gènes *lytA* et *cpsA*, qui code pour les polysaccharides capsulaires. En effet, les streptocoques (autres que *S. pneumoniae*) qui possèdent le gène *lytA* ne sont pas capsulés, ils ne possèdent donc pas le gène *cpsA*; l'absence de ce dernier gène permettant d'écartier les faux-positifs ayant le gène *lytA* (Esposito *et al.*, 2012). En plus, le PCR real-time (au lieu du PCR end-point), avec comme cible le gène *lytA*, semble ne pas détecter l'ADN pneumococcique chez les porteurs sains, permettant ainsi d'écartier les faux positifs (Azzari *et al.*, 2010; Esposito *et al.*, 2012).

1.5.5 Sérologie

Un test sérologique est effectué en cas d'évolution inhabituelle de la maladie (Ploin *et al.*, 2006). Ce test est basé sur la détection d'anticorps sériques fabriqués par le système immunitaire du patient dans deux sera consécutifs, un prélèvement lors de la phase aigüe de la maladie et un autre en phase de convalescence (Freymuth *et al.*, 1998; Ieven, 2006). Une multiplication par quatre de la concentration sérique des anticorps spécifiques IgG entre les deux phases est généralement considérée comme diagnostic pour une infection par le pathogène considéré. Le temps nécessaire entre les deux phases est de minimum 14 jours; et, le séjour à l'hôpital n'étant pas très long chez les enfants, ceux-ci auront souvent eu leur congé de l'hôpital avant de pouvoir prélever le spécimen pour les résultats sérologiques finaux (de la période de convalescence) (T. M. File Jr, 2011; Ieven, 2006; Korppi, 2006). Le test basé sur la détection des anticorps IgM (dans un sérum unique) est plutôt rarement effectué, à cause de la présence d'un haut taux de faux-positifs.

Les méthodes sérologiques sont sensibles dans les cas de pneumonie bactériémique à pneumocoque chez l'adulte. Cependant, la pneumonie est rarement bactériémique chez les enfants; et comme il n'existe pas de méthode de référence pour la détection de l'infection, les méthodes sérologiques ne sont pas validées en pédiatrie (Korppi *et al.*, 2008b). En plus, ces tests sont rarement utilisés en clinique à cause du délai de deux semaines avant de prélever le sérum de la phase de convalescence.

1.5.6 Réactants non-spécifiques de la phase aigüe

Les marqueurs biologiques de la phase aigüe lors d'une infection sont la vitesse de sédimentation des érythrocytes, la numération des globules blancs (GB), la concentration de la protéine C réactive (CRP) et la procalcitonine. Des études ont été effectuées pour identifier la relation entre ces marqueurs biologiques non-spécifiques, les symptômes cliniques et les résultats radiologiques dans l'étiologie bactérienne ou virale des pneumonies. Il est difficile de déterminer la précision d'une telle approche à cause du manque d'étalon étiologique (McIntosh, 2002). Plusieurs études soutiennent que le niveau de CRP et la numération absolue des neutrophiles sont deux facteurs qui sont importants dans cette démarche (Korppi et Kroger, 1993a; Korppi *et al.*, 1993b; Korppi *et al.*, 1997; Nohynek *et al.*, 1995; Ponka et Sarna, 1983).

1.5.7 Radiologie

La radiographie pulmonaire est largement utilisée dans la pratique pédiatrique clinique pour le diagnostic des infections des voies respiratoires basses. Le caractère systématisé d'un infiltrat alvéolaire typique, même s'il évoque en priorité une pneumonie bactérienne, n'est pas spécifique, il peut être associé à une infection virale ou à *M. pneumoniae*. À l'inverse, un infiltrat interstitiel, compatible avec une pneumonie virale ou à bactérie atypique,

n'exclut cependant pas une infection bactérienne pneumococcique (Bingen, 2005; British Thoracic Society Standards of Care Committee, 2002; Swischuk et Hayden, 1986).

La radiographie pulmonaire a une sensibilité variable, de 75 % pour certains auteurs (Bettenay *et al.*, 1988; Swischuk et Hayden, 1986) , de 42 à 80 % pour d'autres, et une spécificité de 42 à 100% (Margolis et Gadomski, 1998; McCarthy *et al.*, 1998). Un infiltrat alvéolaire ou infiltrat lobaire a une mauvaise sensibilité, mais une spécificité raisonnable comme indication d'une infection bactérienne (McIntosh, 2002).

Pour les études épidémiologiques, l'OMS fournit une méthode pour la standardisation de l'interprétation des radiographies en pédiatrie (Cherian *et al.*, 2005) ; cependant, même dans ce schéma de l'OMS, l'étude de Hansen et coll. rapportent, pour la révision des radiographies par deux radiologistes entraînés, une fidélité inter-juges de seulement 48%. Selon cette méthode, l'OMS classe les pneumonies en quatre catégories : 1) pneumonie avec consolidation ou effusion pleurale; 2) pneumonie avec autre type d'infiltrat, notamment interstitiel; 3) absence de consolidation, d'effusion ou d'infiltrat; 4) radiographie de qualité insuffisante pour permettre une interprétation (Hansen *et al.*, 2006).

Certains auteurs suggèrent, pour l'amélioration de l'estimation de l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué, de combiner les critères radiologiques selon l'OMS et le taux sérique de la CRP et de la procalcitonine. Quand la CRP > 80 mg/l ou la procalcitonine > 1,0 µg/l dans le cas d'un infiltrat alvéolaire, l'étiologie est probablement bactérienne (Don *et al.*, 2010; Virkki *et al.*, 2002), mais les valeurs plus basses ne permettent pas de l'exclure (Don *et al.*, 2010). Il est important de noter qu'il n'y a pas de test qui soit, à lui seul, meilleur que la radiographie pulmonaire (McIntosh, 2002).

En résumé, il n'y a pas de test diagnostique isolé, unique qui peut être considéré comme la référence standard, particulièrement dans les cas de PAC bactérienne (Lynch *et al.*, 2010) ; le seul moyen généralement accepté pour déterminer l'étiologie bactérienne de la

pneumonie pédiatrique est d'isoler la bactérie du sang ou du fluide pleural (P. W. Hausdorff *et al.*, 2008).

1.6 Prise en charge

1.6.1 Traitement

Le traitement initial est toujours empirique, comme aucun test ne permet d'identifier rapidement l'étiologie des pneumonies. Le choix des thérapies est modulé par la probabilité d'un germe selon l'âge de l'enfant, la présence des facteurs de comorbidité ou la gravité de la pneumonie, les facteurs cliniques, selon que le traitement est administré en milieu hospitalier ou en ambulatoire, et les résultats radiographiques s'ils peuvent être disponibles rapidement (Chetty et Thomson, 2007; Korppi, 2003; McIntosh, 2002).

Le Guide clinique pour PAC chez l'enfant du Conseil du médicament du Québec (Guide clinique Québec, 2009), les lignes directrices pour le diagnostic et la prise en charge de PAC pédiatrique de l'*Alberta Medical Association* (Alberta Medical Association Guidelines, 2008) et les lignes directrices de pratique clinique de la *Pediatric Infectious Diseases and the Infectious Diseases Society of America* (Bradley *et al.*, 2011) donnent comme indications potentielles d'hospitalisation : les enfants de moins de 6 mois; les enfants toxiques, léthargiques ou qui vomissent; les enfants qui présentent une détresse respiratoire importante, un besoin en oxygène, une déshydratation, une incapacité de s'alimenter ou une pneumonie compliquée; les enfants ayant une immunodéficience, une maladie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente, les patients qui ne répondent pas à une antibiothérapie orale ou pour lesquels il y a une faible implication parentale pour assurer l'adhésion au traitement. Dans ces trois documents, il est recommandé des traitements pour la PAC selon l'âge, en ambulatoire ou en institution hospitalière (Tableau 3).

Les lignes directrices de prise en charge de la PAC au Québec (Guide clinique Québec, 2009)¹ recommandent des traitements, tous oraux, qui varient selon l'âge du patient et la ligne de traitement. Les traitements de première intention comprennent la clarithromycine et l'azithromycine pour les enfants de 1 à 3 mois, avec syndrome de pneumonie afebrile, et pour ceux de 5 à 15 ans. Les patients de 4 mois à 4 ans reçoivent l'amoxicilline. En deuxième intention, les enfants de 4 mois à 4 ans sont traités avec l'amoxicilline-clavulanate de K, la clarithromycine, l'azithromycine et le céfuroxime; et, ceux de 5 à 15 ans reçoivent le même traitement que les 4 mois à 4 ans (excepté la clarithromycine); tandis que les plus jeunes (1 à 3 mois) fébriles ou hypoxiques sont traités en milieu hospitalier.

¹ Ce guide, bien que toujours utilisé au Québec, a été surclassé en octobre 2011 par le guide de pratique de l'IDSA : The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older than 3 Months of Age : Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America (Bradley et al, 2011).

Tableau 3 : Thérapie empirique pour PAC pédiatrique (Tiré de Bradley *et al.*, 2011 et adapté avec la permission de *Oxford University Press*)

Lieu de prise en charge	Thérapie empirique pour une pneumonie			
En ambulatoire		Présumée bactérienne	Présumée atypique	Présumée à influenza
< 5 ans (âge préscolaire)	1 ^{er} choix	Amoxicilline oral	Azithromycine oral	Oseltamivir
	Choix alternatifs	Amoxicilline clavulanate oral	Clarithromycine ou érythromycine oral	
≥ 5 ans	1 ^{er} choix	– Amoxicilline oral – Ajout de macrolide ^a	Azithromycine oral	Oseltamivir ou zanamivir pour enfants ≥ 7 ans.
	Choix alternatifs	Amoxicilline clavulanate oral	Clarithromycine, érythromycine, doxycycline pour enfants > 7ans, oral	Peramivir, Oseltamivir et Zanamivir ^b , tous en intraveineux.
En hospitalisation (tous les âges)				
Enfants complètement immunisés avec vaccins	1 ^{er} choix	Ampicilline ou pénicilline G	Azithromycine ^c	Oseltamivir ou zanamivir (pour enfants ≥7ans)

conjugués contre Hib et pneumocoque; la résistance locale à la pénicilline des pneumocoques est minimale	Choix alternatifs	<ul style="list-style-type: none"> – Ceftriaxone ou cefotaxime – Ajout de vancomycine ou clindamycine si CA-MRSA* suspecté 	Clarithromycin ou érythromycine; doxycycline pour enfants >7 ans; levofloxacin pour ceux qui pas les macrolides	Peramivir, oseltamivir et zanamivir ^b , tous en intraveineux.
Enfants <u>non</u> immunisés complètement avec vaccins conjugués contre Hib et pneumocoque; la résistance locale des pneumocoques à la pénicilline est significative	1 ^{er} choix	<ul style="list-style-type: none"> – Ceftriaxone ou cefotaxime – Ajout de vancomycine ou clindamycin si CA-MRSA* suspecté 	Azithromycine ^c	Comme pour les complètement vaccinés
	Choix alternatifs	<ul style="list-style-type: none"> – Levofloxacin^d – Ajout de vancomycine ou clindamycin si CA-MRSA* suspecté 	Clarithromycin ou érythromycine; doxycycline pour enfants >7 ans; levofloxacin pour ceux qui pas les macrolides	Comme pour les complètement vaccinés

*CA-MRSA : Méthicilline-résistant *Staphylococcus aureus* acquis en communauté

- a : Un macrolide peut être ajouté chez les enfants avec une PAC bactérienne présumée, mais pour lesquels il n'y a pas d'évidences cliniques ou de résultats de laboratoire ou radiologiques qui permettent de distinguer la PAC bactérienne de l'atypique.
- b : Peramivir, oseltamivir et zanamivir intraveineux pour enfants sont en essai clinique; zanamivir est disponible pour des cas exceptionnels.
- c : Azithromycine est en supplément aux β -lactamines s'il y a doute de diagnostic de pneumonie atypique.
- d : L'utilisation des quinolones est habituellement évitée en pédiatrie, surtout avant la puberté, en raison de leur toxicité articulaire.

Le traitement de PAC causée par VRS avec la ribavirine, un analogue nucléosidique de la guanosine à large spectre antiviral, est controversé. La ribavirine a démontré une activité contre le VRS in vitro, cependant son usage de façon routinière n'est pas recommandé (Bradley *et al.*, 2011). Le palivizumab (Synagis), un anticorps monoclonal, est recommandé en prophylaxie contre les infections à VRS (Bradley *et al.*, 2011).

1.6.2 Traitements adjuvants

Les autres mesures générales de support pour la PAC sont symptomatiques : prescription d'antipyrétiques pendant la période fébrile, éventuellement une kinésithérapie respiratoire s'il existe une hypersécrétion importante, l'oxygénothérapie selon les données de la saturation en oxygène, les analgésiques en cas de besoin (Épauld *et al.*, 2006; Ploin *et al.*, 2006).

1.6.3 Traitement préventif

On recommande l'immunisation contre les bactéries pathogènes comme *H. influenzae* type b, *B. pertussis* et le pneumocoque pour prévenir la PAC. L'incidence des pneumonies à Hib a fortement diminué grâce au vaccin (Bradley *et al.*, 2011; Épauld *et al.*, 2006) et la généralisation du vaccin antipneumococcique à tous les enfants de moins de 5 ans permet également d'espérer une diminution des infections à pneumocoque, même si ce vaccin ne renferme pas tous les sérotypes (Bradley *et al.*, 2011; Korppi, 2006). Tous les enfants âgés de ≥ 6 mois devraient recevoir annuellement le vaccin contre l'influenza afin de prévenir la PAC à pneumocoque (Bradley *et al.*, 2011). Également, une immunisation contre influenza et coqueluche est recommandée pour les parents et les gardiennes des enfants de moins de 6 mois, afin de prévenir l'exposition de ceux-ci à ces pathogènes. Les enfants à haut risque devraient recevoir une immunisation prophylactique, anticorps monoclonal spécifique, pour

réduire le risque de pneumonie sévère et d'hospitalisation causée par le VRS (Bradley *et al.*, 2011). Enfin, la vaccination anti-rubéole, anti-rougeole et anti-varicelle joue également un rôle dans la prévention des pneumonies (Épauld *et al.*, 2006).

CHAPITRE 2 : STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Streptococcus pneumoniae, appelé aussi pneumocoque, est une bactérie Gram-positif, en forme de coque, qui se présente typiquement sous forme de diplocoques (en paires); elle peut aussi se trouver sous forme de coques simples ou en chaînes (Murray *et al.*, 2013).

Le pneumocoque colonise naturellement le nasopharynx des individus en santé et son taux de colonisation varie avec l'âge; il est de 10 à 20% chez les adultes et 20 à 40% chez les enfants (Sethi et Murphy, 2001). Le pic de colonisation est atteint en hiver, correspondant au pic des infections respiratoires virales (Gray et Dillon, 1988).

Il existe des formes capsulées et non-capsulées. Les formes non capsulées provoquent très rarement un envahissement infectieux chez les humains; et, leur virulence est très atténuée dans le modèle animal (Kostyukova *et al.*, 1995; Malley *et al.*, 2001). La capsule de la bactérie permet à celle-ci d'échapper aux mécanismes de défense de l'hôte en inhibant l'opsonophagocytose, qui est contrôlée par l'activité du complément et des anticorps, empêchant ainsi la phagocytose et la destruction de la bactérie par les neutrophiles (Hyams *et al.*, 2010; Nahm et Romero-Steiner, 2008). Les pneumocoques capsulés sont les formes virulentes et le rôle de la capsule dans la virulence est illustré par l'activité protectrice des anticorps dirigés contre les antigènes capsulaires (Käyhty *et al.*, 2008). Les polysaccharides capsulaires sont donc la cible de la réponse immunitaire mature chez l'humain et, également, ils influencent l'épidémiologie de l'infection (Scott *et al.*, 1996).

Les polysaccharides capsulaires sont composés des milliers d'hydrates de carbone, consistant en unités d'oligosaccharides répétées, donnant des polymères qui peuvent avoir une masse moléculaire très élevée, allant jusqu'à des millions de daltons (Lees *et al.*, 2008). Pendant longtemps, les polysaccharides capsulaires ont été différenciés sur base

sérologique. Les nouvelles méthodes ont permis de révéler des différences chimiques subtiles entre les différents sérotypes (Yother *et al.*, 2008). À présent, plus de 90 sérotypes de polysaccharides capsulaires ont été décrits; et, ils sont repartis selon leur réactivité croisée en 46 sérogroupe (Henrichsen, 1995; Park *et al.*, 2007; Yother *et al.*, 2008). On peut distinguer différents sérotypes selon l'âge des individus qu'ils infectent (nourrissons, jeunes enfants ou adultes), selon les infections qu'ils provoquent (otites moyennes aiguës, conjonctivites, pneumonie, bactériémie ou méningites), selon qu'ils apparaissent au moment de l'épidémie ou pendant la période entre épidémies, selon le lieu géographique, selon qu'ils provoquent des épidémies ou des infections de façon endémique ou selon qu'ils ont tendance à présenter une résistance aux antibiotiques (P. W. Hausdorff *et al.*, 2008; W. P. Hausdorff *et al.*, 2005).

Les sérotypes les plus communément isolés des infections invasives chez les enfants appartiennent aux sérogroupe 1, 6, 14, 19 et 23 et les sérogroupe fréquemment rencontrés dans le portage chez les enfants sont 3, 4, 9, 11, 13, 15 18 et 33 (W. P. Hausdorff *et al.*, 2005).

CHAPITRE 3 : VPC-7 ET PROGRAMME DE VACCINATION AU QUÉBEC

Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent, du nom commercial Prevnar®, est constitué d'une solution stérile d'antigènes polysaccharidiques capsulaires du *S. pneumoniae*. Sept sérotypes du pneumocoque sont individuellement couplés par une liaison covalente à la protéine CRM₁₉₇, qui est une variante non toxique de la toxine diphtérique isolée de la souche C7 (β197) de *Corynebacterium diphtheriae* (Monographie, 2000). Chaque dose de 0,5 ml contient 2 µg de polysaccharide des sérotypes **4, 9V, 14, 18C, 19F** et **23F** et 4µg du sérotype **6B** (un total de 16 µg de polysacharride (Monographie, 2000).

L'immunogénicité des polysaccharides pneumococciques varie beaucoup selon les sérotypes; seuls quelques sérotypes entraînent une réponse anticorps dès l'âge de 6 mois. Les sérotypes 6, 14, 19 et 23, par exemple, n'entraînent aucune réponse anticorps avant l'âge de 2 ans. C'est à partir de l'âge de 10 ans que l'immunogénicité des polysaccharides du vaccin devient identique à celle de l'adulte (Reinert et Gaudelus, 2002). L'immaturité immunologique explique donc la faible antigénicité du vaccin polysaccharidique chez les enfants de moins de deux ans. En revanche, la conjugaison à une protéine porteuse permet au vaccin d'être immunogène dès le premier mois de la vie (Goldblatt *et al.*, 2008; Käyhty *et al.*, 2008).

Au Québec, le VPC-7² est recommandé pour les enfants âgés de moins de 5 ans et avec un calendrier à trois doses pour les enfants à faible risque : deux doses en primo-vaccination à 2 et 4 mois et une dose de rappel à 12 mois (schéma 2+1) (Boulianne *et al.*, 2007; Comité sur l'immunisation du Québec, 2005). Pour les enfants présentant un haut risque

² Depuis l'été 2009 et janvier 2011, il y a eu un changement des vaccins, respectivement, pour le VPC-10 et le VPC-13.

d'infections pneumococciques et ceux vivant dans les régions nordiques du Québec, un régime à quatre doses a été recommandé : trois doses en primo-vaccination à 2, 4 et 6 mois et une dose de rappel à 12-18 mois (Comité sur l'immunisation du Québec, 2005; Deceuninck *et al.*, 2010; National Advisory Committee on Immunization, 2002). Au début du programme universel, un système de rattrapage été mis en place : 2 doses séparées par un intervalle de ≥ 2 mois et une dose de rappel entre 12 mois et 18 mois pour les enfants âgés de 3 mois à 11 mois; et 2 doses séparées par un intervalle de ≥ 2 mois pour les enfants âgés de 12 mois à 23 mois. Une seule dose de vaccin était recommandée pour les enfants qui étaient âgés de 2 à 5 ans (Comité sur l'immunisation du Québec, 2005; Deceuninck *et al.*, 2010).

