HAL
open science

Variations temporelles et géographiques des méningites à pneumocoque et effet du vaccin conjugué en France

Anna Alari

To cite this version:

Anna Alari. Variations temporelles et géographiques des méningites à pneumocoque et effet du vaccin conjugué en France. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLV070 . tel-01972207

HAL Id: tel-01972207

https://theses.hal.science/tel-01972207v1

Submitted on 7 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

université PARIS-SACLAY

NNT : 2018SACLV070

Thèse de doctorat

UNIVERSITÉ DE VERSAILLES ST-QUENTIN-EN-YVELINES

université PARIS-SACLAY

Variations temporelles et géographiques des méningites à pneumocoque et effet du vaccin conjugué en France

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°570 de Santé Publique
Spécialité de doctorat : épidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 30 novembre 2018, par

Anna Alari

Composition du Jury :

Jean-Claude Desenclos	
Directeur Scientifique, Santé Publique France	Président
Marie-Cécile Ploy	
PUPH, Université de Limoges	Rapporteur
Babak Khoshnood	
DR Inserm, Université Paris-Sorbonne	Rapporteur
Jean Bouyer	
DR Inserm, Université Paris 11 (Paris Saclay)	Examinateur
Karen Leffondré	
MCU, Université de Bordeaux 2	Examinatrice
Laurence Watier	
CR Inserm, UVSQ (Paris Saclay)	Directrice de thèse

Remerciements

Je pense que cette partie est la partie la plus significative de ce manuscrit et de ce travail de thèse en général. En effet, à l'occasion de cette étape importante de ma vie qui est le doctorat j'ai pu compter sur le soutien d'un certain nombre de personnes qui m'ont accompagnée, aidée et donnée confiance tout au long de ces trois années et cela a valu pour moi beaucoup plus que le titre de docteur.

Je remercie tout d'abord ma directrice Laurence Watier qui a été et qui a fait pour moi beaucoup plus que ce que l'on s'attend normalement d'une directrice de thèse. Je n'aurais jamais pensé faire un doctorat et elle m'en a donné l'occasion et surtout l'envie. Je la remercie parce qu'elle a su être aussi rigoureuse sur le plan scientifique que compréhensive et généreuse sur le plan humain. Laurence m'a beaucoup appris sur le métier et la démarche du chercheur et elle a su me faire confiance (plus que je le faisais moi-même) et me comprendre dès le début de ce travail. Pour tout cela, et pour sa grande disponibilité et implication, sa bonne humeur, sa curiosité et son énorme soutien pour mon activité de recherche ainsi que pour toutes mes activités extérieures je tiens à lui adresser ma plus profonde gratitude.

J'exprime mes sincères remerciements à l'ensemble des membres du jury pour avoir pris le temps d'évaluer ce travail malgré leurs occupations scientifiques et professionnelles. Je remercie particulièrement Madame Marie-Cécile Ploy et Monsieur Babak Khoshnood pour avoir accepté d'être rapporteurs et pour leurs remarques pertinentes, ainsi que le reste du jury pour la discussion riche et intéressante lors de la soutenance.

Je remercie Madame Emmanuelle Varon pour m'avoir donné accès aux données du Centre National de Référence des Pneumocoques et pour les échanges intéressants lors de nos rencontres. Merci également au réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque pour leur travail de recueil de données qui a rendu possible ce travail de recherche.

Je suis reconnaissante à Didier Guillemot pour son investissement personnel et sa contribution apportée à chaque partie de la thèse ; je le remercie également de m'avoir accueillie dans son laboratoire et de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec son équipe de chercheurs et doctorants dans un cadre aussi stimulant que l'Institut Pasteur. L'accompagnement dont j'ai pu profiter au sein de l'équipe B2PHI a été important et précieux et certaines personnes y ont particulièrement contribué. Je tiens à remercier notamment Lulla Opatowski pour son aide dans la construction et la programmation du modèle de la dernière partie de ce manuscrit et pour ses conseils précieux qui ont beaucoup fait avancer ma réflexion sur le pneumocoque. Un grand merci à Félix pour son énorme aide sur le plan méthodologique, pour ses enseignements, sa patience et disponibilité et pour avoir suggéré le modèle géographique ; merci également pour avoir contribué à rendre l'ambiance de notre bureau gaie et accueillante au jour le jour. Je remercie Matthieu Domenech de Cellès pour avoir été toujours disponible lorsque j'avais des questions et des doutes et de m'avoir aidé à plusieurs occasions, toujours avec une grande patience et une bonne volonté. Merci à tous les autres membres de l'équipe B2PHI qui ont été à mes côtés au cours de ces années de doctorat. Lénaig, qui était même physiquement à mon côté au bureau tous les jours et avec qui j'ai partagé mes joies, mes tristesses, mes doutes, mes échecs et mes réussites : merci, avec Félix vous avez été plus que de simples collègues avec qui partager le bureau, vous êtes devenu avec le temps des copains que j'étais contente de retrouver

tous les jours en arrivant au labo. Merci à Jeanne, avec qui on s'est tellement bien entendues qu'elle a fini par me suivre dans mes aventures militantes et musicales, ce qui me réjouit car je sais que l'on continuera à partager de belles expériences ensemble. Merci à Hélène qui m'a précédé d'un an dans le parcours doctoral et avec qui j'ai pu me confronter lorsque j'étais désorientée entre les cours, les démarches administratives, les soumissions des articles et surtout pour la rédaction du manuscrit. Merci à Michael pour les déjeuners ensemble, les discussions de politique et pour m'avoir sagement (mais inutilement) conseillé sur le bon rythme à prendre pour finir le doctorat à temps et sans stress. Merci à tous les autres chercheurs et doctorants du labo : Bich-Tram pour les cours de danse ensemble, Annick pour les moments d'évocation et de nostalgie de l'Italie, Marion, Mehdi, Mélanie, Élisabeth, Anne, Audrey, Maya, Jonathan, Rania, Malamine, Armiya, David, Lison, Rémy, Salam, Laura, Julien, Georges, Hanifa…

Merci à tous les copains, toujours présents, indispensables, merveilleux qui m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui, contribuant ainsi directement et indirectement à l'aboutissement de mon doctorat.

Merci à mon gang de copines italiennes (ou assimilées), Eleonora, Sara et Mariana, mes sœurs adoptives, qui sont une source inépuisable d'amour, de bonheur, de tendresse, de sagesse, de bienveillance et de beaucoup beaucoup de rigolades. Sans vous ma vie serait sans couleurs.

Les copines des Oiseaux, ce beau groupe de femmes qui, avec leur douceur et leur force, ont permis à mes rêves musicaux de se réaliser ; chacune avec ses spécificités, ses atouts et ses faiblisses, chacune un exemple de beauté et de courage de qui j'apprends et dont je m'inspire tous les jours.

Merci de tout mon cœur à la Fanfare Invisible d'exister, pour avoir contribué au développement de mon sens critique, de mon goût pour la politique et le débat, de m'avoir habitué à me confronter avec les autres dans l'écoute et le respect. Merci pour toutes les expériences humaines et musicales formidables, merci de me donner la force de croire que l'on peut toujours et encore changer ce monde.

Merci à la maison bleue et à tous ces membres, merci pour cette belle aventure de vie en communauté que l'on a construit ensemble, merci d'avoir enrichie ma vie de musique et de rencontres en me faisant oublier le travail à chaque fois que je rentrais à la maison, que je le veuille ou non, avec les soirée du lundi, les cubis de vin, les répètes…

Merci à mes nouveaux colocs improvisés, Said et Dudo, qui étaient là pendant la rédaction de ma thèse et qui me faisaient oublier mes peines de doctorante avec quelques rigolades, des falafels, des contretemps (de la vie mais surtout du métronome).

Merci à tous les copains qui partagent avec moi la passion de la musique brésilienne, Henrique, Laurent, Carla et Soumia, les copains de Cochichamba et en particulier merci à Seb et Louise pour avoir égayé mes journées dans les Cévennes, alors que je désespérais de l'approche de la date du dépôt du manuscrit, à coup d'accordéon et zabumba.

Grazie alla mia famiglia, mio padre e mia madre, per il sostegno incondizionato di sempre, per farmi sentire il loro amore anche da lontano, per cercare di capirmi nelle mie nuove passioni e nei miei silenzi. Vi sono grata per il coraggio che mi avete infuso grazie al vostro esempio di determinazione a intraprendere nuovi progetti, anche se lontani, anche se in pensione. Grazie per la vostra generosità e il vostro affetto, che mi hanno reso a mia volta generosa e affettuosa

con gli altri. Grazie per avermi spronato e avermi dato i mezzi per realizzare quello che desideravo.

Grazie a Elena, che era con me all'inizio degli studi universitari quasi dieci anni fa e che è diventata un'amica cara e preziosa. Le nostre strade hanno preso due cammini diversi, si sono un po' allontanate, ma hanno finito per ritrovarsi e il destino ha voluto che i nostri due dottorati si siano terminati a due giorni di distanza.

Merci à la famille Silva qui m'a littéralement adoptée et qui m'a accueillie dans son intimité, son univers, sa culture riche et ses voyages. C'est une chance énorme pour moi de vous connaitre, merci pour tout ce que vous faites pour moi.

Dulcis in fundo, merci à la personne qui m'a le plus aidée au cours de ces années et à cote de qui je n'arrête pas d'apprendre, d'évoluer, de comprendre, d'expérimenter. Merci Jérôme pour avoir été là tout au long de cette thèse, d'avoir vécu avec moi les moments difficiles et de m'avoir aidée et ressourcée quand j'en avais besoin. Je te remercie de m'avoir entrainée à l'art fin du débat infini et je te suis reconnaissante car tu m'encourages souvent à aller au-delà de ma zone de confort, ce qui me fait grandir et évoluer. Merci de savoir me mettre face à mes contradictions et de pouvoir me faire part des tiennes. Je te remercie pour ton honnêteté intellectuelle et parce que tu sais être juste et objectif avec moi, *sans jamais te départir de ta tendresse* et de ton amour. Tous ceux qui s'apprêtent à faire un doctorat auraient besoin d'un compagnon de route comme toi.