Boulianne et coll. ont réalisé une enquête postale au printemps 2006 auprès de deux groupes de 600 enfants chacun, sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées à la Régie d'assurance maladie du Québec. Le premier groupe, appelé cohorte 2003, était constitué des enfants nés entre le 1^{er} décembre 2003 et le 31 mars 2004; donc des enfants visés par le programme de rattrapage. Dans le deuxième groupe, appelé cohorte 2004, il y avait des enfants nés entre le 1^{er} octobre 2004 et le 31 janvier 2005; des enfants visés par le programme universel à 3 doses (Boulianne *et al.*, 2007). Dans le cadre d'enquêtes postales bisannuelles pour les vaccins prévus au calendrier en fonction de l'âge au Québec, y compris les vaccins contre l'influenza, l'évaluation de la couverture vaccinale des enfants de 1 et 2 ans a été réalisée au printemps 2008 et 2010, sur des groupes de 1000 enfants chacun, sélectionnés aléatoirement à partir du fichier des personnes assurées à la Régie d'assurance maladie du Québec (Boulianne *et al.*, 2009; Boulianne *et al.*, 2011). Les quatre cohortes de ces deux dernières enquêtes sont : cohorte 2006a, constitué des enfants nés entre le 1^{er} janvier et le 31 mars 2006; cohorte 2006b, avec des enfants nés entre le 1^{er} octobre et le 31 décembre 2006; cohorte 2007, des enfants nés entre le 1^{er} octobre et le 31 décembre 2007 et cohorte 2008 constitué d'enfants nés entre le 1^{er} juillet et le 30 septembre 2008 (Douville-Fradet *et al.*, 2011). Le tableau 5 montre les résultats de couverture vaccinale pour ces différentes cohortes.

Pour la cohorte 2004, donc les enfants qui étaient âgés de deux mois au début du programme de vaccination, on considère au total que 79,2 % d'enfants étaient vaccinés avec au moins 2 doses avant l'âge de 12 mois et une dose de rappel entre 12 et 15 mois (vaccination per protocole) et seulement 5,1 % d'enfants avaient reçu 4 doses de vaccin. Avant l'implantation du programme universel, le taux vaccinal se situait entre 20 et 30% (De Wals *et al.*, 2009a).

Il existe des couvertures vaccinales pour le pneumocoque au niveau régional. En Estrie, le calcul de la couverture vaccinale pour le pneumocoque se fait, quand l'enfant a deux ans, à partir des données du registre d'immunisation régional (Logivac). Après une forte augmentation entre 2006 (68%) et 2007 (80%), la couverture vaccinale progresse faiblement, mais régulièrement pour atteindre 86% en 2012 (Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie, 2013). En 2013, 90% des enfants de 2 ans étaient adéquatement vaccinés contre le pneumocoque. Ces couvertures vaccinales sont probablement sous-estimées; leur sous-estimation est au minimum de l'ordre de 2%, cependant, celle-ci pourrait être plus élevée puisque un nombre non défini de bordereaux de vaccination ne sont pas envoyés au registre par les vaccinateurs privés (Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie, 2013; Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie, 2014).

Tableau 4 : Couverture vaccinale contre le pneumocoque selon la cohorte de naissance

	Cohorte de naissance					
	2003 (Du 1 ^{er} /12/2003 au 31/03/2004)	2004 (Du 1 ^{er} /10/2004 au 31/01/2005)	2006a (Du 1 ^{er} /01 au 31/03/2006)	2006b (Du 1 ^{er} /10 au 31/12/2006)	2007 (Du 1 ^{er} /10 au 31/12/2007)	2008 (Du 1 ^{er} /07 au 30/09/2008)
Âge à l'évaluation	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois	24 mois	15 mois
N échantillon initial	600	600	1000	1000	1000	1000
N final (taux participation)	411 (69%)	433 (72%)	629 (63%)	652 (65 %)	604 (60 %)	629 (63 %)
≥ 1 dose*	89,1	97,5	97	98	97,8	97,8
≥ 2 doses*	81,3	97,2	96,3	97,1	97,7	96,0
≥ 3 doses* (IC 95%)	35,0 (30,4-39,9)	89,6 (86,3-92,3)	93 (90,7-94,9)	92,5 (90,2-94,4)	94,7 (92,6-96,4)	93,0 (90,7-94,9)

*Pourcentage de ceux qui ont reçu ≥1 dose, ≥2 doses, ≥3 doses.

CHAPITRE 4 : RECENSION DES ÉCRITS

Des études ont été réalisées pour estimer l'efficacité du vaccin anti-pneumococcique. La littérature rapporte différentes études épidémiologiques qui évaluent l'efficacité du vaccin pour la prévention des IIPs, des OMA et des pneumonies. Pour notre projet, nous présentons des études qui ont évalué l'efficacité du vaccin pour la prévention de la PAC. Nous présentons trois essais cliniques randomisés de phase III (S. B. Black *et al.*, 2002; Cutts *et al.*, 2005; Klugman *et al.*, 2003), une série chronologique quasi-expérimentale (Grijalva *et al.*, 2007) et une étude basée sur la population qui a été réalisée au Québec (De Wals *et al.*, 2008a).

4.1 Essais cliniques randomisés

4.1.1 Essai clinique randomisé 1

“Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia” (S. B. Black *et al.*, 2002; Cutts *et al.*, 2005; Klugman *et al.*, 2003).

4.1.1.1 Design de l'étude

L'étude de Black et coll. s'est déroulée aux États-Unis, menée dans 23 centres en Californie du Nord (Northern California Kaiser Permanente : étude NCKP). Les données cliniques, de laboratoires et radiologiques des participants recrutés étaient automatiquement enregistrées

dans la base des données cliniques des patients. Dans cette étude, les données enregistrées concernant les participants ont été utilisées par les chercheurs.

4.1.1.2 Méthodologie

Essai clinique de phase III incluant un grand effectif des participants; 37868 enfants ont été recrutés pour cette étude. Les enfants recrutés étaient randomisés 1 :1 à double insu. Le groupe expérimental a reçu le PCV-7 et le groupe témoin le vaccin meningococcique C, à 2, 4 et 6 mois et une dose de rappel à 12-15 mois (schéma 3+1).

Les données cliniques des participants et les rapports des radiographies prises lors de la visite du patient chez le médecin ou lors de son hospitalisation ont été révisés par les chercheurs. Les cas de pneumonie ont été diagnostiqués par le médecin traitant ou le médecin de service, identifiant des cas de pneumonie qui avaient un résultat microbiologique positif et ceux pour lesquels la radiographie était positive. Plusieurs issus ont été considérés pour l'évaluation de l'efficacité du vaccin : 1) la pneumonie clinique définie comme tout cas diagnostiqué comme PAC sans tenir compte des résultats de laboratoire; 2) cas de pneumonie clinique ayant une radiographie, sans tenir compte des résultats radiographiques; 3) cas de pneumonie clinique ayant une radiographie positive, c'est-à-dire les cas dont la radiographie présente une consolidation, un empyème ou un infiltrat parenchymateux. En 2006, les données de NCKP ont été reprises et révisées, par Hansen et coll., en appliquant les critères radiologiques de classification des PAC établis par l'OMS (Hansen *et al.*, 2006). Ainsi, le 4^{ème} issu serait les PAC dont la radiographie est positive selon les critères de l'OMS.

Les activités de recherche pour l'étude ont fait partie de la pratique ordinaire des professionnels de la santé.

4.1.1.3 Résultats

Dans cette étude, une efficacité vaccinale de 4,3% (95% IC : -3,5 à 11,5) pour la prévention des pneumonies toutes causes a été mise en évidence, tandis que quand la présence des radiographies a été considérée, sans tenir compte des résultats, une efficacité vaccinale de 9,8% (95% IC : 0,1 à 18,5) a été retrouvée. Lorsque l'évaluation a été réalisée en prenant en compte les radiographies positives et ensuite celles validées selon les critères de l'OMS, l'efficacité vaccinale s'est améliorée, respectivement, à 20,5% (95% IC : 4,4 à 34) et 30,3% (95% IC : 10,7 à 45,7).

4.1.1.4 Discussion

La difficulté d'établir l'étiologie de la pneumonie, notamment chez les enfants, complique l'évaluation de l'efficacité du vaccin anti-pneumococcique. Dans cette étude, les valeurs d'efficacité vaccinale obtenues sont variables en fonction des critères des diagnostics de pneumonie utilisés. En effet, l'efficacité vaccinale a été estimée à 4,3% pour la prévention de toutes les pneumonies cliniques sans pouvoir établir leur étiologie. La considération des cas de pneumonie confirmés par radiographie a amélioré l'estimation; et, l'efficacité vaccinale est passée à 20,5%. De plus, la réévaluation des données en appliquant les critères radiologiques de pneumonies validés par l'OMS met en évidence une efficacité vaccinale de 30,3%. Il apparaît qu'en augmentant la spécificité du diagnostic, la mesure de l'efficacité vaccinale augmente également.

4.1.2 Essai clinique randomisé 2

“A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection” (Klugman *et al.*, 2003).

4.1.2.1 Design de l'étude

Cette étude s'est déroulée en Afrique du Sud, à Soweto. Elle a été réalisée dans une région urbaine, avec un lourd fardeau des enfants infectés par le VIH. Cette région avait un grand hôpital, qui desservait 90% des enfants de la région, et 21 centres de vaccination. La garde était assurée en permanence (24 heures) par un des quatre médecins qui faisaient partie de l'équipe des chercheurs. Les enfants hospitalisés étaient examinés dans les 24 heures de leur admission, cependant, sans intervention pour leurs soins, de la part d'un membre du groupe des chercheurs.

4.1.2.2 Méthodologie

Essai clinique de phase III, incluant 39836 participants randomisés 1 :1 à double insu. Aux participants du groupe expérimental, le vaccin conjugué 9-valent contenant les sérotypes 1 et 5, en plus des sérotypes inclus dans le vaccin 7-valent, leur a été administré. Le vaccin a été administré à 6, 10 et 14 semaines (schéma 3+0) et ceux du groupe témoin ont reçu un placebo non spécifié. Tous les enfants ont également reçu le vaccin anti-Hib conjugué.

La pneumonie était diagnostiquée par les médecins membres de l'équipe de recherche et le premier épisode des cas de pneumonie, dont la radiographie présentait une consolidation alvéolaire, était considéré. Les résultats étaient groupés selon que les enfants avaient une

infection au VIH ou qu'ils étaient VIH-négatifs et les résultats de tous les enfants ensemble ont été présentés.

Les activités de recherche pour l'étude ont fait partie des activités ordinaires et habituelles des professionnels de la santé, concernant les soins administrés.

4.1.2.3 Résultats

L'efficacité vaccinale pour la prévention de la pneumonie toute cause était de 7,0% (95% IC : -1 à 14) et celle pour la pneumonie confirmée par radiographie était de 25,0% (95% IC : 4 à 41).

4.1.2.4 Discussion

Ces résultats, qui sont en accordance avec les résultats trouvés dans les autres essais cliniques, montrent que le vaccin anti-pneumococcique est également efficace pour la prévention de la pneumonie dans une population où il y a une incidence élevée des cas d'infections au VIH. La spécificité du test diagnostique considérant la consolidation alvéolaire était sous-optimale dans cette étude, ainsi la valeur de l'efficacité vaccinale pour la prévention des pneumonies pneumococciques serait probablement plus élevée que la valeur de 25% trouvée. En plus, comme également le vaccin anti-Hib a été administré en même temps que le vaccin anti-pneumococcique aux deux groupes (expérimental et témoin), probablement que l'efficacité 25% est additionnelle à la prévention par le vaccin anti-Hib des pneumonies causées par cette bactérie.

4.1.3 Essai clinique randomisé 3

“Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia : randomised, double-blind, placebo-controlled trial” (Cutts *et al.*, 2005).

4.1.3.1 Design de l'étude

En Gambie, l'étude s'est déroulée dans une région rurale, comportant 15 grands centres de santé, renfermant deux hôpitaux, et 110 petits centres environnants. Les membres de l'équipe de recherche assuraient la permanence (24 heures) pour documenter les consultations des patients en ambulatoires ou les admissions dans les deux hôpitaux. Les centres étaient visités sur base régulière et les cas de PAC ou IIP suspectés étaient référés à l'un de deux hôpitaux. C'est une région où la prévalence de HIV était stable (1% depuis 1993), cependant endémique à la malaria et où le taux de mortalité des nourrissons et des enfants de 1-4 ans était assez considérable et dont les causes majeures sont la pneumonie, la malaria, les diarrhées, les septicémies et la malnutrition.

4.1.3.2 Méthodologie

Essai clinique de phase III. L'étude a inclus 17347 enfants randomisés 1 :1 à double insu. Les enfants faisant partie du groupe expérimental ont reçu, comme à Soweto, le vaccin conjugué 9-valent. Le vaccin a été administré sous un schéma 3+0 entre le 40^{ème} et le 364^{ème} jour de naissance et le tetramune (diphtérie, coqueluche, tétanos et Hib) a été administré aux enfants du groupe contrôle.

Dans cette étude, la pneumonie clinique a été définie selon des critères bien établis : toux ou difficultés respiratoires pendant une période de moins de 14 jours, fréquence respiratoire élevée, tirage sous-costal. Les critères pour envoyer un enfant à la radiographie et pour l'interprétation des clichés radiographiques étaient bien établis. Principalement, c'est le premier épisode de PAC confirmée par radiographie qui a été évalué.

Dans le cadre de cette étude, tous les infirmiers et les professionnels de la santé intervenant dans les différents centres avaient reçu une formation concernant les lignes directrices dans la prise en charge des enfants malades prévues par l'OMS (*WHO integrated management of childhood illness*).

4.1.3.3 Résultats

Pour la prévention de la pneumonie toutes causes, la même efficacité vaccinale qu'à Soweto, 7,0% (95% IC 1 à 12) a été retrouvée; tandis que pour la pneumonie confirmée par radiographie, l'efficacité vaccinale s'est améliorée jusqu'à 37% (95% IC 27 à 45).

4.1.3.4 Discussion

Dans cette étude, une formation de l'OMS pour la prise en charge des maladies pédiatriques a été donnée aux professionnels de la santé et, conséquemment, la pneumonie a été diagnostiquée en fonction des lignes directrices de l'OMS. L'efficacité du vaccin pour la prévention de la pneumonie ainsi diagnostiquée était identique à l'efficacité vaccinale trouvée dans l'étude réalisée à Soweto, en Afrique du Sud (7%) pour la prévention de la pneumonie toutes causes; alors que pour la prévention de la pneumonie confirmée par radiologie, l'efficacité du vaccin a été estimé à > 30%. Cette différence est expliquée par une mauvaise classification des pneumonies cliniques due à la faible spécificité du

diagnostic, qui biaise vers le bas la valeur de l'efficacité vaccinale. En plus, comme la méthodologie a été modifiée en cours de l'étude, la partie des pneumonies prévenues était probablement sous-estimée. En effet, dans la première année de l'étude, l'examen radiographique n'était pas exhaustif, la surveillance était passive et le suivi des enfants n'était pas bien assuré car ils étaient très dispersés dans la région. Également, comme c'est une région endémique à la malaria, la présence de cette maladie dans la région pourrait avoir un impact sur la valeur de l'efficacité vaccinale estimée.

4.1.4 Forces et limites des essais cliniques

La force de ces études est leur grand nombre de participants et aussi qu'elles ont les avantages que présentent les essais randomisés à double insu. La randomisation permet de diminuer le risque des biais liés à la répartition des sujets et des facteurs de confusion potentiels connus et inconnus; elle permet ainsi d'obtenir la plus grande similitude possible entre les groupes. Avec la randomisation, chaque individu a la même chance de faire partie du groupe expérimental ou du groupe contrôle. Le double aveugle permet de limiter certains biais qui pourraient être engendré par une différence d'observation et de traitement entre les deux groupes. Maintenir les patients (ou leurs parents dans le cas des enfants) à l'aveugle permet de minimiser « l'effet placebo ».

Ces études présentent des divergences dans la méthodologie ainsi que dans le type de population à l'étude; si l'étude NCKP des États-Unis s'est déroulée dans un tout autre contexte socio-économique que celles réalisées sur le continent africain, cependant, il y a aussi d'énormes différences socio-économiques et d'accessibilité aux soins entre les régions et les populations de Soweto (avec un lourd fardeau d'enfants infectés au VIH) et de la Gambie (avec une prévalence élevée de la malaria) dans les études africaines.

On trouve également des divergences ou des lacunes dans la définition de la pneumonie clinique et/ou l'indication de la radiologie et les critères d'interprétation radiologique, dans

les mesures de l'effet utilisées (pneumonie ayant nécessité une hospitalisation avec pneumonie en ambulatoire vers sans pneumonie en ambulatoire), dans les vaccins (VPC-7 versus VPC-9) et les schémas d'administration (3+1 versus 3+0) aussi bien que dans le type de groupe contrôle utilisé (non spécifié versus Méningococcique-C conjugué ou Tetramune [DTP/Hib]).

4.1.5 Conclusion sur les essais cliniques

Des valeurs d'efficacité vaccinale assez variables dans les trois essais cliniques randomisés sont observées. Comparant les résultats de l'efficacité vaccinale évaluée, bien que la différence de définition des cas, des vaccins administrés, des calendriers adoptés et des populations étudiées rendent cette comparaison difficile, on se rend compte qu'en augmentant la spécificité du diagnostic de la pneumonie par une identification et une définition claire de la PAC et aussi par la prise en compte des critères radiologiques, on améliore la mesure de l'efficacité vaccinale. Le problème de la pneumonie étant multifactoriel, avec l'étiologie difficile à établir, il apparaît donc qu'il y a de nombreux facteurs à prendre en compte pour mieux appréhender les études d'évaluation d'efficacité vaccinale et les comparer (Madhi *et al.*, 2008).

4.2 Étude quasi expérimentale, série chronologique

“Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis” (Grijalva *et al.*, 2007)

4.2.1 Design de l'étude

Dans cette étude, Grijalva et coll. ont évalué l'impact de VPC-7 contre les pneumonies depuis l'introduction du vaccin au programme de vaccination des États-Unis en 2000; programme visant les enfants de moins de 2 ans, avec un schéma 3+1 (Grijalva *et al.*, 2007). Dans cette série chronologique, les auteurs ont comparé les taux mensuels d'admission pour la pneumonie pendant la période de 2001-2004 avec les taux attendus, qui ont été calculés à partir des taux observés durant la période pré-vaccination, de 1997-1999. Comme groupe contrôle, les données des enfants admis avec une déshydratation pendant la même période ont été utilisées.

4.2.2 Méthodologie

Dans leur méthodologie, les données de la base de « *Nationwide Inpatient Sample* » (NIS), qui couvre les données des diagnostics posés et des ressources utilisées pour approximativement 20% de toutes les admissions aux États-Unis, ont été utilisées. L'identification des PAC s'est faite à l'aide de la CIM-9, avec laquelle on peut coder jusqu'à quinze diagnostics posés. Les pneumonies toutes causes étaient identifiées par le premier diagnostic posé, considéré comme la raison principale pour l'hospitalisation, ou par le diagnostic principal de méningite ou septicémie et le code de pneumonie dans un autre champ du CIM-9. Les pneumonies à pneumocoque étaient identifiées, en plus de posséder les critères de pneumonie toutes causes, avec un code spécifique de pneumonie à pneumocoque ou avec un code non spécifique associé à un autre code suggérant une pneumonie à pneumocoque.

4.2.3 Résultats

Parmi tous les cas admis de 1997 à 2004 (1013127 enfants), seulement 4% répondaient à la définition de la pneumonie toutes causes. Parmi ceux-ci, 4% étaient codés comme pneumonies à pneumocoque et seulement 2% d'enfants de moins de 2 ans avaient un code

de pneumonie à pneumocoque. À la fin 2004, une réduction de 39% (95% IC : 22-52%) des admissions pour pneumonie toutes causes et de 65% (95% IC : 47-77%) pour les pneumonies liées au pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans a été mise en évidence. Tandis que chez les enfants âgés de 2-4 ans, une réduction de 17% (95% IC : -3-34%), résultat non significatif, pour les pneumonies toutes causes et de 73% (95% IC : 53-85%) pour les pneumonies associées au pneumocoque a été observée.

Le taux des admissions pour la déshydratation (groupe contrôle) est resté pratiquement inchangé durant toute la période de l'étude, avec une réduction de 0% (95% IC : -103-50%) chez les enfants de < 2 ans et de -16% (valeur négative) (95% IC : -168-50%) chez les 2-4 ans.

4.2.4 Discussion

Le taux élevé de réduction des pneumonies toutes causes et des pneumonies liées au pneumocoque chez les enfants de moins de deux ans (pourtant seulement 2% des admissions ont été codés comme pneumonies pneumococciques) suggère que le pneumocoque joue un rôle majeur dans les hospitalisations pour la PAC chez l'enfant. Ceci montre la limite de l'utilisation seule du codage CIM-9. Ces résultats sont à considérer avec la réserve que pour le diagnostic posé (dans la base des données NIS) l'identification de l'agent causal n'était pas effectuée de façon routinière (Grijalva *et al.*, 2007).

L'utilisation des données radiologiques s'avèrent, dès lors, importante pour permettre une meilleure identification des pneumonies liées au pneumocoque.