Thèse de doctorat

de l'Université Paris Saclay

préparée à

l'Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale 570 de Santé Publique

Spécialité Épidémiologie

Présentée par

Anna Alari

Variations temporelles et géographiques des méningites à pneumocoque et effet du vaccin conjugué en France

Thèse dirigée par Laurence Watier

préparée au sein de l'Unité de Biostatistiques, Biomathématique, Pharmacoépidemiologie et Maladies Infectieuses

UMR1181 Inserm, UVSQ, Institut Pasteur

Soutenue publiquement à l'Institut Pasteur le 30 novembre 2018

devant le jury composé de :

Mme Marie-Cécile Ploy, PUPH, Université de Limoges, Rapporteur

M. Babak Khoshnood, DR Inserm, Université Paris-Sorbonne, Rapporteur

M. Jean Bouyer, DR Inserm, Université Paris 11 (Paris Saclay), Examinateur

M. Jean-Claude Desenclos, Directeur Scientifique, Santé Publique France, Président

Mme. Karen Leffondré, MCU, Université de Bordeaux 2, Examinatrice

Mme Laurence Watier, CR Inserm, UVSQ (Paris Saclay), Directrice de thèse

Table des matières

Liste des abréviations 5
1. **Introduction** 7
1.1. *Streptococcus pneumoniae* 7
1.2. Infections Invasives à Pneumocoque 9
1.3. Politiques de santé publique en matière d'anti-infectieux pour le traitement et la prévention des IIP : le contexte français 12
1.3.a. Le pneumocoque et la résistance aux antibiotiques 12
1.3.b. Introduction du premier vaccin conjugué PCV7 en France 13
1.3.c. Période Post-PCV7 (2003-2008) 14
1.3.d. Introduction du deuxième vaccin conjugué PCV13 17
1.4. Variabilité géographique des IIP 19
1.4.a. Avant l'introduction des vaccins conjugués 19
1.4.b. Variabilité des effets des deux vaccins conjugués 19
1.4.c. Facteurs de variabilité dans les incidences des IIP 23
1.5. Evaluation médico-économique du vaccin conjugué PCV 25
1.5.a. Généralité sur l'analyse médico-économique 25
1.5.b. Evaluation médico-économique des programmes de vaccination antipneumococcique 26
1.6. Objectifs de la thèse 29
2. **Sources des données** 31
2.1. Systèmes de surveillance des infections invasives à pneumocoque (IIP) 31
2.1.a. CNRP 31
2.1.b. Réseau EPIBAC 34
2.1.c. Stabilité temporelle du recueil des données issues du CNRP 36
2.2. Données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) 39
2.3. Syndromes Grippaux 40
2.4. Données INSEE 41
2.5. Données météorologiques 41
3. **Analyse temporelle de l'évolution du nombre des méningites à Pneumocoque en France entre 2001 et 2014** 43
3.1. Introduction 43
3.1.a. Rappels du contexte épidémiologique 43

3.1.b. Objectif de l'analyse 44
3.2. Construction des indicateurs 45
3.2.a. Méningites à Pneumocoque 45
3.2.b. Les infections virales 45
3.3. Analyse Statistique 46
3.3.a. Principes théoriques de la modélisation des séries temporelles 46
3.3.b. Analyse de l'évolution des sérotypes 55
3.4. Résultats 57
3.4.a. Description des données 57
3.4.b. Analyse statistique 59
3.4.c. Evolution de la distribution des sérotypes 72
3.5. Discussion 76
3.5.a. Les constats après 11 ans de politique vaccinale 76
3.5.b. Sérotypes vaccinaux avec évolutions inattendues 77
3.5.c. Remplacement sérotypique post-PCV13 77
3.5.d. Limites et perspectives 78
3.6. Conclusions 79
4. **Analyse des variations géographiques du nombre méningites à Pneumocoque en France entre 2001 et 2016** 81
4.1. Introduction 81
4.2. Méthode 83
4.2.a. Construction des indicateurs géographiques 83
4.2.b. Estimation de la couverture vaccinale 84
4.2.c. Analyse Statistique 87
4.3. Résultats 92
4.3.a. Statistiques descriptives 92
4.3.b. Modèles à effets mixtes 100
4.3.c. Analyse de sensibilité 107
4.4. Discussion 109
4.5. Conclusions 112
5. **Evaluation médico-économique des programmes de vaccination : modélisation dynamique**. 113
5.1. Introduction 113
5.1.a. Contexte et littérature internationale 113

5.1.b. Le cas français 114
5.1.c. Présentation de la problématique 114
5.2. Méthode 115
5.2.a. Principes et historique de la modélisation dynamique dans le domaine des maladies infectieuses 115
5.2.b. Types de modèles 117
5.2.c. Choix du modèle 122
5.3. Modélisation de la vaccination des adultes >64 pour l'évaluation médico-économique 123
5.3.a. Sorties du modèle 123
5.3.b. Choix méthodologique et construction du modèle 124
5.4. Valeurs initiales et paramètres 133
5.5. Perspectives 135
6. **Conclusions et perspectives** 137
6.1. Résultats principaux de la thèse 137
6.2. Discussion et perspectives 142
Productions Scientifiques 145
Annexe A 146
Annexe B 148
Annexe C : 152
Annexe D 166
Bibliographie 173

Liste des abréviations

ACB : Analyse Coût-Bénéfices

ACE : Analyse Coût-Efficacité

ACU : Analyse Coût-utilité

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNRP : Centre National de Référence du Pneumocoque

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

IIP : Infections Invasives à Pneumocoque

InVS : Institut National de Veille Sanitaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MP : Méningites à Pneumocoque

OMA : Otites Moyennes Aiguës

ORP : Observatoires Régionaux du Pneumocoque

PAC : Pneumopathies Aigues Communautaires

PCV : *Pneumococcal Conjugate Vaccine* (Vaccin Conjugué antiPneumococcique)

PSDP : Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline

PSP : Pneumocoque Sensible à la Pénicilline

QALY : Quality Adjusted Life Years

RR : Risque Relatif

1. Introduction

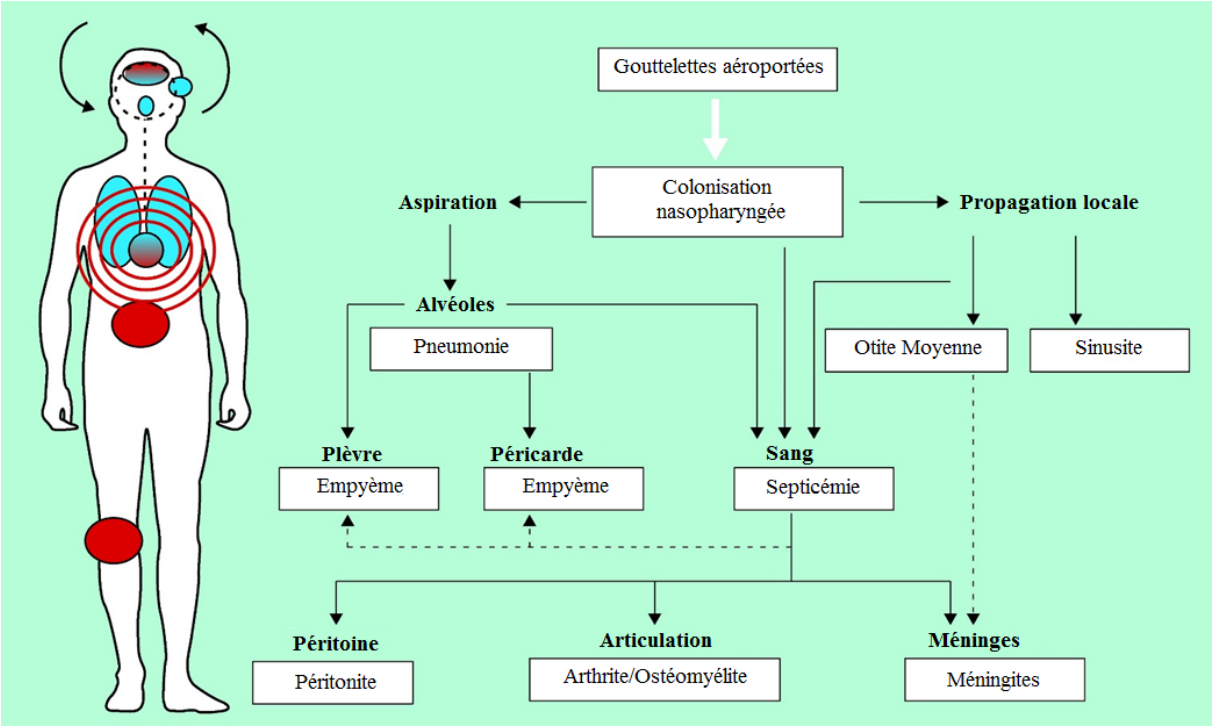
1.1. *Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae, communément appelé pneumocoque, est un important agent pathogène essentiellement humain appartenant à la famille des bactéries *cocci* (c.à.d. de forme sphérique, en contraposition aux *bacilles* de la forme allongée), de type Gram positif (se distinguant donc des bactéries Gram négatif par une paroi épaisse et riche en acide teichoïque et en peptidoglycane). Cette bactérie commensale de la flore oropharyngée colonise les voies respiratoires (nasopharynx et gorge) de façon transitoire et de manière asymptomatique la plupart du temps ; le terme « portage » ou « colonisation » désigne l'état des individus sains abritant la bactérie dans leur flore du nasopharynx, en opposition au terme « infection » indiquant l'état des individus ayant contracté la maladie. La transmission se fait par voie aérienne, notamment à travers les gouttelettes respiratoires qui se projettent dans l'air lors des contacts directs entre les individus. Le taux de portage du pneumocoque varie selon les classes d'âge et les zones géographiques [1]. La colonisation est plus fréquente chez les enfants, pour qui les taux de prévalence du portage se situent entre 30 et 60% dans les pays occidentaux [2–6] ; chez les adultes à partir de 18 ans, les taux reportés par la littérature dans ces mêmes zones géographiques sont moins importants, variant entre 10 et 22% [3,6–8]. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que les individus en âge adulte possèdent une meilleure immunité et connaissent des durées de colonisation plus courtes comparées à celles des enfants [9,10] ; en outre, la colonisation chez les enfants pourrait être favorisée par une fréquence élevée de contacts interindividuels, plus importante que dans les autres classes d'âge [11,12]. Par ailleurs, les taux de colonisation reportés par les études s'intéressant au portage du pneumocoque dans les pays à bas revenus sont plus élevés pour les enfants aussi bien que les adultes [2,3].