4.2.5 Forces et limites

C'est une forte étude quasi-expérimentale qui compare l'impact du vaccin pendant une longue période, après l'introduction de celui-ci dans le système, avec la période avant vaccin, en impliquant un grand nombre des participants.

Cependant, les pneumonies à pneumocoques n'ont été validées qu'en utilisant le code CIM sans revue des données cliniques et radiologiques. Et les données utilisées ne reflètent qu'une partie de la population admise à l'hôpital aux États-Unis; et les cas ambulatoires n'y sont pas inclus.

4.3 Étude de nature écologique, série chronologique

“Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada” (De Wals *et al.*, 2008).

4.3.1 Design de l'étude

De Wals et coll., dans cette recherche, ont étudié l'épidémiologie de la pneumonie dans la période post implantation du programme de vaccination chez les enfants âgés de moins de cinq ans au Québec, en comparant les taux mensuels des admissions pour la PAC du 1^{er} avril 1997 au 31 mars 2006, incluant donc la période avant le vaccin. Comme dans l'étude de Grijalva et coll., les données enregistrées dans une base de données, en l'occurrence la base administrative Med-Echo, ont été utilisées. Il faut rappeler qu'au Québec on utilise le schéma 2+1 doses pour la vaccination.

4.3.2 Méthodologie

Dans leur méthodologie, la période de l'étude a été divisée en quatre périodes d'immunisation distinctes : la première période allant jusqu'au mois de mai 2001, définie comme période avant le VPC; la deuxième période allant de juin 2001 à décembre 2002, définie comme période de la disponibilité du VPC sur le marché privé; la troisième période qui s'étend du mois de janvier 2003 au mois de décembre 2004, période où le vaccin était offert aux enfants à haut risque d'infections pneumococques et la quatrième période qui va de janvier 2005 à mars 2006, qui est définie comme la période où le vaccin était offert à tous les enfants, incluant les rattrapages pour les enfants plus âgés (< 5ans). Tous les cas des enfants âgés de moins de 5 ans, avec pneumonie comme diagnostic principal codé par CIM-9, ont été identifiés comme des cas de PAC. En plus, deux autres catégories de diagnostic principal ont été sélectionnées : la catégorie empyème incluant pyothorax et pleurésie purulente et la catégorie pleurésie incluant effusion pleurale. Les PAC étaient classées selon les différentes caractéristiques de diagnostic : 1) pneumonie toutes causes; 2) pneumonie de cause non spécifiée; 3) pneumonie lobaire (considérée comme à pneumocoque); et 4) pneumonie bactérienne, autre que le pneumocoque.

4.3.3 Résultats

Globalement, il y avait un peu plus de 25000 hospitalisations pour la pneumonie durant la période de l'étude. La catégorie des pneumonies sans spécification représentait 55,3% de toutes les hospitalisations; suivie de la catégorie des pneumonies codées comme lobaires, avec 32,2%. Les pneumonies virales étaient identifiées dans 6,4% des cas et les pneumonies bactériennes causées par une bactérie autre que le *S. pneumoniae* dans 0,8% des cas. À partir d'avril 2004 jusqu'au mois de mars 2006, c'est-à-dire la période après la prise de décision d'offrir le vaccin aux enfants à haut risque, une réduction dans la fréquence des pneumonies en général de 4,2% et des pneumonies lobaires de 22% a été observée et, cependant, une augmentation des pneumonies sans spécification de 4,2%.

Cette tendance s'est accentuée durant la période après le début du programme universel, de janvier 2005 à mars 2006, avec 13,2% et 72,3% de réduction de toutes les pneumonies et des pneumonies lobaires, respectivement, et une augmentation de 22,8% des pneumonies sans spécification et de 27,8% des pneumonies bactériennes autres que le pneumocoque.

4.3.4 Discussion

Le code pour pneumonie lobaire (CIM-9 481) englobe la pneumonie à pneumocoque confirmée par culture microbiologique et la pneumonie lobaire confirmée par radiographie. Sachant qu'une confirmation bactériologique est difficile chez les enfants, la réduction importante de la fréquence des admissions dues aux pneumonies codées lobaires - définies comme pneumonies liées au pneumocoque - suggère que la majorité des cas de pneumonies lobaires ont été diagnostiqués sur la base d'examens radiologiques (bien qu'il n'y ait pas eu de révision des données radiographiques) sans pouvoir isoler la bactérie au niveau du laboratoire. L'augmentation simultanée de la fréquence des pneumonies toutes causes observée à partir de 2004 suggère un remplacement partiel par des bactéries causant une pneumonie avec un profil radiologique atypique et/ou qu'une petite proportion de pneumonies virales présentaient une co-infection avec le pneumocoque.

En tout état de cause, une précision dans l'identification des pneumonies lobaires s'avère donc d'intérêt.

4.3.5 Forces et limites

C'est une étude de nature écologique qui inclut un grand nombre de participants et s'étend sur une longue période, permettant une bonne comparaison pour la période avant le vaccin, pendant et après son implantation.

Dans cette étude, le code CIM-9 a été utilisé en diagnostic principal seulement pour sélectionner la plupart des infections respiratoires basses et obtenir les infections acquises en communauté, mais ceci ne permettait pas de saisir les autres complications non couvertes par cette sélection. Il n'y a pas eu de révision des radiographies. Et les cas ambulatoires ne sont pas inclus.

4.4 Résumé des études

Le tableau 6 récapitule les caractéristiques importantes des études présentées.

Tableau 5 : Résumé des études présentées

Auteurs	Devis de l'étude	Vaccin et Régime	Durée de l'étude	Nbre des participants	Âge	Résultats
Black et coll., 2002 (Hansen et coll., 2006)	ECR*	VPC-7 (3+1 doses)	Octobre 1995 à avril 1999	37 868	0 à 3,5 ans	Efficacité vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> • PAC toutes causes : 4% • Présence de RX : 10% • PAC RX positives : 21% • RX selon OMS : 30%
Klugman et coll., 2003	ECR*	VPC-9 (3+0 doses)	Mars 1998 à novembre 2001	39 836	28 à 84 jours	Efficacité vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> • PAC toutes causes : 7% • PAC RX positives : 25%
Cutts et coll., 2005	ECR*	VPC-9 (3+0 doses)	Août 2000 à avril 2004	17 347	40 à 364 jours	Efficacité vaccinale : <ul style="list-style-type: none"> • PAC toutes causes : 7% • Critères cliniques + RX positives : 25%

Grijalva et coll., 2007	Quasi-expérimentale (Série chronologique avec groupe contrôle non équivalent)	VPC-7 (3+1 doses)	De 1997 à 2004	1 013 127	Jusqu'à 4 ans	Réduction de la fréquence : Enfants âge < 2ans : <ul style="list-style-type: none"> • PAC toutes causes : 39% • PAC pneumocoque : 65% Enfants 2-4 ans : <ul style="list-style-type: none"> • PAC toutes causes : 17% (non significatif) • PAC pneumocoque : 73%
De Wals et coll., 2008	Séries chronologiques	VPC-7 (2+1 doses)	Avril 1997 à mars 2006	>25 319	< 5 ans	Réduction (-), Augmentation (+) <ul style="list-style-type: none"> • PAC toutes causes : -13% • PAC lobaires : -72% • PAC non spécifiées : +23% • PAC autres bactéries : +28%

*ECR = Essai clinique randomisé

CHAPITRE 5 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS

5.1 Problématique et pertinence de l'étude

Dans les essais cliniques randomisés, le vaccin pneumococcique a démontré son efficacité à prévenir les PAC et les taux d'efficacité variaient en fonction de la population étudiée et de la méthodologie utilisée, notamment la définition de pneumonie.

Les essais dans les pays industrialisés ont été réalisés avec un calendrier comportant 4 doses de VPC-7. La seule étude expérimentale réalisée avec un schéma à 3 doses a évalué l'efficacité à prévenir les infections des voies respiratoires basses globalement sans pour autant les différencier (Pelton *et al.*, 2010).

L'étude de De Wals et collaborateur (De Wals *et al.*, 2008a), complétée dans un contexte d'un calendrier à 3 doses, est un devis qui a évalué l'impact du vaccin sur les admissions pour la pneumonie à partir du fichier MedEcho au Québec, sans que le statut vaccinal des enfants ait été déterminé ni que les codes diagnostiques aient fait l'objet d'une validation. L'efficacité d'une, deux ou trois doses de VPC-7 pour prévenir les CAP chez l'enfant est inconnue.

La population de la région de l'Estrie comprend environ 17000 enfants âgés de moins de cinq ans et est desservie par un seul hôpital universitaire ayant un département de pédiatrie, le centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS). La quasi-totalité (>95%) des patients pédiatriques devant être admis vont dans cet hôpital et cette situation n'a pas changé depuis les 20 dernières années.

L'Estrie donne aussi la possibilité d'accès aux dossiers électroniques des patients, par le système Ariane, notamment les rapports d'examen radiologiques, les résultats des examens bactériologiques et virologiques et les antibiotiques administrés, en plus des données administratives inscrites dans le fichier MedEcho.

Par ailleurs, le registre régional d'immunisation contient les informations sur tous les enfants vaccinés dans la région, incluant le type de vaccin et les dates d'administration.

L'Estrée présente donc un contexte qui réunit plusieurs conditions expliquant la pertinence de la présente étude : une population homogène, géographiquement fixe et ayant accès aux mêmes critères d'hospitalisation, de diagnostic et à la même qualité des soins; une potentialité d'avoir accès aux données cliniques, notamment les données radiologiques; et, une possibilité d'obtenir les données de vaccination les plus complètes possibles à partir du registre régional d'immunisation.

5.2 Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'évaluer l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent à prévenir la pneumonie acquise en communauté, ayant nécessité une hospitalisation, chez les enfants âgés de moins de cinq ans de la région de l'Estrée, durant la période d'implantation du programme universel, soit du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007.

L'objectif secondaire est de présenter une analyse descriptive des cas de pneumonie.

CHAPITRE 6 : MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

6.1 Titre de l'article

“Effectiveness of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine for the prevention of community-acquired pneumonia using a 2+1 Infant Schedule in Québec, Canada”

6.2 Auteurs

Jeannette Ndaya Tshibangu, PhD, Louis Valiquette, MD, MSc, Philippe De Wals, MD, PhD, Thomas Lemaitre, MSc, Genevieve Petit, MD, MSc, Jean Paul Praud, MD, MSc, Genevieve Deceuninck, MD, MSc et Arnaud Gagneur, MD, PhD

6.3. Statut de l'article

L'article a été soumis en date du 10 janvier 2014 à la revue *Journal of the Pediatric Infectious Disease Society*

6.4 Avant-propos

Le VPC-7, introduit au programme de vaccination du Québec en décembre 2004, a été remplacé par le VPC-10 en été 2009; et, en janvier 2011 c'est le VPC-13 qui remplaçait le VPC-10. Cependant, l'efficacité vaccinale du VPC-7 sur la pneumonie acquise en communauté n'était pas encore estimée. L'organisation des services de santé en Estrie présentant une plate-forme optimale pour une telle étude, j'ai réalisé ce projet dans le cadre

de ma maîtrise. J'ai été impliquée dans toutes les étapes tout le long de la recherche, commençant par la révision de la littérature, passant par l'élaboration du questionnaire pour le recueil des données, la collecte des données via le système Ariane et par entrevue téléphonique et jusqu'aux analyses statistiques et à la rédaction de l'article. J'ai rédigé l'article, inséré dans le présent mémoire, en collaboration avec mes superviseurs.

6.5 Autorisation de rédaction d'un mémoire par article

Le formulaire pour l'autorisation d'intégration d'un article écrit en collaboration à un mémoire a été dûment rempli et signé par chacun des co-auteurs comme stipulé dans les directives relatives au dépôt des essais, des mémoires et des thèses de l'Université de Sherbrooke. Ce formulaire se trouve en Annexe 2.

6.6 Résumé de l'article

INTRODUCTION : Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) a été introduit au programme de vaccination du Québec (Canada) en décembre 2004 avec un calendrier de 2+1 doses, à 2, 4 et 12 mois, pour les enfants âgés de moins de cinq ans. L'objectif de ce projet est d'évaluer l'efficacité du VPC-7 à prévenir la pneumonie acquise en communauté (PAC).

MÉTHODES : Un devis cas-témoins a été utilisé pour l'évaluation de l'efficacité du VPC-7 pendant la période d'implantation du vaccin, du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007. Tous les enfants âgés de 2 à 59 mois et hospitalisés au CHUS pour une PAC confirmée par radiographie, ont constitué le groupe des cas. À chaque cas ont été appariés quatre témoins, sélectionnés aléatoirement du registre de la régie d'assurance maladie du Québec, selon l'âge et le lieu de résidence lors de l'hospitalisation index. Les données ont été obtenues à partir des dossiers électroniques des patients, du registre régional d'immunisation et des

entrevues téléphoniques. L'efficacité vaccinale a été évaluée par régression logistique conditionnelle, en ajustant pour les facteurs de confusion.

RÉSULTATS : 151 cas de PAC et 604 témoins ont été retenus pour l'étude. L'analyse multivariée a mis en évidence plusieurs facteurs de risque de PAC comme l'asthme RC=4,6 (95% IC: 2,5–8,6; $p<0,001$), l'ethnie caucasienne RC=0,2 (95% ICI: 0,1–0,6; $p=0,003$), le tabagisme secondaire RC=2,2 (95% IC: 1,3–3,6; $p=0,003$), l'existence d'au moins une condition médicale sous-jacente RC=3,5 (95% IC: 1,7–7,2; $p=0,001$) et la présence d'au moins trois enfants de moins de 5 ans dans une même famille RC=2,9 (95% IC: 1,5–5,2; $p=0,001$). L'efficacité vaccinale globale à prévenir la PAC chez les enfants de moins de 5 ans, avec au moins 1 dose, était de 35% (95%IC -7% – 60%; $p=0,08$). Et une efficacité du VPC-7 de 29,5% (95% IC -36,1 à 63,4; $p=0,30$), de 44,5 % (95% IC -3,5 à 70,2 $p=0,06$) et de 19,4 (95% IC -78,1 à 63,5; $p=0,60$) a été retrouvée avec 1 dose, 2 doses et ≥ 3 doses, respectivement. Chez les enfants âgés de ≥ 2 ans, l'efficacité vaccinale était de 58% (95% IC 11,1 à 80,4 $p=0,02$) avec ≥ 1 dose.

CONCLUSION : Les résultats de cette étude confirment l'efficacité du VPC-7 à prévenir la PAC, notamment chez les enfants âgés de ≥ 2 ans, avec un calendrier 2+1.

6.7 Article

Effectiveness of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine for the prevention of community-acquired pneumonia using a 2+1 schedule in Quebec, Canada

Running title: **Effectiveness of PCV-7 on pneumonia**

Jeannette Ndaya-Tshibangu¹, Louis Valiquette², Genevieve Deceuninck³, Philippe De Wals³, Thomas Lemaitre⁴, Jean-Paul Praud¹, Geneviève Petit⁵, Arnaud Gagneur¹

¹ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

² Department of Microbiology and Infectious Diseases, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

³ Department of Social and Preventive Medicine, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

⁴ Centre de Recherche Clinique Étienne-Lebel du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

⁵ Department of Community Health Sciences, University of Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada

Key words: community-acquired pneumonia, pneumococcal conjugate vaccine, vaccine effectiveness, case-control study.

CORRESPONDING AUTHOR:

Dr. Arnaud Gagneur

Department of Pediatrics,

Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke

3001, 12^{ème} Avenue Nord

Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4

Phone: (1) 819-346-1110 ext. 74634

Fax: (1) 819-564-5398

ALTERNATIVE CORRESPONDING AUTHOR:

Dr. Louis Valiquette

Department of Microbiology and Infectious Diseases

Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke

3001, 12^{ème} Avenue Nord

Sherbrooke, Québec, Canada J1H 5N4

Phone: (1) 819-346-1110 ext. 12568

Abstract

Background: In the province of Quebec, Canada, a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) is recommended to all children < 5 years on a 2+1 schedule since December 2004. The aim of the study was to evaluate PCV-7 effectiveness against community-acquired pneumonia (CAP).

Methods: A case-control study was carried out in the Estrie region of Quebec during the program implementation period (2005-2007). Cases (children aged 2-59 months, hospitalized with radiologically-confirmed CAP) and four controls randomly selected from the health insurance registry and matched for age and place of residence were included. Data were collected from electronic patients' charts, telephone interviews and immunization records. PCV-7 effectiveness was measured using conditional logistic regression models adjusting for potential confounders.

Results: 151 CAP cases and 604 controls were included. In multivariate analysis, the following factors were independently associated with CAP: asthma, non-Caucasian ethnicity, passive smoking, presence of ≥ 1 comorbid condition, and household with ≥ 3 children < 5 years. Overall PCV-7 effectiveness in patients who received at least 1 dose was 35% (95% CI: -7 to 60%; $p=0.08$). PCV-7 effectiveness was 29.5% (95%CI: -36.1 to 63.4; $p=0.30$) with 1 dose, 44.5% (95%CI: -3.5 to 70.2; $p=0.06$) with 2 doses and 19.4 (95%CI: -78.1 to 63.5; $p=0.60$) with ≥ 3 doses. In children ≥ 2 years of age vaccine effectiveness was 58.3% (95% CI: 11.1-80.4%; $p=0.02$) with ≥ 1 dose.

Conclusion: Results support the effectiveness of PCV-7 in preventing CAP with a 2+1 schedule, especially in children aged ≥ 2 years.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae is the most common bacterial pathogen that causes community-acquired pneumonia (CAP) in children [1]. A 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) was licensed in Canada in 2001 and was available on the private market shortly thereafter. In Quebec, the PCV-7 was offered in 2002 to high-risk children with a regimen of four doses (2, 4, 6 and 12-18 months of age). In December 2004, a 3-dose regimen (2, 4 and 12-18 months) was implemented for routine immunization of low-risk infants. The vaccine was also offered to all children of 5 years or less, on an age-specific schedule. At this time, the selection of a 3-dose regimen [2] was supported by the results of an immunogenicity analysis [3], an economic investigation performed in Quebec [4] and a case-control study reporting similar effectiveness for 2+1 and 3+1 schedules [5].

The effectiveness of PCV-7 for the prevention of invasive pneumococcal disease (IPD) in children, with a 3+1 or 2+1 regimen has been proven repetitively [5-11]. However evidence is not that conclusive in CAP prevention. All clinical studies evaluating PCV-7 effectiveness in CAP prevention were performed on regimens with three primary doses with or without the administration of a booster [7, 10, 12, 13]. Some post-marketing studies showed a positive impact of PCV-7 2+1 doses regimens on lower respiratory tract infection (LRTI), but they either did not differentiate between pneumonia and other LRTIs (namely bronchitis and bronchiolitis) [14, 15] or between pneumococcal CAP and CAP caused by other pathogens [16, 17]., De Wals *et al* [18] and Durando *et al* [19] demonstrated a significant reduction in hospitalization rates of all-cause and pneumococcal

pneumonia, using administrative data. In many studies based only on ICD-9 codes, the clinical and radiological data are not reviewed, which strongly limits their conclusions [6, 11, 14-19].

Furthermore, measuring the impact of PCV-7 on pneumococcal pneumonia is a challenge because confirming the bacteriologic etiology of pneumonia in children is difficult and relying on clinical or imaging data to predict a pneumococcal pneumonia is limited [20-25]. Thus, since *S. pneumoniae* is the most frequent cause of lobar pneumonia in this population [1], several authors have used chest radiological criteria to estimate the effectiveness of PCV-7 for the prevention of CAP [7, 10, 12, 13, 26]. For the purpose of epidemiological studies, WHO published criteria to improve discrimination between bacterial and non-bacterial pneumonia [27, 28]. Thus reviewing radiological examinations appears to be a central element in estimating the impact of a PCV7 vaccination program on the reduction of CAP. In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of PCV-7 for the prevention of CAP, in children aged between two and 59 months of age, in the Estrie (Eastern Townships as former name) region of Quebec in a case-control study integrating clinical and radiological data.

METHODS

Study design and population

A case-control study was performed with children between 2 and 59 months of age, hospitalized for confirmed CAP, at the Centre Hospitalier Universitaire de

Sherbrooke (CHUS) from 1 January 2005 to 31 December 2007 and living in the Estrie region of Quebec (Canada) at the time of hospitalization. In this region, more than 95% of pediatric cases necessitating hospitalization are admitted at the CHUS.