Lors que la bactérie traverse les tissus de la muqueuse et se propage, elle peut causer des infections diverses selon sa localisation dans le corps (*Figure 1.1*). Les infections les moins graves peuvent survenir lorsque la bactérie se propage dans l'oreille moyenne (otites) ou les sinus (sinusites). Le pneumocoque peut en outre occasionner des infections plus graves telles que les pneumonies (quand la bactérie est aspirée dans les voies respiratoires inférieures), les bactériémies ou septicémies (quand elle passe dans le sang) ou les méningites (quand, depuis le sang, la bactérie arrive dans le liquide céphalo-rachidien –LCR– qui enveloppe le cerveau). Comme pour la colonisation, l'incidence des infections à pneumocoque est aussi variable selon l'âge de l'hôte : la charge plus importante de morbidité pour ces infections est concentrée chez les enfants, les

personnes âgées et les personnes immunodéficiences. Ce ne sont pas seulement les individus « plus » colonisés à être plus particulièrement prédisposés à développer une infection à pneumocoque ; certaines conditions médicales sous-jacentes, caractérisées principalement par un affaiblissement du système immunitaire (vieillissement ou comorbidités – notamment les infections à VIH ou d'autres pathologies chroniques), ou, dans une moindre mesure, certains facteurs sociodémographiques (consommation d'alcool ou de tabac, fréquentation d'endroits densément peuplés tels que les crèches, hôpitaux ou prisons, logements collectifs) favorisent également le déclanchement de l'infection [13].

Figure 1.1. Chemin pathogénique des infections à pneumocoque. Les organes infectés par voie aérienne sont en bleue, ceux infectés par voie hématogène en rouge.



Traduit de Bogaert et al., 2004 [2]

L'épidémicité (aptitude à coloniser l'hôte), la pathogénicité (aptitude à infecter l'hôte) et la virulence (intensité du pouvoir pathogène) du pneumocoque sont très variables puisqu'il s'agit d'une bactérie caractérisée par une grande diversité de souches. En effet, aujourd'hui 97 souches différentes de pneumocoques (appelées « sérotypes ») sont identifiées, dont certaines –très proches entre elles– peuvent être regroupés en « sérogroupes » [14]; le sérotype de chaque pneumocoque est déterminé par la nature des sucres complexes (appelés polyosides ou polysaccharides) qui composent la capsule entourant la bactérie. Les sérotypes sont dénotés par un chiffre, parfois suivi

d'une lettre lorsqu'ils existent plusieurs sérotypes faisant partie d'un même sérogroupe (par exemple, sérotype 3 –dont il existe un seul type– ou sérotypes 6A et 6B faisant partie du sérogroupe 6). Chaque sérotype se distingue par des comportements différents dans sa relation avec l'hôte au niveau de l'acquisition, du portage et du potentiel invasif [1,15–18]. Ceci explique pourquoi certains sérotypes peuvent être répandus au stade de la simple colonisation des voies respiratoires, mais être peu représentés parmi les cas d'infections, alors qu'à l'inverse d'autres, bien que peu observés au stade du portage, sont à la base d'un nombre important d'infections [1,15]. Un lien inverse a même été mis en évidence entre le pouvoir pathogène des sérotypes et leur prévalence dans le portage [18]. Si une multiplicité de sérotypes différents sont présents au niveau de la colonisation, le nombre de sérotypes à l'origine de la majorité des infections à pneumocoque est beaucoup plus réduit [19]. L'épidémicité de certains sérotypes ne serait, en outre, pas seulement liée aux caractéristiques du sérotype, mais aussi à des dynamiques de compétition directes ou indirectes entre les sérotypes au sein du nasopharynx [20] : d'une part, en raison d'une quantité de ressources limitées (par exemple sites d'attachement ou nutriments) dans le nasopharynx, une souche résidente peut restreindre l'établissement d'une nouvelle souche (compétition directe) [21] ; d'autre part, une compétition indirecte peut avoir lieu lorsque la colonisation par un sérotype induit une immunité protégeant l'individu contre le portage futur d'un sérotype homologue ou appartenant au même sérogroupe (on parle dans ce cas d'« immunité croisée ») [22].