Selection of Cases and Controls

We selected as cases all children between 2 and 59 months of age hospitalized with pneumonia at the CHUS based on principal and secondary diagnosis coded according to the 9th and 10th revisions of the International Classification of Diseases (ICD-9 480.0-487.0 and ICD-10 J10.0-J18.9) on the discharge summary. Data were extracted from a clinical data warehouse (Centre Informatisé de Recherche Évaluative en Services et Soins de Santé [CIRESSS]) containing extensive data from the computerized patients' records. All cases were then confirmed based on chest X-Ray (CXR) findings performed within 24 hours of admission relying on the radiologists' reports. Each patient was classified according to the WHO criteria for the diagnosis of child pneumonia. To be confirmed as cases, patients needed to be classified as either category 1 (pneumonia with consolidation or pleural effusion) or category 2 (pneumonia with other infiltrate, including interstitial infiltrate) [27, 28]. JNT performed the initial classification, based on the radiologists' reports. When the classification on radiologists' reports was not intelligible or when it did not confirm the discharge diagnosis, a pediatrician (AG) and a pediatric respirologist (JPP) performed a

second reading of the CXR and categorized them. Immunocompromised patients and children with cystic fibrosis were excluded, as these diseases can contribute to a large number of recurrent hospital-acquired respiratory tract infection admissions. To capture admissions for CAP as opposed to hospital-acquired pneumonia, patients who were hospitalized for ≥ 48 hours within 14 days of current admission were excluded. For each case, as many as 10 potential controls, randomly selected from the registry of persons covered by the provincial health insurance (which includes all residents in the province of Quebec), were matched by date of birth ± 3 months and by 6-digit postal codes.

Telephone interview and Data collection

The Medical records service of the CHUS contacted the principal parent of the case patients as requested by the Ethics Review Board, and provided the authors with a list of parents who accepted participation in the study. We invited parents of the potential control subjects, by means of mailed letters, to take part in the study. Oral consent, prior to a telephone interview, and authorization for requesting immunization information from the regional office of public health were obtained. Recruitment of controls was closed when 4 control subjects for each case were reached.

The study protocol was approved by the Ethics Review Board of the Sherbrooke University Hospital Research Centre.

Variables were collected during a phone interview for both cases and controls and included: socio-demographic information, daycare or preschool attendance/characteristics, number of adults and siblings in the household, passive smoking, birth weight, gestational length and breastfeeding. Medical conditions defining children at high risk of pneumococcal infection (eligibility criteria for a 3+1 schedule) were also collected during that interview [29]. History of PCV-7 and influenza immunization was obtained from parents through their personal child's immunization record and from the regional register.

Additional data were collected for all cases from the patient electronic file and included: CXR within 24 hours of admission, vital and clinical signs, microbiological and laboratory findings within 48 hours of admission, as well as admission and discharge dates.

Statistical analysis

We carried out statistical analysis by using SPSS (PASW Statistics 18, IBM-SPSS Inc, Chicago, IL) and SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) software. Cases and controls were matched for the exact age of case patients and the reference date for exposure in controls was the date the control had exactly the same age as his case. For the purposes of analysis, we considered subjects as immunized when both cases and controls received one dose at least 10 days before the onset of CAP. Conditional logistic regression was performed to calculate the matched ORs and their 95% CIs. In the first step, univariate analysis, potential confounders for

pneumonia as well as different vaccination status were tested separately in the model, matched for age and place of residence. Afterwards, each variable was sequentially tested and retained when it was significantly associated (p value <0.05) or when the OR value associated with PCV immunization was modified by more than 10%. A model containing all associated variables and significant confounders was developed and reduced to its most parsimonious format by excluding variables in a backward process. The excluded variables were tested again in the final model one by one in order to assess their confounding effect on the effectiveness of pneumococcal vaccine. Models with different categories for immunization regimen were performed using dummy variables for vaccination status (versus no-vaccinated). We used the model adjusted for all variables of the principal model to evaluate vaccine effectiveness related to stratified age and vaccine regimen. Vaccine effectiveness was estimated by 1-OR expressed as a percentage.

RESULTS

Study population

During the study period, 505 presumed cases of pneumonia were identified from discharge diagnostic codes but only 199 (39.4%) cases satisfied WHO pneumonia criteria. Telephone interviews were completed with the parents of 151 (75.9%) cases, who all provided authorization to verify immunization records data. Reasons to not complete interviews with parents were: written refusals (13), telephone interview refusals (14), and incorrect address or telephone number in our database

(21) (Figure 1). There was no statistically significant difference between the characteristics of the cases in which an interview was conducted (n=151) and the cases in which it was not (n=48). The characteristics of all validated cases are shown in Table 1.

To reach a final ratio of 4 controls per case (n=604), we contacted a total 1138 potential controls from a list provided by the provincial health insurance registry. The two most frequent reasons to not participate were: inability to contact controls (439) and refusal (95). Time between disease occurrence and interview extended from 4 to 7.7 years.

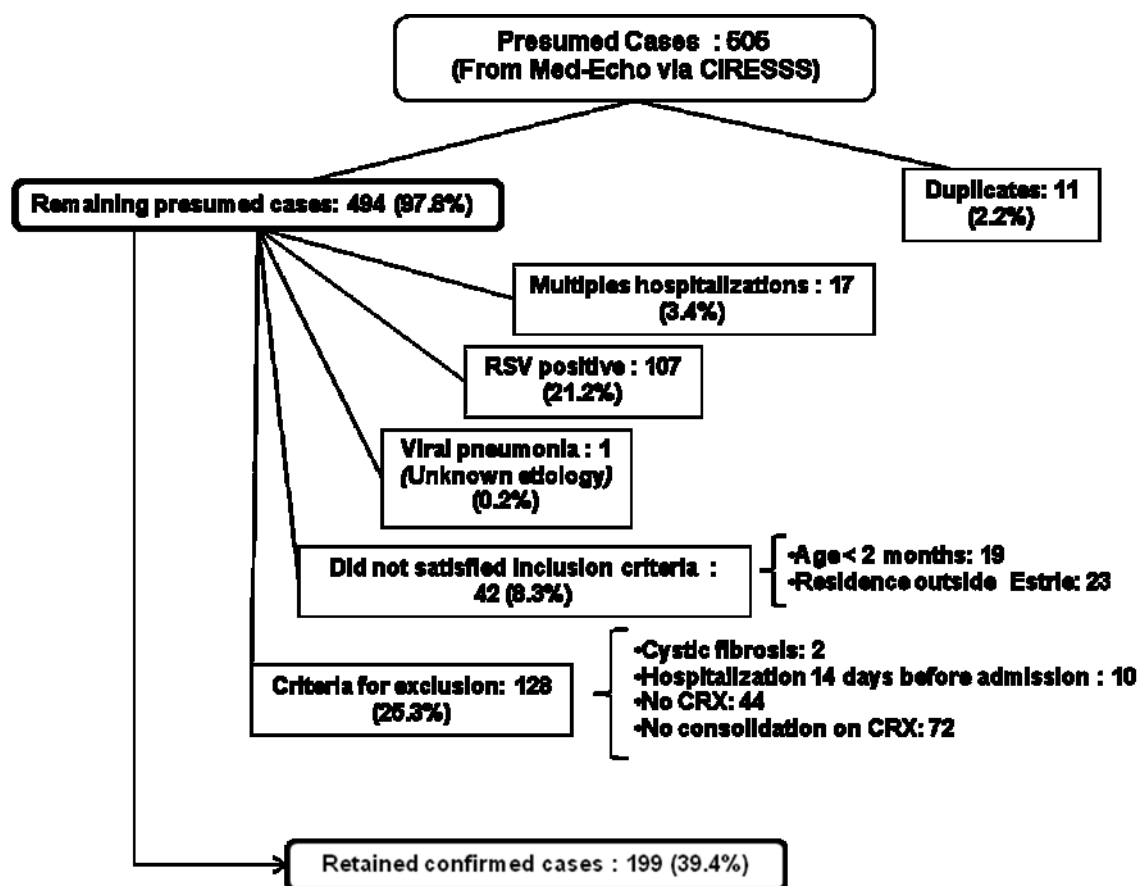


Figure 1: Validation of presumptive cases

Characteristics of cases

The median age of cases was 25 months, 47.7 % were female and the median length of stay in hospital was 4 days. Nearly all cases had an alveolar infiltrate (96 %) and pleural infusion was present in 7% of cases (Table 1).

Table 1: Characteristics of CAP cases

Variables	n=199
Sex	No (%)
Male	104 (52.3)
Female	95 (47.7)
Age, months [Median (IQR)]	25 (14 - 36)
Hospital length of stay, days [Median (IQR)]	4 (3-5)
Vital signs	Mean \pm SD
Temperature ($^{\circ}$ C)	38.6 \pm 0.9
Heart rate (bpm)	157 \pm 22
Respiratory rate (breaths/min)	47 \pm 14
SpO ₂ (%) (n=193)	93 \pm 3.2
Clinical signs	No (%)
Cough	191 (96)
Secretions	125 (62.8)
Abdominal pain	11 (5.5)
Fatigue	77 (38.7)
Need of O ₂	118 (59.3)
Non-invasive ventilatory support	4 (2.0)
Intubation	3 (1.5)
ICU Admission	13 (6.5)
Other clinical signs	21 (10.6)

Radiographic findings	No (%)
Alveolar infiltrate	191 (96.0)
Unilobar	124 (64.9)
Multilobar	67 (35.1)
Interstitial infiltrate or opacity	8 (4.0)
Pleural effusion	14 (7.0)
<hr/>	
Complications	No (%)
Pulmonary empyema	2 (1.0)
Sepsis	1 (0.5)
<hr/>	

Several risk factors for CAP were identified in univariate analysis and presented in Table 2. In the final multivariate logistic model adjusting for all significant confounders, the variables associated with CAP were: asthma (OR 4.6; 95%CI: 2.5-8.6), non-caucasian ethnicity (OR 5.0; 95%CI: 1.75-14.0), secondary smoking (OR 2.2; 95%CI: 1.3-3.6), existence of at least one comorbid medical condition (OR 3.5; 95%CI: 1.7-7.2), and household with ≥ 3 children younger than 5 years of age (OR 2.9; 95%CI: 1.5-5.5).

Table 2: Factors associated with CAP in univariate analysis

Variables	Cases [No (%)]	Controls [No (%)]	OR ^b (95% CI)	p-value
Mother age ≤ 25 years	25 (16.6)	92 (15.2)	1.11 (0.68-1.80)	0.68
Breastfeeding (age at weaning ≥ age CAP)	16 (15.8)	80 (16.5)	0.93 (0.48-1.79)	0.82
Ethnicity non caucasian	10 (6.6)	12 (2.0)	3.65 (1.50-8.84)	0.004
Asthma	28 (18.5)	27 (4.7)	4.05 (2.30-7.14)	<0.0001
Exposed to smoking (≥1 cigarette / day)	32 (21.3)	76 (12.6)	1.95 (1.23-3.08)	0.005
At least one medical condition ^c	19 (12.6)	19 (3.3)	3.97 (1.99-7.95)	<0.0001
Annual family income < Can\$ 25000	27 (19.3)	57 (10.0)	2.07 (1.24-3.43)	0.005
Day care attendance (At least ½ day/week)	105 (70.0)	424 (70.2)	1.00 (0.66-1.53)	1.00
Day care ≥ 10 children	49 (32.7)	184 (30.5)	1.15 (0.77-1.71)	0.51
Household ≥ 2 children < 5 years of age	66 (43.7)	281 (46.5)	0.89 (0.63-1.28)	0.54
Household ≥ 3 children < 5 years of age	21 (13.9)	38 (6.3)	2.49 (1.39-4.47)	0.002
Single-parent household	17 (11.3)	30 (5.0)	2.32 (1.27-4.25)	0.007
Household ≥ 4 people	42 (27.8)	157 (26.0)	1.10 (0.73-1.65)	0.65
Household ≥ 5 people	14 (9.3)	45 (7.5)	1.26 (0.68-2.35)	0.46
Mother with high school education level or less	89 (58.9)	388 (64.5)	0.78 (0.54-1.13)	0.19

Mother with college education or more	62 (41.1)	214 (35.5)	1.28 (0.88-1.87)	0.19
Female sex	70 (46.4)	277 (45.9)	1.02 (0.71-1.46)	0.91
Never influenza immunized	119 (78.8)	514 (85.1)	0.64 (0.40-1.01)	0.06
Influenza immunization (≥ 1 time)	22 (14.6)	66 (10.9)	1.42 (0.83-2.44)	0.20
Influenza immunization in the preceding 9 months	10 (6.6)	27 (4.5)	1.56 (0.72-3.41)	0.26

- a. Risk factors defined as medical conditions listed as indication for a 4-dose regimen.
- b. OR and 95% CI are estimated by conditional logistic regression, matched for age and place of residence.
- c. Presence of at least one medical condition as indication for a 4-dose regimen (functional or anatomic asplenia, congenital or acquired immunodeficiency, cochlear implant, chronic kidney failure or nephrotic syndrome, prematurity (<32 weeks) or low birth weight (<1500 g), chronic lung disease, chronic heart disease, liver disease, diabetes, cerebrospinal fluid leak, hemoglobinopathy, metabolic disease).

Estimation of PCV-7 effectiveness

Vaccine effectiveness with ≥ 1 dose, adjusted for asthma, ethnicity, at least one medical condition for a 4-dose regimen, secondary smoking and household with ≥ 3 children under 5 years of age, was 35% (95% CI: -6.6–60.5). However, it was at borderline of significance ($p=0.09$) (Table 3).

Table 3: Factors associated with CAP in multivariate analysis

Variables	OR ^a	95% CI	<i>p</i> -value
Asthma	4.62	2.49 – 8.58	<0.0001
Ethnicity non caucasian	5.00	1.76 – 14.04	0.003
At least one medical condition ^b	3.47	1.66 – 7.22	0.001
Exposing to smoking (≥ 1 cigarette / day)	2.17	1.31 – 3.58	0.003
Household ≥ 3 children < 5years of age	2.90	1.52 – 5.52	0.001
PCV7 ≥ 1 dose	0.65	0.40 – 1.07	0.088

a. OR computed by conditional logistic regression model and adjusted for all variables in the model.

b. Risk factors defined as medical conditions listed as indication for a 4-dose regimen.

For the children ≥ 2 years, PCV-7 effectiveness with ≥ 1 dose was 58.3% (95%CI: 11–80). PCV-7 effectiveness was respectively 54.0% (95%CI: -17.1–81.9), 67.8% (95%CI: 12.5–88.1) and 39.3% (95%CI: -125.1–83.6) with 1 dose, 2 doses and ≥ 3 doses regimen. In children less than 2 years of age vaccine effectiveness didn't reach significance for any regimen (8.6% [95% CI: -87.7%–55.5%; $p=0.808$]) (Table 4). Among the children who received their PCV-7 doses according to the recommended schedule (2 doses before 6 months of age and 1 booster at 12 months or older), no vaccine effectiveness was observed after 2 doses in children aged 6-11 months (-190% [95%CI: -1948.5%–57.0%]) and vaccine effectiveness was 13.3% (95%CI: -1328.7–94.3%) after 3 doses in children aged >12 months.

Table 4: Effectiveness of PCV-7 against pneumonia according to age and vaccine regimen

Age group	Effect	Vaccine effectiveness (%) ^{&}	95% IC (%)	<i>p</i> -value
All	≥ 1 dose	35.1	-6.6 – 60.5	0.088
151 cases	1 dose	29.5	-36.1% –63.4	0.298
604 controls	2 doses	44.5	-3.5% –70.2	0.064
	≥ 3 doses	19.4	-78.1% –63.5	0.594
0 to 11 months	≥ 1 dose	-5.5	-243.5 –67.6	0.930
33 cases	1 dose	-113.0	-1122.9 –62.9	0.397
132 controls	2 doses	5.0	-266.0 –75.4	0.940
	≥ 3 doses	na*	na*	0.992

1 year	≥ 1 dose	-4.1	-175.8 – 60.7	0.935
40 cases	1 dose	10.2	-296.6 – 79.7	0.887
160 controls	2 doses	17.0	-182.4 – 75.6	0.766
	≥ 3 doses	-60.6	-459.3 – 53.9	0.457
<hr/>				
0 to 23 months	≥ 1 dose	8.6	-87.7 – 55.5	0.808
73 cases	1 dose	-11.3	-211.1 – 60.2	0.838
292 controls	2 doses	22.4	-80.2 – 66.6	0.555
	≥ 3 doses	-4.5	-193.8 – 62.8	0.933
<hr/>				
≥ 2 years	≥ 1 dose	58.3	11.1 – 80.4	0.024
78 cases	1 dose	54.0	-17.1 – 81.9	0.104
312 controls	2 doses	67.8	12.5 – 88.1	0.026
	≥ 3 doses	39.3	-125.1 – 83.6	0.455

^aOR for vaccine effectiveness and exact 95% CI were computed by conditional logistic regression stratified by age and adjusted for the factors in the principal model.

*na: not available

DISCUSSION

PCV-7 has been demonstrated protective in children aged < 5 years against IPD caused by vaccine serotypes in studies with 3-doses [8] and with 4-doses regimen [6]. This is the first study to evaluate the effectiveness of PCV-7 on a 2+1 schedule in preventing CAP in children aged < 5 years, while controlling for several confounders. We report an overall PCV-7 effectiveness of 35%, on the borderline of statistical significance (95% CI: -6.6 – 60.5) and a higher effectiveness in the group ≥ 2 years of age (58%, 95% CI: 11.1 – 80.4, $p=0.024$). Our results show that,

overall, PCV-7 appeared to be effective in preventing CAP with a 2+1 schedule. These results corroborate the overall reduction of frequency of hospital admissions for CAP in the Province Quebec as demonstrated in a previous study [18].

The effectiveness of VPC-7 on pneumonia, with a 3+1 regimen, was evaluated in three randomized clinical trials (RCTs). Our results are in concordance with findings in these studies especially when radiological findings were included into the study design. Black *et al* found a vaccine effectiveness (VE) of 4.3% without applying radiologic criteria [12], which rose to 30% when Hansen *et al* took back the same data and integrated WHO radiologic criteria in their analysis [13]. In studies conducted in Gambia and South Africa with a 9-valent vaccine (3+0 schedule), the VE was 7% without radiologic criteria (in both studies), and 37% and 25%, respectively, when radiologic criteria were used [7, 10].

Our results suggest that VE is higher in older children (≥ 2 years). Available data in the medical literature on different VEs for CAP prevention according to age are often contradictory. Only two RCTs evaluated VE according to different age groups among children [7, 12]. Black *et al* [12] found a VE of 32%, 23% and 9%, respectively, in children < 12 , < 24 and ≥ 24 months of age, and Cutts *et al* [7] found similar VE around 35%, 38% and 32%, irrespective of age. Cohort studies demonstrated contradictory impact of PCV-7 in CAP hospitalization rates with a greater impact in children < 2 years [17, 19, 22, 34] or in children > 2 years [16, 18, 35]. Several hypotheses might be raised to explain our findings. First, there is a preponderance of viral infections in the group of young children [30] and pneumonia may be mostly viral in this group. Moreover, a considerable proportion

of viral pneumonia may in fact present co-infection with bacterial pathogens including *S. pneumoniae* as shown by Michelow *et al* [31] particularly in children less than 2 years, and could interfere with the estimation of VE. It is also possible that the observed increase of VE in children ≥ 2 years may be due to the maturation of the immune system in older children, so that they show better immunological response to the vaccine [32, 33]. Furthermore, different definitions of pneumonia were used (all-cause [22], radiologically-confirmed [16, 17, 34] or pneumococcal [18, 19, 35] pneumonia) and this could interfere with the measure of the impact of PCV-7. Finally, there may be a risk of residual bias. We adjusted for known and available variables; there may be other, unknown confounding factors that are not taken into account in our study, as compared with RTC, as RCT are better for assessing the distribution of unknown confounders. In our study, asthma, non-caucasian ethnicity, at least one comorbidity, passive smoking and the presence of ≥ 3 young children per household were all independently associated with an increased likelihood of CAP.

Some experts have questioned the VE of 2+1 schedules for CAP prevention [36, 37]. Our study brings additional clinical data to support the efficacy of this immunization schedule, since the WHO has recently recommended a 2+1 or 3+0 schedule as alternative regimens for conjugate pneumococcal immunization [38].

This study had several strengths. First, almost all CAP cases necessitating hospital admission in the Estrie region were accessible, since the CHUS is the only pediatric center in a 100-mile radius catchment area. Therefore, all children had equal opportunity for accessing similar care. We took care to avoid selection bias when choosing our controls by using rigorous methods of random selection from the base population and recruitment. Also we applied WHO criteria on all CXR patients' reports and, in case of ambiguous reports, a second reading was performed. It has the effect of increasing the precision of CAP diagnosis in our patients. Immunization data for all participants could be obtained from respondents during telephone interview and from the regional public health registry, so that these data were as complete as possible. Also, we adjusted for potential confounders in our analysis.

One limitation of our study is the size of the study population. According to vaccine coverage observed in our controls, the power of the present study for the estimation of a theoretical vaccine effectiveness of 60% was 79% among children <2 years and 84% among those >2 years. So the lower observed efficacy did not reach the statistical threshold. We were limited by a relatively short timeframe, since this type of study is only possible during the mass introduction of a new vaccine. This study would be impossible to perform nowadays since >95% of Estrie children are vaccinated [39]. Also, even if we applied WHO radiological criteria, as this was a retrospective study, different radiologists provided reports on chest X-rays, which may have impacted our classification of CAP. However a second reading of chest radiographs was needed in only 18% of cases.

Finally, we did not include CAP cases managed as outpatients in the Emergency room. In our experience, data in these patients are scarce and CXR is not always performed.

Future studies are warranted to establish the comparative effectiveness of conjugate pneumococcal vaccines among children under and ≥ 2 years of age. It is not known whether 4-dose PCV regimen in post-licensure studies could achieve effectiveness on CAP different from efficacy measured by RCTs. It will also be interesting to compare our results of vaccine effectiveness with that measured in other Canadian provinces who adopted a 2+1 schedule.

In conclusion, our study supports the effectiveness of PCV-7 for prevention of pneumonia using a reduced number of doses in a 2+1 schedule. The integration of radiologic criteria allowed a precise definition of cases and therefore better evaluation of vaccine effectiveness.

Acknowledgement

We thank Cynthia Grenier for her participation in finalizing the report form. This work was supported by an unrestricted research grant from Pfizer initiated by the researcher.

Potential conflicts of interest

The authors disclose the following: Dr. Gagneur has received research grants from pharmaceutical companies including Pfizer, Merck, Sanofi-Pasteur MSD. Dr. Gagneur has received honoraria from pharmaceutical companies including Wyeth, Merck, Sanofi-Pasteur MSD, and GlaxoSmithKline for educational presentations and congress presentations. Dr. Louis Valiquette has served on advisory boards for Oryx, Iroko, Abbott, and Wyeth and has received compensation to conduct clinical trials involving antibacterials from GlaxoSmithKline, Genzyme, Wyeth, Pfizer, BioCryst, Trius, Cempra, Optimer, and Arpida. The remaining authors have no conflicting interests to declare.

REFERENCES

1. Obaro SK and Madhi SA. Bacterial pneumonia vaccines and childhood pneumonia: Are we winning, refining, or redefining? *Lancet Infect.Dis.* **2006**; 6: 150-161.
2. Comité sur l'immunisation du Québec. Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué. **2005**. Available at: <http://www.inspq.qc.ca>
3. Goldblatt D, Southern J, Ashton L et al. Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2006**; 25: 312-319.
4. Petit G, De Wals P, Law B et al. Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in canadian children. *Can.J.Infect.Dis.* **2003**; 14: 215-220.
5. Whitney CG, Pilishvili T, Farley MM et al. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: A matched case-control study. *Lancet* **2006**; 368: 1495-1502.
6. Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. northern california kaiser permanente vaccine study center group. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2000**; 19: 187-195.
7. Cutts FT, Zaman SM, Enwere G 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: 1139-1146.

8. Deceuninck G, De Wals P, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in quebec, canada. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2010**; 29: 546-549.
9. Dominguez A, Ciruela P, Garcia-Garcia JJ et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *Vaccine* **2011**; 29: 9020-9025.
10. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N.Engl.J.Med.* **2003**; 349: 1341-1348.
11. Vestrheim DF, Lovoll O, Aaberge IS et al. Effectiveness of a 2+1 dose schedule pneumococcal conjugate vaccination programme on invasive pneumococcal disease among children in norway. *Vaccine* **2008**; 26: 3277-3281.
12. Black SB, Shinefield HR, Ling S 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**; 21: 810-815.
13. Hansen J, Black S, Shinefield H et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: Updated analysis using world health organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2006**; 25: 779-781.

14. Pelton SI, Weycker D, Klein JO, Strutton D, Ciuryla V, Oster G. 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: Effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine* **2010**; 28: 1575-1582.
15. Magnus MC, Vestrheim DF, Nystad W et al. Decline in early childhood respiratory tract infections in the norwegian mother and child cohort study after introduction of pneumococcal conjugate vaccination. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2012**; 31: 951-955.
16. Esposito S, Lizioli A, Lastrico A et al. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir.Res.* **2007**; 8: 12.
17. Patrzalek M, Albrecht P, Sobczynski M. Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in kielce, poland. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* **2010**; 29: 787-792.
18. De Wals P, Robin E, Fortin E, Thibeault R, Ouakki M, Douville-Fradet M. Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of quebec, canada. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2008a**; 27: 963-968.
19. Durando P, Crovari P, Ansaldi F et al. Universal childhood immunisation against streptococcus pneumoniae: The five-year experience of liguria region, italy. *Vaccine* **2009**; 27: 3459-3462.
20. Michelow IC, Lozano J, Olsen K et al. Diagnosis of streptococcus pneumoniae lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection. *Clin.Infect.Dis.* **2002**; 34: E1-11.

21. Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Svedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax* **2002**; 57: 438-441.
22. Griffin MR, Zhu Y, Moore MR, Whitney CG, Grijalva CG. U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N.Engl.J.Med.* **2013**; 369: 155-163.
23. Juven T, Mertsola J, Waris M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr.Infect.Dis.J.* **2000**; 19: 293-298.
24. Don M, Valent F, Korppi M, Canciani M. Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr.Int.* **2009**; 51: 91-96.
25. Korppi M. Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: What is the most accurate combination? *Pediatr.Int.* **2004**; 46: 545-550.
26. Nelson JC, Jackson M, Yu O et al. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine* **2008**; 26: 4947-4954.
27. WHO Pneumonia Vaccine Trial Investigators' Group. Standardization of the interpretation of chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in children. World Health Organization **2001**; WHO/V&B/01.35.
28. Cherian T, Mulholland EK, Carlin JB et al. Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull.World Health Organ.* **2005**; 83: 353-359.

29. Protocole d'immunisation du québec. **2009**. Available at:
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/09-283-02.pdf>
30. Korppi, M. Community-acquired pneumonia and bronchiolitis in childhood. Torres, S. Ewig and Mandell, L. & Woodhead, M. Respiratory Infections Great Britain Hodder Arnold **2006**: 371-383-371-383.
31. Michelow IC, Olsen K, Lozano J et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Pediatrics **2004**; 113: 701-707.
32. van Benten IJ, van Drunen CM, Koopman LP et al. Age- and infection-related maturation of the nasal immune response in 0-2-year-old children. Allergy **2005**; 60: 226-232.
33. Bogaert D, Weinberger D, Thompson C, Lipsitch M, Malley R. Impaired innate and adaptive immunity to streptococcus pneumoniae and its effect on colonization in an infant mouse model. Infect. Immun. **2009**; 77: 1613-1622.
34. Elemraid MA, Rushton SP, Shirley MD et al. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood pneumonia. Epidemiol. Infect. **2013**; 141: 1697-1704.
35. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: A time-series analysis. Lancet **2007**; 369: 1179-1186.
36. Beutels P and Van Damme P. Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. Lancet **2007**; 369: 460; author reply 460.

37. O'Brien KL and Levine OS. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet* **2006**; 368: 1469-1470.
38. WHO Publication. Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine* **2012**; 30: 4717-4718.
39. Boulianne N, Bradet R, Audet D, Deceuninck G. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au québec en 2010. Institut national de santé publique du Québec; **2011**. Available at:
http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1318_EnqueteCouvVaccinEnfants1Et2AnsQc2010.pdf

CHAPITRE 7 : DISCUSSION

L'efficacité du vaccin pneumococcique pour la prévention des IIPs causées par les sérotypes vaccinaux chez les enfants de moins de cinq a déjà été démontré aussi bien avec un calendrier à 4 doses (S. Black *et al.*, 2000) qu'avec un calendrier à trois doses (Deceuninck *et al.*, 2010; Klugman *et al.*, 2003). C'est la première étude qui évalue l'efficacité du vaccin pneumococcique, avec un calendrier 2+1, identifiant les pneumonies à pneumocoque dans la base administrative Med-Echo et/via CIRESSS, en utilisant les CIM-9 et CIM-10 en diagnostic principal et secondaire et les validant sur base des critères radiologiques standardisés de l'OMS, tout en contrôlant pour les facteurs confondants.

7.1 Principaux résultats

Nous avons répertorié 505 cas de pneumonies selon les codes CIM, que nous avons classées comme pneumonies présumées ; et, seulement 39,4 % des cas ont été retenus comme cas confirmés selon les critères standardisés de l'OMS. Parmi ceux-ci, 96% des radiographies présentaient un infiltrat alvéolaire et 4% un infiltrat interstitiel. La durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours (IIQ : 3-5).

L'EV évaluée sur l'ensemble des participants était de 35,1% (95% IC : -6,6 à 60,5; $p=0,09$) avec ≥ 1 dose et de 44,5% (95% -3,5 à 70,2; $p=0,06$) avec deux doses. Chez les enfants âgés de ≥ 2 ans, l'EV était de 58,3% (95% IC : 11,1 à 80,4; $p=0,02$) avec ≥ 1 dose et de 67,8% (95% IC : 12,5 à 88,1 $p=0,03$) avec 2 doses, tandis que chez les moins de deux ans l'EV était de 8,6% (95% IC : -87,7 à 55,5; $p=0,8$) et 22,4% (95% IC : -80,2 à 66,6; $p=0,6$) avec ≥ 1 dose et 2 doses, respectivement.

Les facteurs suivants étaient indépendamment associés au risque de PAC : l'asthme; l'ethnie non-caucasienne; la présence d'au moins une condition médicale sous-jacente; le tabagisme passif et la présence ≥ 3 enfants de moins de 5 ans dans le ménage.

7.2 Caractéristiques des pneumonies

7.2.1 Validation des cas de PAC sur base des critères de l'OMS

Parmi les 505 cas identifiés à l'aide des codes CIM9 et CIM-10, 199 (39,4%) ont été validés comme PAC selon les critères standardisés de l'OMS.

Ceci est comparable aux données de Nelson et coll., qui ont retrouvé 41% des cas validés cliniquement et radiologiquement comme PAC, après avoir sélectionné les cas sur la base des codes CIM-9. Les radiographies validées consistaient en la présence d'infiltrat parenchymateux, d'opacité ou de consolidation (Nelson *et al.*, 2008). Nous avons utilisé les codes CIM-9 et CIM-10 spécifiques aux pneumonies, en diagnostic principal et secondaire; nous avons révisé les dossiers des patients, afin de confirmer les cas, et les radiographies afin de valider les cas répondant aux critères de l'OMS; une démarche plus exhaustive que celle utilisée dans l'étude de De Wals et coll., qui ont évalué l'impact du programme de VPC-7 sur la pneumonie au Québec en utilisant les codes CIM-9 en diagnostic principal seulement (De Wals *et al.*, 2008a). Nos résultats confirment ceux trouvés par Nelson et coll. et montrent que l'utilisation unique des codes CIM-9 et CIM-10 n'est pas suffisante pour la validation des PAC.

7.2.2 Résultats radiographiques des PAC validées

Selon la littérature, un infiltrat alvéolaire évoque en priorité une pneumonie bactérienne et un infiltrat interstitiel est plutôt compatible avec une pneumonie virale ou secondaire à un

pathogène atypique (ex. : mycoplasme). Sur 254 patients hospitalisés, Virkki et coll. ont détecté une infection bactérienne chez 71% des enfants présentant un infiltrat alvéolaire (Virkki *et al.*, 2002). Korppi et coll., avec un plus petit nombre de patients (n=61), ont trouvé que la pneumonie alvéolaire était associée à une infection bactérienne (uniquement) ou mixte (bactérienne/virale) dans 74% de cas (Korppi *et al.*, 1993c). Cependant, un infiltrat interstitiel n'exclut pas une infection bactérienne pneumococcique et, à l'inverse, un infiltrat alvéolaire peut être associé à une pneumonie virale ou à mycoplasme (Korppi *et al.*, 1993c; Virkki *et al.*, 2002). Dans notre étude, les radiographies des 199 cas retenus présentaient en majorité un infiltrat alvéolaire (96,0 %).

7.2.3 Durée d'hospitalisation

La durée médiane d'hospitalisation dans notre étude était de 4 jours (IIQ : 3-5 jours); similaire à la durée dans les autres hôpitaux du Québec (De Wals *et al.*, 2008a) et dans les autres études internationales (Grijalva *et al.*, 2007; Rowan-Legg *et al.*, 2012; Stuckey-Schrock *et al.*, 2012).

7.3 Efficacité vaccinale

Dans le groupe des enfants âgés de ≥ 2 ans, nous avons trouvé une efficacité du VPC-7 de 58,3% avec ≥ 1 dose et de 67,8% avec 2 doses, tandis que chez les moins de deux ans l'efficacité, n'atteignant toutefois pas la signification statistique, était de 8,6% et 22,4% avec ≥ 1 dose et 2 doses, respectivement. Nos résultats supportent l'efficacité du VPC-7 dans la prévention des PAC avec un schéma de 2+1 doses. Ces résultats confirment la réduction de la fréquence des admissions dues aux PAC observée au Québec dans l'étude de De Wals et coll. (De Wals *et al.* 2008a).

L'efficacité du VPC-7 pour la prévention des pneumonies, avec un calendrier à 3+1 doses avait été démontrée dans un essai clinique randomisé réalisé aux Etats-Unis. Les données de cet ECR ont été analysées par Black et coll. pour la prévention de la pneumonie toutes causes, sans considération des critères radiographiques standardisés de l'OMS; et, ces mêmes données ont été analysées par Hansen et coll. pour la prévention des pneumonies identifiées selon les critères radiologiques de l'OMS. Nos résultats sont en accord avec les résultats trouvés dans cette étude, notamment quand les critères radiologiques de l'OMS sont pris en considération. Une EV de 4,3% était rapportée dans la prévention de la pneumonie toutes causes, sans considération des critères radiographiques standardisés de l'OMS (S. B. Black *et al.*, 2002), et de 30% quand ces critères étaient pris en compte (Hansen *et al.*, 2006). Dans les essais cliniques réalisés en Afrique du Sud (Klugman *et al.*, 2003) et en Gambie (Cutts *et al.*, 2005) avec le vaccin 9-valent, sous un régime de 3 doses sans rappel, l'efficacité vaccinale pour la prévention des pneumonies sans intégration des critères radiologiques était évaluée à 7% dans les deux pays et elle s'est améliorée à 25% et 37%, respectivement en Afrique du Sud et en Gambie, quand les pneumonies étaient identifiées sur base des radiographies.

Nos résultats suggèrent que le VPC-7 confère une plus grande protection chez les enfants de ≥ 2 ans (EV = 58%, 54%, 68% et 39% avec ≥ 1 dose, 1 dose, 2 doses et ≥ 3 doses, respectivement, en comparaison avec l'EV chez les enfants < 2 ans : 9%, -11%, 22% et 4,5% avec ≥ 1 dose, 1 dose, 2 doses et ≥ 3 doses). Cette tendance n'est par contre pas retrouvée dans les deux essais cliniques randomisés qui ont évalué l'efficacité du vaccin dans différents groupes d'âge. Une EV pour la protection contre les pneumonies radiologiques de 32%, 23 % et 9% a été démontrée, respectivement, chez les enfants de <12 , <24 et ≥ 24 mois (S. B. Black *et al.*, 2002) et de 35%, 38%, 32% chez les enfants âgés de 3-11, 12-23 et 24-29 mois, respectivement (Cutts *et al.*, 2005). Des résultats contradictoires ont été également observés dans les études d'impact. D'une part, des études retrouvent un effet plus marqué chez les enfants âgés de <2 ans (Durando *et al.*, 2009; Elemraid *et al.*, 2013; Griffin *et al.*, 2013; Patrzalek *et al.*, 2010), tandis que d'autres études

retrouvent un effet plus marqué chez les ≥ 2 ans (De Wals *et al.*, 2008a; Esposito *et al.*, 2007; Grijalva *et al.*, 2007).

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette discordance. Premièrement, dans le groupe des enfants de ≥ 2 ans, la contribution du pneumocoque dans les PAC est plus élevée que chez les plus jeunes, chez qui plus de pneumonies virales sont observées (Juven *et al.*, 2000; Madhi *et al.*, 2004; Michelow *et al.*, 2002; Michelow *et al.*, 2004; Virkki *et al.*, 2002); les cas de pneumonie virale pourraient être prépondérants dans le groupe des jeunes enfants dans notre étude. Deuxièmement, il pourrait y avoir l'existence d'une proportion plus importante de PAC avec une co-infection virale/bactérienne dans ce groupe de jeunes enfants (Michelow *et al.*, 2004) conduisant à des pneumonies sévères (McCullers, 2006) et pouvant interférer avec l'efficacité vaccinale. Troisièmement, probablement que les enfants de ≥ 2 ans manifestent une meilleure réponse au vaccin grâce à la maturité de leur système immunitaire (Bogaert *et al.*, 2009; van Benten *et al.*, 2005). Quatrièmement, les différentes définitions des pneumonies utilisées dans les études [pneumonie toutes causes (Griffin *et al.*, 2013), pneumonie confirmée radiologiquement (Elemraid *et al.*, 2013; Esposito *et al.*, 2007; Patrzalek *et al.*, 2010), ou pneumonie à pneumocoque (De Wals *et al.*, 2008a; Durando *et al.*, 2009; Grijalva *et al.*, 2007)] peuvent avoir interféré avec la mesure de l'EV en sous-estimant l'EV quand la définition était très permissive (ex. : code CIM seuls). Finalement, il pourrait y avoir un risque de biais résiduel : nous avons ajusté pour les facteurs confondants connus, disponibles et mesurables; il peut y avoir des facteurs que nous n'avons pas pris en compte qui, cependant, sont mieux distribués dans les ECRs.

L'analyse multivariée, a permis d'identifier 5 facteurs comme étant indépendamment associés au risque de PAC (*i.e.* l'asthme; l'ethnie non-caucasienne; la présence d'au moins une condition médicale sous-jacente; le tabagisme passif et la présence ≥ 3 enfants de moins de 5 ans). Dans l'analyse univariée, l'exposition au VPC-7 n'apparaît pas comme un facteur de protection pour la pneumonie, avec des valeurs de RC de 1,10, 1,24 et 1,29 pour ≥ 1 doses, 1 dose et 3 doses, respectivement. Seule l'exposition à 2 doses semble conférer une légère protection (RC=0,90). Ce n'est qu'en contrôlant pour les facteurs identifiés en

analyse multivariée que l'effet de la vaccination a pu être mis en évidence, suggérant une forte contribution de ces facteurs dans l'association VPC-7/PAC.

Parmi ces cinq facteurs, l'asthme est le plus fortement associé avec la PAC, avec un RC=4,62 ($p < 0,001$), après avoir ajusté pour les facteurs de risque identifiés. Cette association a déjà été retrouvée dans l'étude de Hsu et coll. avec une fréquence de pneumonies plus élevée chez les enfants asthmatiques (65% vs 31%; $p < 0,05$) (Hsu *et al.*, 2005).

Le facteur « présence d'au moins une condition médicale sous-jacente (facteurs de risque qui sont une indication pour le régime de vaccination à 4 doses) » était également associé à la PAC, après ajustement pour les autres facteurs de risque, avec un RC=3,47 ($p=0,001$). La littérature rapporte que 11 à 44% d'enfants souffrant d'une IIP ont une condition médicale sous-jacente. De plus, la mortalité est 4 fois plus élevée dans ce groupe à risque. (Esposito *et al.*, 2013). À notre connaissance, il n'y a pas d'étude sur l'association avec la pneumonie chez les enfants. Nos résultats démontrent que la présence d'une condition médicale sous-jacente est indépendamment associée à la pneumonie.

L'association entre les infections des voies respiratoires basses avec le tabagisme secondaire, d'une part, et la promiscuité, d'autre part, a été démontrée dans quelques études. Une récente méta-analyse (Jackson *et al.*, 2013) rapporte un risque de 1,96 (95% IC : 1,5 à 2,5; méta-analyse $p=0,8$) quand il y a plus de 7 personnes dans le ménage et de 2,2 (95% IC : 1,8 à 2,7; méta-analyse $p=0,5$) quand plus de 2 personnes partagent la même chambre, chez les enfants de moins de 5 ans. Ceux qui sont exposés passivement à la fumée de cigarette ont un RR = 2,1 (95% IC : 0,98 à 4,47) de développer une infection respiratoire des voies inférieures que ceux qui n'y sont pas exposés (Koch *et al.*, 2003). Nos résultats suggèrent qu'il y a une association entre la PAC et la promiscuité (≥ 3 enfants < 5 ans dans le ménage), d'une part, et l'exposition au tabagisme secondaire (≥ 1 cigarette/jour), d'autre part, avec RC = 2,90 ($p=0,001$) et RC = 2,17 ($p=0,003$), respectivement.