1.2. Infections Invasives à Pneumocoque

Lorsque la bactérie pénètre dans un site normalement stérile (notamment, le sang ou le LCR), elle peut occasionner des infections particulièrement graves dites « invasives » ; ceci est le cas des bactériémies (ou septicémies) et des méningites, les pneumonies étant considérées comme invasives uniquement lorsqu'elles sont associés à une bactériémie. Le diagnostic des infections invasives à pneumocoque (IIP) s'effectue par des examens de biologie médicale qui peuvent être réalisés dans la plus part des laboratoires de microbiologie clinique : les bactériémies peuvent être diagnostiquées par analyse bactériologique des hémoculture, alors que le diagnostic des méningites résulte essentiellement de l'analyse cytobactériologique et biochimique du LCR, qui peut être complété par un test d'amplification génétique PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en cas de forte suspicion de méningites bactérienne mais avec un examen microbiologique négatif [23]. Des tests diagnostiques rapides (TDR) présentent également des bonnes performances et ont été récemment intégrés aux stratégies de diagnostic comme complément aux examens

microbiologiques classiques, qui restent cependant incontournables [24]. Le sérotypage est effectués uniquement dans des laboratoires de référence, c.à.d. des laboratoires experts en microbiologie, créés pour centraliser les informations d'un ou plusieurs pathogènes à l'échelle nationale et ainsi participer à la lutte et au contrôle des maladies associées ; le laboratoire de référence en France pour *S. pneumoniae* est le Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP), dont la mission et les activités principales seront décrites ultérieurement.

Les IIP représentent près de la moitié des cas de bactériémie et des cas de méningite bactérienne chez les enfants de moins de 2 ans en France (*Tableau 1.1* et *Tableau 1.2*). Leurs taux de mortalité peuvent être importants dans les pays à revenu élevé, voire très importants dans les pays à bas revenus. Le taux général de mortalité reporté par la littérature pour une bactériémie à pneumocoques (dans les pays à revenu élevés) se situe entre 15 à 20% chez les individus âgés de >5 ans et 30 à 40% chez le sujet âgé [25,26] ; pour les méningites, ce taux peut atteindre 45% pour les enfants entre 2 et 12 mois [27], 14 à 26% chez les individus âgés de >5 ans [26,28], avec des mortalités accrues (39%) pour les chez les sujets plus âgés [29]. Outre des taux de mortalité élevés, la méningite se caractérise par des séquelles importantes au niveau neurologique et cognitif (par exemple surdité, retard mental, troubles moteurs et convulsions), qui apparaissent avec une fréquence entre 30 et 58% des cas [25,30,31].

Tableau 1.1. Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des bactériémies isolées selon le groupe d'âge, 2016, Epibac, France métropolitaine

	Ages en mois				Ages en années					Total
	<1	[1-2[	[2-12[	[12-36[	[3-15[	[15-25[	[25-40[	[40-65[	≥65	Total
Nombre de cas estimé* †	264	95	207	298	317	220	836	2906	7075	12219
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Haemophilus influenzae	2	4	12	11	9	13	9	7	7	7
Neisseria meningitidis	0	4	10	6	6	19	2	1	1	2
Streptococcus pneumoniae	**6**	**12**	**44**	**50**	**50**	**27**	**43**	**53**	**46**	**46**
Streptococcus pyogenes	2	0	12	32	35	26	24	17	18	18
Streptococcus agalactiae	86	80	22	1	0	14	20	20	24	24
Listeria monocytogenes	4	0	0	0	0	1	2	2	4	3
	100	100**	100**	100**	100	100	100	100	100	100**

Source : Epibac, Santé publique France.
**corrigé pour la couverture et pour la notification.*
† incluant les cas détectés par PCR.
*** données arrondies à l'unité supérieure ou inférieure la plus proche dont la somme fait 100 %.*

Tableau 1.2. Fréquence relative des différentes bactéries à l'origine des méningites selon le groupe d'âge, 2016, Epibac, France métropolitaine

	Ages en mois			Ages en années					Total
	<2	[2-12[	[12-36[	[3-15[	[15-25[	[25-40[	[40-65[	≥65	Total
Nombre de cas estimé* †	125	149	80	144	81	115	389	407	1492
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Haemophilus influenzae	1	6	11	8	0	6	5	9	6
Neisseria meningitidis	6	44	43	46	79	29	17	6	25
Streptococcus pneumoniae	**14**	**38**	**40**	**45**	**21**	**62**	**71**	**62**	**53**
Streptococcus agalactiae	78	12	6	0	0	3	3	5	10
Listeria monocytogenes	1	0	0	1	0	0	4	18	6
	100**	100**	100	100	100	100	100	100**	100**

Source : Epibac, Santé publique France
**corrigé pour la couverture et pour l'exhaustivité au sein du réseau.*
† incluant les cas détectés par PCR.
*** données arrondies à l'unité supérieure ou inférieure la plus proche dont la somme fait 100 %*

Les IIP sont essentiellement communautaires et sporadiques et, comme beaucoup de pathologies infectieuses, présentent une saisonnalité avec un pic hivernal dont l'origine reste encore non clairement explicitée. Les infections virales, dont le lien avec les IIP a été décrit dans la littérature [32–35], présentent un caractère saisonnier similaire mais avec des pics plus variables (dans le temps et en amplitude) et plus marqués [36]. Le processus à l'origine de cette saisonnalité pourrait être associé à plusieurs facteurs : d'un côté, des conditions météorologiques qui pourraient à la fois favoriser la diffusion du pathogène (notamment, l'humidité relative et la baisse des températures) et aussi créer des conditions propices à l'acquisition et l'infection chez l'hôte par une modification du style de vie (confinement humain accrus pendant la période hivernale) ou par une majeure susceptibilité de l'hôte au pathogène en raison de ses changements physiologiques saisonniers [37,38] ; de l'autre, d'autres agents pathogènes en circulation, tels que les virus hivernaux, qui, en interaction avec le pneumocoque favoriserait sa diffusion [32–35].