Dans notre étude, l'ethnie caucasienne confère une protection aux enfants avec un RC de 0,20 ($p=0,003$). La variable ethnie caucasienne est rapportée dans la littérature, comme facteur de protection associé à la PAC comparativement aux autres ethnies, dans des études réalisées notamment aux États-Unis (Grijalva *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2010b; Pelton *et al.*, 2003; Whitney *et al.*, 2006) , où l'on retrouve de populations relativement importantes d'ethnies non-caucasiennes (Afro-Américains; Hispaniques, Amérindiens). Lee et coll. par exemple rapportent un ratio de taux d'incidence Noirs/Blancs de 2,0 (95% IC : 1,94 à 2,01) en 1997; la différence qui s'est estompé légèrement après l'introduction du vaccin, avec un ratio de taux d'incidence de 1,59 (95% IC : 1,56 à 1,62) en 2006. Nos résultats seraient à prendre avec réserve puisque dans la population estrienne, plus de 95% des participants à l'étude appartenaient à l'ethnie caucasienne.

Le niveau socio-économique est rapporté dans la littérature (Bogaert *et al.*, 2004; Stuckey-Schrock *et al.*, 2012) comme étant un facteur associé aux infections pneumococquiques; un niveau socio-économique bas étant un facteur de risque pour la PAC chez les enfants. Pareillement pour la fréquentation de la garderie qui est identifiée comme facteur confondant dans la littérature (Bogaert *et al.*, 2004; Jadavji *et al.*, 1997). Dans nos résultats, ces deux variables ainsi que la variable « revenu familial » comme indice du niveau socio-économique, n'ont pas été associées dans l'analyse bivariée et n'ont donc pas été incluses dans le modèle principal. Quelques hypothèses pourraient expliquer la non contribution apparente de ces facteurs dans l'association VPC-7/PAC : 1) ces deux variables seraient déjà associées aux facteurs comme le tabagisme secondaire et/ou le nombre élevé de jeunes enfants dans le ménage; 2) il se pourrait que la variable « niveau socio-économique » soit déjà associé à la variable voisinage, comme l'appariement a été fait selon le lieu d'habitation.

En résumé, nous avons pu démontrer l'efficacité du VPC-7 pour la protection des PAC confirmées radiologiquement avec 1 dose et 2 doses chez les enfants de ≥ 2 ans; cependant

la taille de notre échantillon n'était pas assez grande pour nous permettre de démontrer l'EV avec précision, les intervalles de confiance à 95% allant de 11,1 – 80,4% et de 12,5 – 88,1% avec ≥ 1 et avec 2 doses, respectivement. Également, nous avons manqué de puissance pour démontrer l'efficacité du vaccin avec 3 doses.

Les résultats de notre étude présentent une contribution aux réponses cliniques quant au questionnement sur l'efficacité du vaccin sous un régime à 2+1 doses, comme certains experts en avaient manifesté l'inquiétude (Beutels et Van Damme, 2007; O'Brien et Levine, 2006) et comme l'OMS a récemment recommandé les schémas 2+1 ou 3+0 comme alternative pour la vaccination (WHO Publication, 2012).

7.4 Forces et limites

Ce projet présente plusieurs forces. Premièrement, la localisation géographique du CHUS est optimale. Le CHUS est le seul hôpital en Estrie ayant un département pédiatrique et qui reçoit presque tous les cas des enfants qui nécessitent une hospitalisation (plus de 95%). Ainsi, aussi bien les sujets faisant partie du groupe des cas que celui des témoins avaient les mêmes opportunités pour les mêmes qualités des soins et traitements. L'existence du système Ariane a permis d'accéder aux données ne figurant pas dans la base administrative Med-Echo et ainsi de collecter les données cliniques nécessitées, de façon exhaustive et approfondie, notamment les données radiologiques.

En plus, l'existence, à la direction de santé publique du registre pour les vaccinations (Logivac), offre les données vaccinales des participants les plus complètes possibles. Pour ne pas manquer les données vaccinales de ceux qui seraient vaccinés ailleurs qu'en Estrie, nous avons également collecté des données vaccinales lors de l'entrevue téléphonique. Aussi les données influenza ne sont collectées que pour les 6-23 mois et pas pour les autres groupes d'âge, ce qui présente possiblement une bonne sous-estimation et rend ce registre très incomplet pour ce qui est de ce vaccin.

Des méthodes rigoureuses de sélection aléatoire et de recrutement dans la population ont été appliquées afin d'éviter des biais de sélection dans le choix des participants du groupe contrôle. Le numéro d'assurance maladie (NAM) des sujets du groupe des cas avait été fourni à la RAMQ afin de pouvoir distinguer ceux-ci des sujets à sélectionner pour le groupe contrôle. Les sujets contrôles étaient sains (non-malades) à la date de l'hospitalisation index du cas apparié; cependant, il n'a pas été vérifié si le contrôle avait été parmi les environs 260 cas présumés restant (qui sont les cas présumés restant des 505 cas hospitalisés au CHUS pendant la période de l'étude quand on soustrait les 199 cas validés + les 11 doublons + les 19 âgés de moins de 2 mois + les 17 multiples hospitalisations). La probabilité que le sujet contrôle ait été hospitalisé ailleurs qu'en Estrie est très minime, étant donné que la presque totalité des enfants de l'Estrie sont admis au seul département pédiatrique qui se trouve au CHUS.

Une définition rigoureuse des cas, qui est un paramètre important dans les études cas-témoins, était rendue possible par la révision des rapports radiologiques et des films radiologiques (en cas de besoin). Ainsi, les cas ne répondant pas aux critères radiologiques de l'OMS pouvaient être écartés sans ambiguïté. Également, en plus, à chacun des cas nous avons pu appairer quatre témoins et nous avons collecté chez tous les participants les données relatives aux facteurs confondants potentiels; facteurs pour lesquels nous avons contrôlé lors de l'analyse.

La limite majeure de notre étude est la petite taille de l'échantillon. Selon la couverture vaccinale observée dans le groupe contrôle, l'estimation de l'efficacité théorique du vaccin de 60% dans cette étude avait une puissance de 79% dans le groupe des enfants de < 2ans et de 84% dans celui des enfants de ≥ 2 ans. Les valeurs d'efficacité observées n'ont pas permis d'atteindre les seuils statistiques définis. La taille de l'échantillon était limitée par la période de l'étude (du 1^{er} janvier 2005 au 31 décembre 2007) qui était limitée à la période de l'implantation du programme et qui était relativement courte. Prolonger la période d'étude au-delà de 2007 n'aurait donné qu'un gain marginal, car la grande majorité des enfants étaient vaccinés et le nombre des témoins, n'ayant pas été exposés au vaccin, nécessaire pour l'appariement aux cas aurait été difficile à atteindre.

Nous avons révisé les rapports des radiologistes et non les clichés des radiographies. Les clichés radiographiques qui ont été révisés sont ceux pour lesquels les rapports n'étaient pas clairement rédigés, donc qui avaient une conclusion équivoque (18% des cas). Il n'y a donc pas eu de révision des films radiographiques par les mêmes radiologistes et par conséquent pas de confrontation entre radiologistes afin d'évaluer la fidélité inter-juges. Ceci pourrait avoir introduit un biais de classification des PAC, avec un impact sur la mesure du risque qui pourrait être sous estimé ou surestimé.

Dans cette étude, nous n'avons pas considérés les possibles cas de co-infection virale/bactérienne qui auraient pu être parmi les cas de pneumonies virales écartés. Ce qui pourrait avoir une influence sur notre estimation, une sous-estimation ou surestimation dépendamment du nombre d'exposés et de non-exposés parmi les possibles cas écartés.

Le biais de mémoire est inhérent aux études cas-témoins; dans notre étude, le temps médian écoulé entre l'hospitalisation index et l'entrevue téléphonique des cas était de 5 ans et 9 mois (allant de 3 ans et 11 mois à 7 ans et 1 mois) et celui des témoins était de 6 ans et 2 mois (allant de 4 ans et 6 mois à 7 ans et 7 mois). Les parents des enfants ayant été malades (des cas) auront tendance à se rappeler plus facilement, lors de l'entrevue téléphonique, les événements produits aux environs de la période de l'hospitalisation index (les quinze jours précédents comme dans le cas de notre étude) que ceux des enfants dans le groupe contrôle. Ainsi, il est probable que les parents des cas aient fourni plus de données que ceux des sujets contrôles, concernant les facteurs potentiellement confondant, notamment les pathologies sous-jacentes. Le biais de mémoire surestime généralement la mesure d'association.

Une autre limite est que les cas de PAC ambulatoires et les cas traités à l'urgence ne sont pas inclus dans notre étude; ce qui fait que nous avons analysé seulement les cas qui nécessitaient une hospitalisation, probablement les cas les plus sévères. Selon notre expérience, les données sur les patients traités en ambulatoire ou à l'urgence sont maigres et les radiographies ne sont pas toujours réalisées.

7.5 Retombées attendues et perspectives

Notre étude contribue à l'accroissement des connaissances sur l'efficacité du vaccin pour la prévention des PAC. Les résultats sont soumis pour publication dans une revue scientifique et ont été présentés dans plusieurs congrès provinciaux et internationaux.

Nos résultats pourraient servir de référence pour les autres provinces du Canada ou les pays qui ont adopté un calendrier à 4 doses et qui pensent passer à un calendrier à 3 doses, alternative recommandée par l'OMS.

Des études pourront être réalisées afin d'établir l'efficacité vaccinale comparative chez les enfants de < 2 ans et ceux ≥ 2 ans. Il serait aussi intéressant d'établir une comparaison entre l'efficacité vaccinale post-autorisation avec un régime à 3+1 doses avec les valeurs obtenues dans les ECR de phase III. Il serait également intéressant de comparer avec les autres provinces canadiennes qui ont adopté le même calendrier que la province du Québec.

Une étude sur les PAC traitées en ambulatoire en Estrie pourrait être réalisée suivant la même méthodologie et les résultats pourraient être comparés.

CHAPITRE 8 : CONCLUSION

Il s'agit d'une première étude qui évalue l'efficacité du VPC-7 à prévenir les PAC confirmées selon les critères radiologiques de l'OMS, en contrôlant pour les facteurs confondants et avec un calendrier 2+1.

Nos données ont permis d'identifier, dans l'analyse multivariée, l'asthme, l'ethnie caucasienne, la présence d'au moins un facteur de risque pour la recommandation d'un schéma à 4 doses, l'exposition au tabagisme secondaire et le fait d'habiter dans une famille composée d'au moins 3 enfants de moins de cinq ans comme des facteurs indépendamment associés au risque de PAC chez les enfants âgés de moins de 5 ans en Estrie.

Nous avons évalué l'efficacité du VPC-7 à prévenir les PAC allant de 35,1 à 44,5%, chez les enfants de moins de 5 ans globalement, et de 58,3% à 67,8%, dans le groupe d'enfants âgés de ≥ 2 ans. Nous n'avons pas pu démontrer l'efficacité vaccinale avec trois doses par manque de puissance.

Le VPC-7 a une efficacité très limitée chez les enfants de moins de deux ans, probablement à cause des agents causaux des pneumonies dans ce groupe d'âge, qui sont en prédominance des virus.

Nos données supportent donc l'efficacité du VPC-7 à protéger contre les PAC avec un nombre réduit des doses dans un schéma de 2+1, notamment chez les ≥ 2 ans. L'intégration des critères radiologiques standardisés de l'OMS a permis de définir de façon précise les cas de PAC et donc de mieux évaluer l'efficacité vaccinale.

CHAPITRE 9 : REMERCIEMENTS

Je désire remercier sincèrement mes deux superviseurs de recherche, Arnaud Gagneur et Louis Valiquette, qui m'ont permis de réaliser ce beau projet et qui m'ont accompagnée tout au long de la recherche. Dr. Jean-Paul Praud, qui a accepté de revoir les radiologies problématiques. Dr. Philippe De Wals pour son expertise tout au long du projet. Dre Geneviève Deceuninck pour l'inférence statistique. Je remercie sincèrement Thomas Lemaître pour toute l'aide apportée à la réalisation de ce projet. Mes remerciements vont à Cynthia Grenier qui répondait, sans hésitation, à mes tâtonnements du début de la recherche dans le système Ariane. Ma reconnaissance va également au personnel des archives médicales du CHUS, spécialement à Mendy Malachy.

CHAPITRE 10 : LISTE DES RÉFÉRENCES

- Adegbola, R. A., Obaro, S. K., Biney, E., & Greenwood, B. M. (2001). Evaluation of binax now streptococcus pneumoniae urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 20(7) 718-719.
- Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie. (2013). Rapport de la couverture vaccinale des 0-2 ans en Estrie. Bilan de la couverture vaccinale globale et de la couverture vaccinale par maladie au 31 décembre 2012. Retrieved Mai/16, 2014, from www.santeestrie.qc.ca
- Agence de la santé et des services sociaux de l'Estrie. (2014). Rapport de la couverture vaccinale des 0-2 ans en Estrie. Bilan de la couverture vaccinale globale et de la couverture vaccinale par maladie au 31 décembre 2013. Retrieved Mai/16, 2014, from www.santeestrie.qc.ca
- Alberta Medical Association Guidelines. (2008). Guideline for the diagnosis and management of community acquired pneumonia: Pediatric. Retrieved March, 2013, from http://www.topalbertadoctors.org/cpgs.php?sid=15&cpg_cats=61
- American Academy of Pediatrics. (2000). American academy of pediatrics. committee on infectious diseases. policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*, 106(2 Pt 1) 362-366.
- Azzari, C., Moriondo, M., Indolfi, G., Cortimiglia, M., Canessa, C., Becciolini, L., Lippi, F., de Martino, M., & Resti, M. (2010). Realtime PCR is more sensitive than multiplex PCR for diagnosis and serotyping in children with culture negative pneumococcal invasive disease. *PLoS One*, 5(2) e9282. doi: 10.1371/journal.pone.0009282; 10.1371/journal.pone.0009282
- Barsam, F. J., Borges, G. S., Severino, A. B., de Mello, L. M., da Silva, A. S., & Nunes, A. A. (2012). Factors associated with community-acquired pneumonia in hospitalised children and adolescents aged 6 months to 13 years old. *Eur.J.Pediatr.* doi: 10.1007/s00431-012-1909-z
- Bédard, L., Boucher, F., Boulianne, N., Cummings, C., De Serres, G., De Wals, P., Valiquette, L. (2009). Évaluation de la pertinence d'un nouveau vaccin antipneumococcique conjugué au québec. Retrieved from <http://www.inspq.qc.ca>
- Bell, L. M., Alpert, G., Campos, J. M., & Plotkin, S. A. (1985). Routine quantitative blood cultures in children with haemophilus influenzae or streptococcus pneumoniae bacteremia. *Pediatrics*, 76(6) 901-904.

- Bettenay, F. A., de Campo, J. F., & McCrossin, D. B. (1988). Differentiating bacterial from viral pneumonias in children. *Pediatr.Radiol.*, 18(6) 453-454.
- Beutels, P., & Van Damme, P. (2007). Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet*, 369(9560) 460; author reply 460. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60223-2
- Bingen, E. (2005). Impact du vaccin pneumococcique conjugué sur les pneumopathies en pédiatrie. , 45 521-524.
- Black, S., Shinefield, H., Baxter, R., Austrian, R., Bracken, L., Hansen, J., Lewis, E., & Fireman, B. (2004). Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern california kaiser permanente. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 23(6) 485-489.
- Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Hansen, J. R., Elvin, L., Ensor, K. M., Hackell, J., Siber, G., Malinoski, F., Madore, D., Chang, I., Kohberger, R., Watson, W., Austrian, R., & Edwards, K. (2000). Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. northern california kaiser permanente vaccine study center group. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 19(3) 187-195.
- Black, S. B., Shinefield, H. R., Ling, S., Hansen, J., Fireman, B., Spring, D., Noyes, J., Lewis, E., Ray, P., Lee, J., & Hackell, J. (2002). Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 21(9) 810-815. doi: 10.1097/01.inf.0000027926.99356.4c
- Bogaert, D., De Groot, R., & Hermans, P. W. (2004). Streptococcus pneumoniae colonisation: The key to pneumococcal disease. *Lancet Infect.Dis.*, 4(3) 144-154. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00938-7
- Bogaert, D., Weinberger, D., Thompson, C., Lipsitch, M., & Malley, R. (2009). Impaired innate and adaptive immunity to streptococcus pneumoniae and its effect on colonization in an infant mouse model. *Infect.Immun.*, 77(4) 1613-1622. doi: 10.1128/IAI.00871-08; 10.1128/IAI.00871-08
- Borek, A. P., Clemens, S. H., Gaskins, V. K., Aird, D. Z., & Valsamakis, A. (2006). Respiratory syncytial virus detection by remel xpect, binax now RSV, direct immunofluorescent staining, and tissue culture. *J.Clin.Microbiol.*, 44(3) 1105-1107. doi: 10.1128/JCM.44.3.1105-1107.2006
- Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D. & Deceuninck, G. (2009). Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au québec en 2008. Retrieved Septembre, 2011, from http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1045_CouverturVaccinEnfants1et2Ans2008.pdf

- Boulianne, N., Bradet, R., Audet, D. & Deceuninck, G. (2011). Enquête sur la couverture vaccinale des enfants de 1 an et 2 ans au québec en 2010. Retrieved Septembre, 2011, from http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1318_EnqueteCouvVaccinEnfants1Et2AnsQc2010.pdf
- Boulianne, N., De Wals, P., Deceuninck, G., Douville-Fradet, M., Fortin, E., Jetté, L., . . . Ouakki, M. (2007). Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) au québec, canada. Retrieved Octobre, 2011, from http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/681_programme_immu_vaccin_vpc_7.pdf
- Bradley, J. S., Byington, C. L., Shah, S. S., Alverson, B., Carter, E. R., Harrison, C., Kaplan, S. L., Mace, S. E., McCracken, G. H., Jr, Moore, M. R., St Peter, S. D., Stockwell, J. A., Swanson, J. T., & Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. (2011). The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical practice guidelines by the pediatric infectious diseases society and the infectious diseases society of america. *Clin.Infect.Dis.*, 53(7) e25-76. doi: 10.1093/cid/cir531; 10.1093/cid/cir531
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. (2002). British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax*, 57 Suppl 1 i1-24.
- Byington, C. L., Spencer, L. Y., Johnson, T. A., Pavia, A. T., Allen, D., Mason, E. O., Kaplan, S., Carroll, K. C., Daly, J. A., Christenson, J. C., & Samore, M. H. (2002). An epidemiological investigation of a sustained high rate of pediatric parapneumonic empyema: Risk factors and microbiological associations. *Clin.Infect.Dis.*, 34(4) 434-440. doi: 10.1086/338460
- Carrillo, J. A., Gutierrez, J., Garcia, F., Munoz, A., Villegas, E., Rojas, J., Sorlozano, A., & Rojas, A. (2009). Development and evaluation of a multiplex test for the detection of atypical bacterial DNA in community-acquired pneumonia during childhood. *Clin.Microbiol.Infect.*, 15(5) 473-480. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02711.x; 10.1111/j.1469-0691.2009.02711.x
- Casado Flores, J., Nieto Moro, M., Berron, S., Jimenez, R., & Casal, J. (2010). Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural effusion for the rapid diagnosis of infection by streptococcus pneumoniae. *Eur.J.Pediatr.*, 169(5) 581-584. doi: 10.1007/s00431-009-1077-y; 10.1007/s00431-009-1077-y
- Charkaluk, M. L., Kalach, N., Mvogo, H., Dehecq, E., Magentie, H., Raymond, J., Gendrel, D., Kremp, O., & Decoster, A. (2006). Assessment of a rapid urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal infection in children. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.*, 55(2) 89-94. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2005.10.013

- Cherian, T., Mulholland, E. K., Carlin, J. B., Ostensen, H., Amin, R., de Campo, M., Greenberg, D., Lagos, R., Lucero, M., Madhi, S. A., O'Brien, K. L., Obaro, S., & Steinhoff, M. C. (2005). Standardized interpretation of paediatric chest radiographs for the diagnosis of pneumonia in epidemiological studies. *Bull. World Health Organ.*, 83(5) 353-359. doi: /S0042-96862005000500011
- Chetty, K., & Thomson, A. H. (2007). Management of community-acquired pneumonia in children. *Paediatr. Drugs*, 9(6) 401-411.
- Comité sur l'immunisation du Québec. (2005). Évaluation de la pertinence d'un programme d'immunisation contre les infections pneumococciques chez l'enfant comportant un nombre réduit de doses de vaccin conjugué. Retrieved January, 2013, from http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/344-PneumococciquesEnfantVaccin_EditionRevisee.pdf
- Crighton, E. J., Elliott, S. J., Kanaroglou, P., Moineddin, R., & Upshur, R. E. (2008). Spatio-temporal analysis of pneumonia and influenza hospitalizations in ontario, canada. *Geospat Health.*, 2(2) 191-202.
- Crighton, E. J., Moineddin, R., Mamdani, M., & Upshur, R. E. (2004). Influenza and pneumonia hospitalizations in ontario: A time-series analysis. *Epidemiol. Infect.*, 132(6) 1167-1174.
- Cutts, F. T., Zaman, S. M., Enwere, G., Jaffar, S., Levine, O. S., Okoko, J. B., Oluwalana, C., Vaughan, A., Obaro, S. K., Leach, A., McAdam, K. P., Biney, E., Saaka, M., Onwuchekwa, U., Yallop, F., Pierce, N. F., Greenwood, B. M., Adegbola, R. A., & Gambian Pneumococcal Vaccine Trial Group. (2005). Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in the gambia: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 365(9465) 1139-1146. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71876-6
- Dagan, R., Shriker, O., Hazan, I., Leibovitz, E., Greenberg, D., Schlaeffer, F., & Levy, R. (1998). Prospective study to determine clinical relevance of detection of pneumococcal DNA in sera of children by PCR. *J. Clin. Microbiol.*, 36(3) 669-673.
- De Wals, P., Boulianne, N., Sevin, E., Ouakki, M., Deceuninck, G., & Guay, M. (2009a). Uptake of pneumococcal conjugate vaccine: Methodological issues in measurement and impact of publicly funded programs. *Can. J. Public Health*, 100(6) 413-416.
- De Wals, P., Robin, E., Fortin, E., Thibeault, R., Ouakki, M., & Douville-Fradet, M. (2008a). Pneumonia after implementation of the pneumococcal conjugate vaccine program in the province of quebec, canada. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 27(11) 963-968. doi: 10.1097/INF.0b013e31817cf76f; 10.1097/INF.0b013e31817cf76f
- Deceuninck, G., De Wals, P., Boulianne, N., & De Serres, G. (2010). Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine using a 2+1 infant schedule in quebec, canada.

Pediatr.Infect.Dis.J., 29(6) 546-549. doi: 10.1097/INF.0b013e3181cffa2a; 10.1097/INF.0b013e3181cffa2a

- Dherani, M., Pope, D., Mascarenhas, M., Smith, K. R., Weber, M., & Bruce, N. (2008). Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: A systematic review and meta-analysis. *Bull.World Health Organ.*, 86(5) 390-398C.
- Dominguez, J., Blanco, S., Rodrigo, C., Azuara, M., Gali, N., Mainou, A., Esteve, A., Castellvi, A., Prat, C., Matas, L., & Ausina, V. (2003). Usefulness of urinary antigen detection by an immunochromatographic test for diagnosis of pneumococcal pneumonia in children. *J.Clin.Microbiol.*, 41(5) 2161-2163.
- Don, M., Canciani, M., & Korppi, M. (2010). Community-acquired pneumonia in children: What's old? what's new? *Acta Paediatr.*, 99(11) 1602-1608. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01924.x; 10.1111/j.1651-2227.2010.01924.x
- Don, M., Valent, F., Korppi, M., & Canciani, M. (2009). Differentiation of bacterial and viral community-acquired pneumonia in children. *Pediatr.Int.*, 51(1) 91-96. doi: 10.1111/j.1442-200X.2008.02678.x; 10.1111/j.1442-200X.2008.02678.x
- Donaldson, G. C., & Keatinge, W. R. (2002). Excess winter mortality: Influenza or cold stress? observational study. *BMJ*, 324(7329) 89-90.
- Douville-Fradet, M., Amani, R., Boulianne, N., Khuc, N., De Wals, P., Fortin, E. & Lefebvre, B. (2011). Impact du programme d'immunisation par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent (VPC-7) au québec. Retrieved Novembre, 2011, from <http://www.santecom.qc.ca/bibliothequevirtuelle/hyperion/9782550626640.pdf>
- Dowell, S. F. (2001a). Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg.Infect.Dis.*, 7(3) 369-374. doi: 10.3201/eid0703.010301
- Dowell, S. F., Garman, R. L., Liu, G., Levine, O. S., & Yang, Y. H. (2001b). Evaluation of binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. *Clin.Infect.Dis.*, 32(5) 824-825. doi: 10.1086/319205
- Dowell, S. F., & Ho, M. S. (2004). Seasonality of infectious diseases and severe acute respiratory syndrome-what we don't know can hurt us. *Lancet Infect.Dis.*, 4(11) 704-708. doi: 10.1016/S1473-3099(04)01177-6
- Dowell, S. F., Whitney, C. G., Wright, C., Rose, C. E., Jr, & Schuchat, A. (2003). Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. *Emerg.Infect.Dis.*, 9(5) 573-579.

- Durando, P., Crovari, P., Ansaldi, F., Sticchi, L., Sticchi, C., Turello, V., Marensi, L., Giacchino, R., Timitilli, A., Carloni, R., Azzari, C., Icardi, G., & Collaborative Group for Pneumococcal Vaccination in Liguria. (2009). Universal childhood immunisation against streptococcus pneumoniae: The five-year experience of liguria region, italy. *Vaccine*, 27(25-26) 3459-3462. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.052; 10.1016/j.vaccine.2009.01.052
- Durbin, W. J., & Stille, C. (2008). Pneumonia. *Pediatr.Rev.*, 29(5) 147-58; quiz 159-60. doi: 10.1542/pir.29-5-147; 10.1542/pir.29-5-147
- Elemraid, M. A., Rushton, S. P., Shirley, M. D., Thomas, M. F., Spencer, D. A., Eastham, K. M., Hampton, F., Gorton, R., Pollard, K., Gennery, A. R., Clark, J. E., & North East of England Paediatric Respiratory Infection Study Group. (2013). Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of childhood pneumonia. *Epidemiol.Infect.*, 141(8) 1697-1704. doi: 10.1017/S0950268812002257; 10.1017/S0950268812002257
- Épaud, R., Nathan, N., Guillemot, N., Corvol, H., Troadec, C., Fauroux, B., & Clément, A. (2006). Prise en charge des pneumonies chez l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 19 145-148.
- Esposito, S., Lizioli, A., Lastrico, A., Begliatti, E., Rognoni, A., Tagliabue, C., Cesati, L., Carreri, V., & Principi, N. (2007). Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir.Res.*, 8 12. doi: 10.1186/1465-9921-8-12
- Esposito, S., Marchese, A., Tozzi, A. E., Rossi, G. A., Da Dalt, L., Bona, G., Pelucchi, C., Schito, G. C., Principi, N., & Italian Pneumococcal CAP Group. (2012). Bacteremic pneumococcal community-acquired pneumonia in children less than 5 years of age in italy. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 31(7) 705-710. doi: 10.1097/INF.0b013e31825384ae; 10.1097/INF.0b013e31825384ae
- Esposito, S., Musio, A., & Principi, N. (2013). Paediatric asthma and pneumococcal vaccination. *Vaccine*, 31(44) 5015-5019. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.090; 10.1016/j.vaccine.2013.08.090
- Farha, T., & Thomson, A. H. (2005). The burden of pneumonia in children in the developed world. *Paediatr.Respir.Rev.*, 6(2) 76-82. doi: 10.1016/j.prrv.2005.03.001
- File, T. M. (2003). Community-acquired pneumonia. *Lancet*, 362(9400) 1991-2001. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15021-0
- File, T. M., Jr. (2011). New diagnostic tests for pneumonia: What is their role in clinical practice? *Clin.Chest Med.*, 32(3) 417-430. doi: 10.1016/j.ccm.2011.05.011; 10.1016/j.ccm.2011.05.011

- Foy, H. M., Cooney, M. K., Allan, I., & Kenny, G. E. (1979). Rates of pneumonia during influenza epidemics in seattle, 1964 to 1975. *JAMA*, *241*(3) 253-258.
- Freymuth, F., Vabret, A., Dina, J., Daubin, C., Gouarina, S., Petitjean, J., & Chaorbonneau, P. (2007). Techniques actuelles de diagnostic des infections virales en réanimation. *Réanimation*, *16* 200-209.
- Freymuth, F., Vabret, A., Galateau, F., Brouard, J., Eugène, G., Petitjean, J., & Gennetay, E. (1998). Étiologie et diagnostic des bronchopneumopathie virale. *Annales de Biologie Clinique*, *56*(1) 29-40.
- Goldblatt, D., Assari, T., & Snapper, C. (2008). The immunobiology of polysaccharide and conjugate vaccines. In R. G. Siber, P. K. Klugman & P. H. Mäkelä (Eds.), *Pneumococcal vaccines* (pp. 67-82). USA: ASM Press.
- Goldblatt, D., Southern, J., Ashton, L., Richmond, P., Burbidge, P., Tasevska, J., Crowley-Luke, A., Andrews, N., Morris, R., Borrow, R., Cartwright, K., & Miller, E. (2006). Immunogenicity and boosting after a reduced number of doses of a pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, *25*(4) 312-319. doi: 10.1097/01.inf.0000207483.60267.e7
- Gray, B. M., & Dillon, H. C., Jr. (1988). Epidemiological studies of streptococcus pneumoniae in infants: Antibody to types 3, 6, 14, and 23 in the first two years of life. *J.Infect.Dis.*, *158*(5) 948-955.
- Greenwood, B. (2008). Plan d'action mondial pour combattre la pneumonie chez le jeune enfant [Abstract]. *Bulletin of the World Health Organization*, *86* 321-416.
- Grenier, C., Pepin, J., Nault, V., Howson, J., Fournier, X., Poirier, M. S., Cabana, J., Craig, C., Beaudoin, M., & Valiquette, L. (2011). Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare-associated and community-acquired pneumonia. *J.Antimicrob.Chemother.*, *66*(7) 1617-1624. doi: 10.1093/jac/dkr176; 10.1093/jac/dkr176
- Griffin, M. R., Zhu, Y., Moore, M. R., Whitney, C. G., & Grijalva, C. G. (2013). U.S. hospitalizations for pneumonia after a decade of pneumococcal vaccination. *N.Engl.J.Med.*, *369*(2) 155-163. doi: 10.1056/NEJMoa1209165; 10.1056/NEJMoa1209165
- Grijalva, C. G., Nuorti, J. P., Arbogast, P. G., Martin, S. W., Edwards, K. M., & Griffin, M. R. (2007). Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: A time-series analysis. *Lancet*, *369*(9568) 1179-1186. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60564-9
- Guide clinique Québec. (2009). Pneumonie acquise en communauté chez l'enfant. Retrieved Août, 2013, from

<http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-seriel/CdM-Antibio1-Pneumonie-Enfant-fr.pdf>

- Hansen, J., Black, S., Shinefield, H., Cherian, T., Benson, J., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., & Lee, J. (2006). Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: Updated analysis using world health organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 25(9) 779-781. doi: 10.1097/01.inf.0000232706.35674.2f
- Harrison, L. H., Dwyer, D. M., Billmann, L., Kolczak, M. S., & Schuchat, A. (2000). Invasive pneumococcal infection in baltimore, md: Implications for immunization policy. *Arch.Intern.Med.*, 160(1) 89-94.
- Hausdorff, P. W., Brueggemann, B. A., Hackell, G. J., & Scott, J. A. (2008). Pneumococcal serotype epidemiology. In R. G. Siber, P. K. Klugman & P. H. Mäkelä (Eds.), *Pneumococcal vaccines* (pp. 139-160). USA: ASM Press.
- Hausdorff, W. P., Feikin, D. R., & Klugman, K. P. (2005). Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect.Dis.*, 5(2) 83-93. doi: 10.1016/S1473-3099(05)01280-6
- Heiskanen-Kosma, T., Korppi, M., Jokinen, C., & Heinonen, K. (1997). Risk factors for community-acquired pneumonia in children: A population-based case-control study. *Scand.J.Infect.Dis.*, 29(3) 281-285. doi: 10.3109/00365549709019043
- Heiskanen-Kosma, T., Korppi, M., Jokinen, C., Kurki, S., Heiskanen, L., Juvonen, H., Kallinen, S., Sten, M., Tarkiainen, A., Ronnberg, P. R., Kleemola, M., Makela, P. H., & Leinonen, M. (1998). Etiology of childhood pneumonia: Serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 17(11) 986-991.
- Heiskanen-Kosma, T., Korppi, M., & Leinonen, M. (2003). Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: A population-based study in primary care settings. *APMIS*, 111(10) 945-950.
- Henrichsen, J. (1995). Six newly recognized types of streptococcus pneumoniae. *J.Clin.Microbiol.*, 33(10) 2759-2762.
- Henrickson, K. J., Hoover, S., Kehl, K. S., & Hua, W. (2004). National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 23(1 Suppl) S11-8. doi: 10.1097/01.inf.0000108188.37237.48
- Hernandez-Bou, S., Garcia-Garcia, J. J., Esteva, C., Gene, A., Luaces, C., & Munoz Almagro, C. (2009). Pediatric parapneumonic pleural effusion: Epidemiology, clinical characteristics, and microbiological diagnosis. *Pediatr.Pulmonol.*, 44(12) 1192-1200. doi: 10.1002/ppul.21114; 10.1002/ppul.21114

- Hsu, K., Pelton, S., Karumuri, S., Heisey-Grove, D., Klein, J., & Massachusetts Department of Public Health Epidemiologists. (2005). Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 24(1) 17-23.
- Hurt, A. C., Alexander, R., Hibbert, J., Deed, N., & Barr, I. G. (2007). Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J.Clin.Virol.*, 39(2) 132-135. doi: 10.1016/j.jcv.2007.03.002
- Hyams, C., Yuste, J., Bax, K., Camberlein, E., Weiser, J. N., & Brown, J. S. (2010). *Streptococcus pneumoniae* resistance to complement-mediated immunity is dependent on the capsular serotype. *Infect.Immun.*, 78(2) 716-725. doi: 10.1128/IAI.01056-09; 10.1128/IAI.01056-09
- Ieven, M. (2006). Diagnostic samples and procedures. In A. Torres, S. Ewig & Mandell, L. & Woodhead, M. (Eds.), *Respiratory infections* (pp. 169-177). UK: Hodder Arnold.
- Jadavji, T., Law, B., Lebel, M. H., Kennedy, W. A., Gold, R., & Wang, E. E. (1997). A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia. *CMAJ*, 156(5) S703-11.
- Jaroszewski, D. E., Webb, B. J., & Leslie, K. O. (2012). Diagnosis and management of lung infections. *Thorac.Surg.Clin.*, 22(3) 301-324. doi: 10.1016/j.thorsurg.2012.05.002; 10.1016/j.thorsurg.2012.05.002
- Jokinen, C., Heiskanen, L., Juvonen, H., Kallinen, S., Karkola, K., Korppi, M., Kurki, S., Ronnberg, P. R., Seppa, A., & Soimakallio, S. (1993). Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern finland. *Am.J.Epidemiol.*, 137(9) 977-988.
- Juven, T., Mertsola, J., Waris, M., Leinonen, M., Meurman, O., Roivainen, M., Eskola, J., Saikku, P., & Ruuskanen, O. (2000). Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 19(4) 293-298.
- Käyhty, H., Lockhart, S., & Schuerman, L. (2008). Immunogenicity and reactogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants and children. In R. G. Siber, P. K. Klugman & P. H. Mäkelä (Eds.), *Pneumococcal vaccines* (pp. 227-243). USA: ASM Press.
- Kellogg, J. A., Manzella, J. P., & Bankert, D. A. (2000). Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J.Clin.Microbiol.*, 38(6) 2181-2185.
- Kim, P. E., Musher, D. M., Glezen, W. P., Rodriguez-Barradas, M. C., Nahm, W. K., & Wright, C. E. (1996). Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. *Clin.Infect.Dis.*, 22(1) 100-106.

- Klugman, K. P., Madhi, S. A., Huebner, R. E., Kohberger, R., Mbelle, N., Pierce, N., & Vaccine Trialists Group. (2003). A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N.Engl.J.Med.*, 349(14) 1341-1348. doi: 10.1056/NEJMoa035060
- Koch, A., Molbak, K., Homoe, P., Sorensen, P., Hjuler, T., Olesen, M. E., Pejls, J., Pedersen, F. K., Olsen, O. R., & Melbye, M. (2003). Risk factors for acute respiratory tract infections in young greenlandic children. *Am.J.Epidemiol.*, 158(4) 374-384.
- Korppi, M. (2003). Community-acquired pneumonia in children: Issues in optimizing antibacterial treatment. *Paediatr.Drugs*, 5(12) 821-832.
- Korppi, M. (2004). Non-specific host response markers in the differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: What is the most accurate combination? *Pediatr.Int.*, 46(5) 545-550. doi: 10.1111/j.1442-200x.2004.01947.x
- Korppi, M. (2006). Community-acquired pneumonia and bronchiolitis in childhood. In A. Torres, S. Ewig & Mandell, L. & Woodhead, M. (Eds.), *Respiratory infections* (pp. 371-383). Great Britain: Hodder Arnold.
- Korppi, M., Heiskanen-Kosma, T., & Leinonen, M. (1997). White blood cells, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. *Eur.Respir.J.*, 10(5) 1125-1129.
- Korppi, M., Kiekara, O., Heiskanen-Kosma, T., & Soimakallio, S. (1993c). Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr.*, 82(4) 360-363.
- Korppi, M., Koskela, M., Jalonen, E., & Leinonen, M. (1992). Serologically indicated pneumococcal respiratory infection in children. *Scand.J.Infect.Dis.*, 24(4) 437-443.
- Korppi, M., & Kroger, L. (1993a). C-reactive protein in viral and bacterial respiratory infection in children. *Scand.J.Infect.Dis.*, 25(2) 207-213.
- Korppi, M., Kroger, L., & Laitinen, M. (1993b). White blood cell and differential counts in acute respiratory viral and bacterial infections in children. *Scand.J.Infect.Dis.*, 25(4) 435-440.
- Korppi, M., Leinonen, M., & Ruuskanen, O. (2008b). Pneumococcal serology in children's respiratory infections. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 27(3) 167-175. doi: 10.1007/s10096-007-0436-8
- Kostyukova, N. N., Volkova, M. O., Ivanova, V. V., & Kvetnaya, A. S. (1995). A study of pathogenic factors of streptococcus pneumoniae strains causing meningitis. *FEMS Immunol.Med.Microbiol.*, 10(2) 133-137.

- Le Saux, N., & Robinson, J. L. (2011). La pneumonie chez les enfants et adolescents canadiens en santé: Des points de pratique pour la prise en charge. *Paediatr Child Health, 16*(7) 421-424.
- Lee, G. E., Lorch, S. A., Sheffler-Collins, S., Kronman, M. P., & Shah, S. S. (2010). National hospitalization trends for pediatric pneumonia and associated complications. *Pediatrics, 126*(2) 204-213. doi: 10.1542/peds.2009-3109; 10.1542/peds.2009-3109
- Lees, A., Puvanesarajah, V., & Frasch, E. C. (2008). Conjugation chemistry. In R. G. Siber, P. K. Klugman & P. H. Mäkelä (Eds.), *Pneumococcal vaccines* (pp. 213-226). USA: ASM Press.
- Lemos-Filho¹, L. B., Mikkelsen², M. E., Martin³, G. S., Dabbagh⁴, O., Adesanya⁵, A., Gentile⁶, N., Esper³, A., Gajic⁷, O., & Michelle N. Gong¹, M. D. (2012). Sex, race, and the development of acute lung injury. *Chest* doi: 10.1378/chest.12-1118; 10.1378/chest.12-1118
- Lieberman, D., Lieberman, D., & Friger, M. D. (1999). Seasonal variation in hospital admissions for community-acquired pneumonia: A 5-year study. *J.Infect., 39*(2) 134-140.
- Loens, K., Ursi, D., Goossens, H., & Ieven, M. (2003). Molecular diagnosis of mycoplasma pneumoniae respiratory tract infections. *J.Clin.Microbiol., 41*(11) 4915-4923.
- Lynch, T., Bialy, L., Kellner, J. D., Osmond, M. H., Klassen, T. P., Durec, T., Leicht, R., & Johnson, D. W. (2010). A systematic review on the diagnosis of pediatric bacterial pneumonia: When gold is bronze. *PLoS One, 5*(8) e11989. doi: 10.1371/journal.pone.0011989; 10.1371/journal.pone.0011989
- Madhi, S. A., Klugman, K. P., & Vaccine Trialist Group. (2004). A role for streptococcus pneumoniae in virus-associated pneumonia. *Nat.Med., 10*(8) 811-813. doi: 10.1038/nm1077
- Madhi, S. A., Whitney, C. G., & Nohynek, H. (2008). Lessons learned from clinical trials evaluating pneumococcal conjugate vaccine efficacy against pneumonia and invasive disease. *Vaccine, 26 Suppl 2* B9-B15. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.001; 10.1016/j.vaccine.2008.06.001
- Malley, R., Lipsitch, M., Stack, A., Saladino, R., Fleisher, G., Pelton, S., Thompson, C., Briles, D., & Anderson, P. (2001). Intranasal immunization with killed unencapsulated whole cells prevents colonization and invasive disease by capsulated pneumococci. *Infect.Immun., 69*(8) 4870-4873. doi: 10.1128/IAI.69.8.4870-4873.2001
- Margolis, P., & Gadomski, A. (1998). The rational clinical examination. does this infant have pneumonia? *JAMA, 279*(4) 308-313.