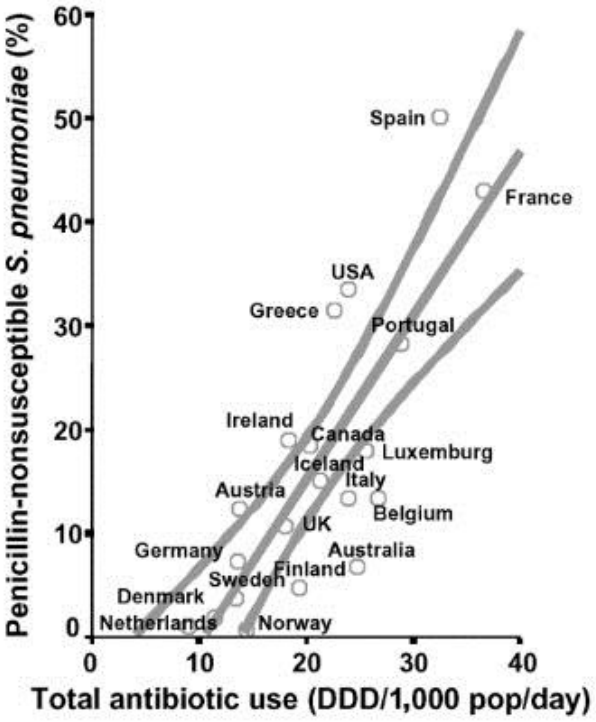
1.3. Politiques de santé publique en matière d'anti-infectieux pour le traitement et la prévention des IIP : le contexte français

Le traitement des IIP repose sur les antibiotiques, principalement les béta-lactamines. La stratégie de prise en charge des IIP a été toutefois modifiée à partir de la fin des années 90, quand un nombre croissant de souche de Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP) sont apparues [39,40].

1.3.a. Le pneumocoque et la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est un phénomène majeur car il peut entrainer de graves échecs thérapeutiques. La caractérisation de la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique repose sur la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI), définie comme la concentration d'antibiotique minimale nécessaire pour inhiber une croissance visible de la colonie étudiée. Les mécanismes d'émergence des bactéries résistantes sont multiples et complexes. L'un des facteurs les plus admis à ce jour est l'exposition aux antibiotiques, plusieurs études ayant observé un lien entre l'exposition de la population aux antibiotiques et la proportion de souches bactériennes résistantes [41–43] ; la consommation trop fréquente d'antibiotiques favoriserait donc l'émergence et la sélection de souches bactériennes résistantes. En particulier, une étude [43] s'est intéressée à la corrélation entre la consommation d'antibiotiques et le taux des PSDP (*Figure 1.2*). Au début des années 2000, la France était le deuxième pays consommateur d'antibiotiques après la Grèce, devant l'Italie et les États-Unis et un des pays où les taux de résistance du pneumocoque aux béta-lactamines étaient les plus élevés [44,45] ; en 2001, les PSDP représentaient >50% des souches isolées d'infections à pneumocoque [46]. Face à ces constats, la résistance aux antibiotiques en France est devenue une priorité de santé publique et, en octobre 2002, un plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques et améliorer leur usage a été mis en place [47]. Ce plan incluait une campagne de communication portée par l'Assurance Maladie sur le message « les antibiotiques c'est pas automatique », activée annuellement d'octobre à mars et ciblant à la fois les prescripteurs et leur patientèle : les premiers, en les incitant à diminuer la prescription d'antibiotiques lors des infections présumées virales et à utiliser le test rapide de détection de streptocoque A en cas d'angine ; les deuxièmes, à travers des spots télévisés ou radiophoniques et la création d'un site internet d'information. Cette campagne a conduit à une réduction de 25% de la consommation d'antibiotiques en 5 ans [48].

Figure 1.2. Taux de prévalence des PSDP (axe vertical) sur la consommation d'antibiotique exprimée en unités DDJ (Dose définie journalière)/1000 habitants/jour (axe horizontal) dans 20 pays industrialisés pour les années 1994-2000 (r=0.75; p < 0.001). Estimation d'une droite de régression et de sa bande de confiance à 95%.*



Source : Albrich et al. 2004 [43]