- Marston, B. J., Plouffe, J. F., File, T. M., Jr, Hackman, B. A., Salstrom, S. J., Lipman, H. B., Kolczak, M. S., & Breiman, R. F. (1997). Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. results of a population-based active surveillance study in ohio. the community-based pneumonia incidence study group. *Arch.Intern.Med.*, 157(15) 1709-1718.
- Martinez, F. D., Wright, A. L., Holberg, C. J., Morgan, W. J., & Taussig, L. M. (1992). Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am.J.Epidemiol.*, 136(10) 1258-1268.
- McCarthy, P. L., Kahn, J. S., Shapiro, E., & Klig, J. (1998). Fever without apparent source on clinical examination, infectious diseases, and lower respiratory infections in children. *Curr.Opin.Pediatr.*, 10(1) 101-116.
- McCullers, J. A. (2006). Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin.Microbiol.Rev.*, 19(3) 571-582. doi: 10.1128/CMR.00058-05
- McEachern, R., & Campbell, G. D., Jr. (1998). Hospital-acquired pneumonia: Epidemiology, etiology, and treatment. *Infect.Dis.Clin.North Am.*, 12(3) 761-79, x.
- McIntosh, K. (2002). Community-acquired pneumonia in children. *N.Engl.J.Med.*, 346(6) 429-437. doi: 10.1056/NEJMra011994
- Michelow, I. C., Lozano, J., Olsen, K., Goto, C., Rollins, N. K., Ghaffar, F., Rodriguez-Cerrato, V., Leinonen, M., & McCracken, G. H., Jr. (2002). Diagnosis of streptococcus pneumoniae lower respiratory infection in hospitalized children by culture, polymerase chain reaction, serological testing, and urinary antigen detection. *Clin.Infect.Dis.*, 34(1) E1-11. doi: 10.1086/324358
- Michelow, I. C., Olsen, K., Lozano, J., Rollins, N. K., Duffy, L. B., Ziegler, T., Kauppila, J., Leinonen, M., & McCracken, G. H., Jr. (2004). Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*, 113(4) 701-707.
- Monographie. (2000). In Reproduction of package insert W10430C010 ET01 Rev10/08 (Ed.), *Pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM197 protein) prevnar. for pediatric use only*. USA: Wyeth Pharmaceuticals Inc.
- Morello, A. J., Mizer, E. H., Wilson, E. M., & Granato, A. P. (1998). *Microbiology in patient care* (6th ed.). USA: WBC/McGraw-Hill.
- Morrow, A., De Wals, P., Petit, G., Guay, M., & Erickson, L. J. (2007). The burden of pneumococcal disease in the canadian population before routine use of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Can.J.Infect.Dis.Med.Microbiol.*, 18(2) 121-127.

- Mulholland, E. K., Simoes, E. A., Costales, M. O., McGrath, E. J., Manalac, E. M., & Gove, S. (1992). Standardized diagnosis of pneumonia in developing countries. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, *11*(2) 77-81.
- Muller-Pebody, B., Edmunds, W. J., Zambon, M. C., Gay, N. J., & Crowcroft, N. S. (2002). Contribution of RSV to bronchiolitis and pneumonia-associated hospitalizations in english children, april 1995-march 1998. *Epidemiol.Infect.*, *129*(1) 99-106.
- Murdoch, D. R., Anderson, T. P., Beynon, K. A., Chua, A., Fleming, A. M., Laing, R. T., Town, G. I., Mills, G. D., Chambers, S. T., & Jennings, L. C. (2003). Evaluation of a PCR assay for detection of streptococcus pneumoniae in respiratory and nonrespiratory samples from adults with community-acquired pneumonia. *J.Clin.Microbiol.*, *41*(1) 63-66.
- Murdoch, D. R., O'Brien, K. L., Driscoll, A. J., Karron, R. A., Bhat, N., Pneumonia Methods Working Group, & PERCH Core Team. (2012). Laboratory methods for determining pneumonia etiology in children. *Clin.Infect.Dis.*, *54 Suppl 2* S146-52. doi: 10.1093/cid/cir1073; 10.1093/cid/cir1073
- Murray, R. P., Rosenthal, S. K., & Pfaller, A. M. (2013). In Elsevier Saunders (Ed.), *Medical microbiology* (7th ed., pp. 199-204). USA: Elsevier.
- Nahm, H. M., & Romero-Steiner, S. (2008). Functional assays for pneumococcal antibody. In R. G. Siber, P. K. Klugman & P. H. Mäkelä (Eds.), *Pneumococcal vaccines* (pp. 213-226). USA: ASM Press.
- Nascimento-Carvalho, C. M., Rocha, H., & Benguigui, Y. (2002). Effects of socioeconomic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in salvador, northeast brazil. *Pediatr.Pulmonol.*, *33*(4) 244-248.
- National Advisory Committee on Immunization. (2002). An advisory committee statement (ACS). national advisory committee on immunization (NACI). statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. *Can.Commun.Dis.Rep.*, *28*(ACS-2) 1-32.
- Nelson, J. C., Jackson, M., Yu, O., Whitney, C. G., Bounds, L., Bittner, R., Zavitskovsky, A., & Jackson, L. A. (2008). Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccine on rates of community acquired pneumonia in children and adults. *Vaccine*, *26*(38) 4947-4954. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.07.016; 10.1016/j.vaccine.2008.07.016
- Neuman, M. I., & Harper, M. B. (2003). Evaluation of a rapid urine antigen assay for the detection of invasive pneumococcal disease in children. *Pediatrics*, *112*(6 Pt 1) 1279-1282.

- Ng, V., Tang, P., Jamieson, F., Guyard, C., Low, D. E., & Fisman, D. N. (2009). Laboratory-based evaluation of legionellosis epidemiology in ontario, canada, 1978 to 2006. *BMC Infect.Dis.*, 9 68-2334-9-68. doi: 10.1186/1471-2334-9-68; 10.1186/1471-2334-9-68
- Nohynek, H., Valkeila, E., Leinonen, M., & Eskola, J. (1995). Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 14(6) 484-490.
- Oakes, J. M., & Rossi, P. H. (2003). The measurement of SES in health research: Current practice and steps toward a new approach. *Soc.Sci.Med.*, 56(4) 769-784.
- O'Brien, K. L., & Levine, O. S. (2006). Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet*, 368(9546) 1469-1470. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69614-1
- Palafox, M., Guiscafre, H., Reyes, H., Munoz, O., & Martinez, H. (2000). Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch.Dis.Child.*, 82(1) 41-45.
- Park, I. H., Pritchard, D. G., Cartee, R., Brandao, A., Brandileone, M. C., & Nahm, M. H. (2007). Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of streptococcus pneumoniae. *J.Clin.Microbiol.*, 45(4) 1225-1233. doi: 10.1128/JCM.02199-06
- Patrzalek, M., Albrecht, P., & Sobczynski, M. (2010). Significant decline in pneumonia admission rate after the introduction of routine 2+1 dose schedule heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) in children under 5 years of age in kielce, poland. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 29(7) 787-792. doi: 10.1007/s10096-010-0928-9; 10.1007/s10096-010-0928-9
- Pelton, S. I., Dagan, R., Gaines, B. M., Klugman, K. P., Laufer, D., O'Brien, K., & Schmitt, H. J. (2003). Pneumococcal conjugate vaccines: Proceedings from an interactive symposium at the 41st interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. *Vaccine*, 21(15) 1562-1571.
- Pelton, S. I., Weycker, D., Klein, J. O., Strutton, D., Ciuryla, V., & Oster, G. (2010). 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: Effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine*, 28(6) 1575-1582. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.11.053; 10.1016/j.vaccine.2009.11.053
- Petit, G., De Wals, P., Law, B., Tam, T., Erickson, L. J., Guay, M., & Framarin, A. (2003). Epidemiological and economic burden of pneumococcal diseases in canadian children. *Can.J.Infect.Dis.*, 14(4) 215-220.
- Ploin, D., Bailey, B., Chevalier, I., Gauthier, M., Ovetchkine, P., & Roy, H. (2006). In CHU Sainte Justine (Ed.), *Prise en charge des pneumonies communautaires aigües à la salle d'urgence et dans les unités de pédiatrie*

- Ponka, A., & Sarna, S. (1983). Differential diagnosis of viral, mycoplasmal and bacteriaemic pneumococcal pneumonias on admission to hospital. *Eur.J.Respir.Dis.*, 64(5) 360-368.
- Protocole d'immunisation du québec (2009). Retrieved Novembre, 2012, from <http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/piq/09-283-02.pdf>
- Ramesh Bhat, Y., Manjunath, N., Sanjay, D., & Dhanya, Y. (2012). Association of indoor air pollution with acute lower respiratory tract infections in children under 5 years of age. *Paediatr.Int.Child.Health.*, 32(3) 132-135. doi: 10.1179/2046905512Y.0000000027; 10.1179/2046905512Y.0000000027
- Reinert, P., & Gaudelus, J. (2002). Progrès immunologiques apportés par les vaccins conjugués. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*, 5(Hors série no 2) 31-35.
- Requejo, H. I., Guerra, M. L., Dos Santos, M., & Coccozza, A. M. (1997). Immunodiagnoses of community-acquired pneumonia in childhood. *J.Trop.Pediatr.*, 43(4) 208-212.
- Robinson, K. A., Baughman, W., Rothrock, G., Barrett, N. L., Pass, M., Lexau, C., Damaske, B., Stefonek, K., Barnes, B., Patterson, J., Zell, E. R., Schuchat, A., Whitney, C. G., & Active Bacterial Core Surveillance (ABCs)/Emerging Infections Program Network. (2001). Epidemiology of invasive streptococcus pneumoniae infections in the united states, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA*, 285(13) 1729-1735.
- Rowan-Legg, A., Barrowman, N., Shenouda, N., Koujok, K., & Le Saux, N. (2012). Community-acquired lobar pneumonia in children in the era of universal 7-valent pneumococcal vaccination: A review of clinical presentations and antimicrobial treatment from a canadian pediatric hospital. *BMC Pediatr.*, 12 133-2431-12-133. doi: 10.1186/1471-2431-12-133; 10.1186/1471-2431-12-133
- Rudan, I., Boschi-Pinto, C., Biloglav, Z., Mulholland, K., & Campbell, H. (2008). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull.World Health Organ.*, 86(5) 408-416.
- Rudan, I., O'Brien, K. L., Nair, H., Liu, L., Theodoratou, E., Qazi, S., Luksic, I., Fischer Walker, C. L., Black, R. E., Campbell, H., & Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). (2013). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: Estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J.Glob.Health.*, 3(1) 10401. doi: 10.7189/jogh.03.010401; 10.7189/jogh.03.010401
- Ruuskanen, O., Nohynek, H., Ziegler, T., Capeding, R., Rikalainen, H., Huovinen, P., & Leinonen, M. (1992). Pneumonia in childhood: Etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.*, 11(3) 217-223.

- Scott, J. A., Hall, A. J., Dagan, R., Dixon, J. M., Eykyn, S. J., Fenoll, A., Hortal, M., Jette, L. P., Jorgensen, J. H., Lamothe, F., Latorre, C., Macfarlane, J. T., Shlaes, D. M., Smart, L. E., & Taunay, A. (1996). Serogroup-specific epidemiology of streptococcus pneumoniae: Associations with age, sex, and geography in 7,000 episodes of invasive disease. *Clin.Infect.Dis.*, 22(6) 973-981.
- Selvarangan, R., Abel, D., & Hamilton, M. (2008). Comparison of BD directigen EZ RSV and binax NOW RSV tests for rapid detection of respiratory syncytial virus from nasopharyngeal aspirates in a pediatric population. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.*, 62(2) 157-161. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.005; 10.1016/j.diagmicrobio.2008.05.005
- Sethi, S., & Murphy, T. F. (2001). Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: A state-of-the-art review. *Clin.Microbiol.Rev.*, 14(2) 336-363. doi: 10.1128/CMR.14.2.336-363.2001
- Simonsen, L., Fukuda, K., Schonberger, L. B., & Cox, N. J. (2000). The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J.Infect.Dis.*, 181(3) 831-837. doi: 10.1086/315320
- Smit, M., Beynon, K. A., Murdoch, D. R., & Jennings, L. C. (2007). Comparison of the NOW influenza A & B, NOW flu A, NOW flu B, and directigen flu A+B assays, and immunofluorescence with viral culture for the detection of influenza A and B viruses. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.*, 57(1) 67-70. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.11.003
- Stuckey-Schrock, K., Hayes, B. L., & George, C. M. (2012). Community-acquired pneumonia in children. *Am.Fam.Physician*, 86(7) 661-667.
- Swischuk, L. E., & Hayden, C. K., Jr. (1986). Viral vs. bacterial pulmonary infections in children (is roentgenographic differentiation possible?). *Pediatr.Radiol.*, 16(4) 278-284.
- Teepe, J., Grigoryan, L., & Verheij, T. J. (2010). Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. *Eur.Respir.J.*, 35(5) 1113-1117. doi: 10.1183/09031936.00101509; 10.1183/09031936.00101509
- Thouvenot, D., Billaud, G., & Morfin, F. (2004). Actualité de la culture cellulaire et de son application au diagnostic des infections virales. *Virologie*, 8(4) 297-309.
- Tortora, J. G., Funke, R. B., & Case, L. C. (2007). *Microbiology* (9th ed., pp. 723-726). USA: Pearson Benjamin Cummings.
- Turner, R. B., Lande, A. E., Chase, P., Hilton, N., & Weinberg, D. (1987). Pneumonia in pediatric outpatients: Cause and clinical manifestations. *J.Pediatr.*, 111(2) 194-200.

- UNICEF. (2006). *La pneumonie de l'enfant un fléau oublié.* (No. E.07.XX.8).UNICEF/WHO.
- Uyeki, T. M. (2003). Influenza diagnosis and treatment in children: A review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr.Infect.Dis.J.*, 22(2) 164-177. doi: 10.1097/01.inf.0000050458.35010.b6
- van Benten, I. J., van Drunen, C. M., Koopman, L. P., van Middelkoop, B. C., Hop, W. C., Osterhaus, A. D., Neijens, H. J., & Fokkens, W. J. (2005). Age- and infection-related maturation of the nasal immune response in 0-2-year-old children. *Allergy*, 60(2) 226-232. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00684.x
- Virkki, R., Juven, T., Rikalainen, H., Svedstrom, E., Mertsola, J., & Ruuskanen, O. (2002). Differentiation of bacterial and viral pneumonia in children. *Thorax*, 57(5) 438-441.
- Wardlaw, T. M., Johansson, E. W., & Hodge, M. J. (2006). In United Nations Pubns (Ed.), *Pneumonia : The forgotten killer of children*
- Waterer, G. W., Baselski, V. S., & Wunderink, R. G. (2001). Legionella and community-acquired pneumonia: A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. *Am.J.Med.*, 110(1) 41-48.
- Whitney, C. G., Farley, M. M., Hadler, J., Harrison, L. H., Bennett, N. M., Lynfield, R., Reingold, A., Cieslak, P. R., Pilishvili, T., Jackson, D., Facklam, R. R., Jorgensen, J. H., Schuchat, A., & Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. (2003). Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N.Engl.J.Med.*, 348(18) 1737-1746. doi: 10.1056/NEJMoa022823
- Whitney, C. G., Pilishvili, T., Farley, M. M., Schaffner, W., Craig, A. S., Lynfield, R., Nyquist, A. C., Gershman, K. A., Vazquez, M., Bennett, N. M., Reingold, A., Thomas, A., Glode, M. P., Zell, E. R., Jorgensen, J. H., Beall, B., & Schuchat, A. (2006). Effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease: A matched case-control study. *Lancet*, 368(9546) 1495-1502. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69637-2
- WHO. (2012). Pneumonie aide-mémoire no 331. Retrieved Janvier, 2013, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/fr/index.html>
- WHO Publication. (2012). Pneumococcal vaccines WHO position paper - 2012 - recommendations. *Vaccine*, 30(32) 4717-4718. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.093; 10.1016/j.vaccine.2012.04.093
- Wonodi, C. B., Deloria-Knoll, M., Feikin, D. R., DeLuca, A. N., Driscoll, A. J., Moisi, J. C., Johnson, H. L., Murdoch, D. R., O'Brien, K. L., Levine, O. S., Scott, J. A., & Pneumonia Methods Working Group and PERCH Site Investigators. (2012).

Evaluation of risk factors for severe pneumonia in children: The pneumonia etiology research for child health study. *Clin.Infect.Dis.*, 54 Suppl 2 S124-31. doi: 10.1093/cid/cir1067; 10.1093/cid/cir1067

- Yother, J., Bentley, D. S., & Hennessey, P. J. J. (2008). Genetics, biosynthesis, and chemistry of pneumococcal capsular polysaccharides. In R. G. Siber, P. K. Klugman & P. H. Mäkelä (Eds.), *Pneumococcal vaccines* (pp. 213-226). USA: ASM Press.
- Zhang, Y., Isaacman, D. J., Wadowsky, R. M., Rydquist-White, J., Post, J. C., & Ehrlich, G. D. (1995). Detection of streptococcus pneumoniae in whole blood by PCR. *J.Clin.Microbiol.*, 33(3) 596-601.
- Zheng, X., Quianzon, S., Mu, Y., & Katz, B. Z. (2004). Comparison of two new rapid antigen detection assays for respiratory syncytial virus with another assay and shell vial culture. *J.Clin.Virol.*, 31(2) 130-133. doi: 10.1016/j.jcv.2004.03.017
- Zhou, F., Kyaw, M. H., Shefer, A., Winston, C. A., & Nuorti, J. P. (2007). Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the united states. *Arch.Pediatr.Adolesc.Med.*, 161(12) 1162-1168. doi: 10.1001/archpedi.161.12.1162
- Zutavern, A., Rzehak, P., Brockow, I., Schaaf, B., Bollrath, C., von Berg, A., Link, E., Kraemer, U., Borte, M., Herbarth, O., Wichmann, H. E., Heinrich, J., & LISA Study Group. (2007). Day care in relation to respiratory-tract and gastrointestinal infections in a german birth cohort study. *Acta Paediatr.*, 96(10) 1494-1499. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00412.x

ANNEXE I : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DU CHUS

Le 23 février 2012

Dr Arnaud Gagneur
Département de pédiatrie

OBJET: Projet # 10-108

Évaluation de l'efficacité du vaccin pneumococcique conjugué pour la prévention des pneumonies chez l'enfant en Estrie.

Dr Gagneur,

Le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke a évalué le protocole de recherche ainsi que les documents afférents à l'étude citée en objet de la lettre. La présente est pour vous informer que le CÉR a approuvé votre projet. À cet effet, veuillez trouver ci-joint le formulaire d'approbation.

Veuillez également trouver ci-joint, s'il y a lieu, le formulaire de consentement approuvé par le CÉR et portant le sceau d'approbation. Vous devez utiliser des photocopies de ce formulaire pour obtenir le consentement des sujets.

Nous avons avisé le directeur scientifique du Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel de l'approbation de votre projet. Vous devez attendre son autorisation avant de le débiter.

Espérant le tout à votre convenance, je vous prie d'agréer mes sentiments distingués.

Marcelle Monette, Ph. D.
Présidente du comité

ANNEXE II : CONFIRMATION DE LA SOUMISSION DE L'ARTICLE



Effectiveness of pneumococcal heptavalent conjugate vaccine for the prevention of community-acquired pneumonia using a 2+1 schedule in Quebec, Canada

Journal:	<i>Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Ndaya-Tshibangu, Jeannette; University of Sherbrooke, Department of Pediatrics Valiquette, Louis; University of Sherbrooke, Department of Microbiology and Infectious Diseases Deceuninck, Genevieve; Laval University, Department of Social and Preventive Medicine De Wals, Philippe; Laval University, Department of Social and Preventive Medicine Lemaitre, Thomas; Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Centre de Recherche Clinique Étienne-Label Praud, Jean-Paul; University of Sherbrooke, Department of Pediatrics Petit, Geneviève; University of Sherbrooke, Department of Community Health Sciences Gagneur, Arnaud; University of Sherbrooke, Department of Pediatrics
Keywords:	community-acquired pneumonia, pneumococcal conjugate vaccine, vaccine effectiveness, case-control study

SCHOLARONE[®]
Manuscripts