1.3.b. Introduction du premier vaccin conjugué PCV7 en France

En France, au début des années 2000, le taux de portage de *S. pneumoniae* chez les enfants entre 6 et 24 mois était estimé à 71,1% et l'incidence des IIP était, chez les enfants de moins de 2 ans, de 30,3 cas pour 100.000 enfants et de 9,3 cas pour 100.000 habitants en population générale [49,50] . La politique de prévention des IIP reposait sur le vaccin antipneumococcique polysaccharide 23-valent (Pneumo23®), le seul disponible à l'époque, qui était indiqué uniquement pour les adultes et les enfants à risque de plus de 2 ans. La composition de ce vaccin antipneumococcique est basée sur les polysaccharides capsulaires qui caractérisent les sérotypes. Selon la nature des polysaccharides présents dans sa formulation, le vaccin peut protéger contre certains sérotypes uniquement : le Pneumo23® couvre 23 sérotypes. Toutefois, les polysaccharides capsulaires à la base de la composition de ce vaccin sont peu immunogènes et induisent la production d'anticorps dont l'efficacité est limitée dans le temps et insuffisante pour empêcher la colonisation de la bactérie ; ainsi, le Pneumo23 n'est pas efficace chez les enfants de moins 2 ans et il n'a aucun effet sur la colonisation. Depuis 2002, il est recommandé uniquement

pour les personnes âgées > 64 ans. Le vaccin Pneumovax® (vaccin polyosidique 23-valent non conjugué), également commercialisé en France, est utilisé notamment en période de rupture de stock du vaccin Pneumo23®.

En parallèle au plan national contre le mésusage des antibiotiques, afin de lutter contre les infections à pneumocoque et, par-delà, leur résistance aux antibiotiques, en 2003 un autre vaccin antipneumococcique, le vaccin conjugué à 7 valences PCV7 Prevenar® (fabriqué par Wyeth devenu Pfizer), a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour les enfants de moins de 2 ans présentant des facteurs de risque médicaux ou sociaux. Les 7 sérotypes inclus dans la formulation de ce vaccin (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) représentaient 78% des souches résistantes ou à sensibilité diminué à la pénicilline et étaient responsables d'environ 75% des cas de IIP observés aux US [51,52]. En France, au moment des délibérations du Comité Technique des Vaccinations (CTV) en 2002, les 7 sérotypes inclus dans le PCV7 représentaient entre 60% et 70% des sérotypes des souches isolées d'infections invasives à pneumocoque (IIP) déclarées au CNRP chez les enfants de moins de 2 ans et étaient principalement des Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP) [46].

Ce vaccin heptavalent était dénoté comme « conjugué » en raison du procédé de « conjugaison » à la base de sa composition. Ce procédé associe le polysaccharide du pneumocoque à une protéine, rendant ainsi sa formulation plus efficace pour réduire le portage des sérotypes ciblés en empêchant leur implantation dans les muqueuses du rhino-pharynx. A la différence du vaccin non conjugué, il pouvait être administré aux enfants de moins de 2 ans, dès l'âge de deux mois. En juin 2003 le vaccin conjugué PCV7, introduit aux US dès 2000, a été recommandé en France pour les enfants de moins de 2 ans à risque (par exemple, les enfants avec des problèmes immunitaires). En 2006, il a été recommandé pour tous les nourrissons de moins de 2 ans, selon le schéma vaccinal suivant : une dose à 2, 3 et 4 mois, puis un rappel entre 12 et 15 mois. En octobre 2008, le schéma a été ensuite allégé à une dose à 2 et 4 mois et un rappel à 12 mois [53].

1.3.c. Période Post-PCV7 (2003-2008)

La mise en place de la vaccination par le vaccin PCV7 a conduit, pendant les 5 années qui l'on suivie, à une baisse significative du portage [50] et des infections [49,54] liés aux sérotypes vaccinaux, notamment chez les jeunes enfants. Cette diminution a été observée également chez les adultes [49], montrant ainsi un effet protecteur indirect du vaccin sur les groupes non ciblés par la vaccination : cet effet, nommé « immunité de groupe » –ou *herd effect* en anglais–, est le

résultat de la diminution du portage chez l'enfant, qui entraine une diminution de la circulation des sérotypes vaccinaux dans la population générale [55].

La baisse des souches vaccinales a été toutefois compensée par une augmentation du portage et des infections liées aux sérotypes non inclus dans le vaccin (les sérotypes « nonvaccinaux », ici « nonPCV7 »), observée chez les enfants [50,54] et dans les autres groupes d'âge [49,54]. Les principaux sérotypes nonPCV7 ayant connu une augmentation importante en France dans la période suivant l'introduction du vaccin PCV7 ont été principalement le 19A (principalement PSDP) et le 7F (Pneumocoque Sensible à la Pénicilline, PSP), suivis par les sérotypes 1 (PSP) et 3 (PSP) [56–59].

L'effet résultant de ces deux dynamiques (la baisse des sérotypes vaccinaux et l'augmentation des sérotypes nonPCV7) sur l'ensemble des IIP (c.-à-d. tout sérotypes confondu) a été une augmentation de 20% de l'incidence des cas dans la population générale dans les 5 années suivantes l'introduction du vaccin [49] : si pour les enfants de moins de 2 ans (population cible de la vaccination) une légère baisse du portage et de l'incidence des IIP a été observée (-13% chacun par rapport à la période précédente à l'introduction du vaccin) [49,50], en revanche, pour les enfants plus âgés et les adultes l'incidence des IIP a augmenté entre 12% et 56% selon la tranche d'âge [49].

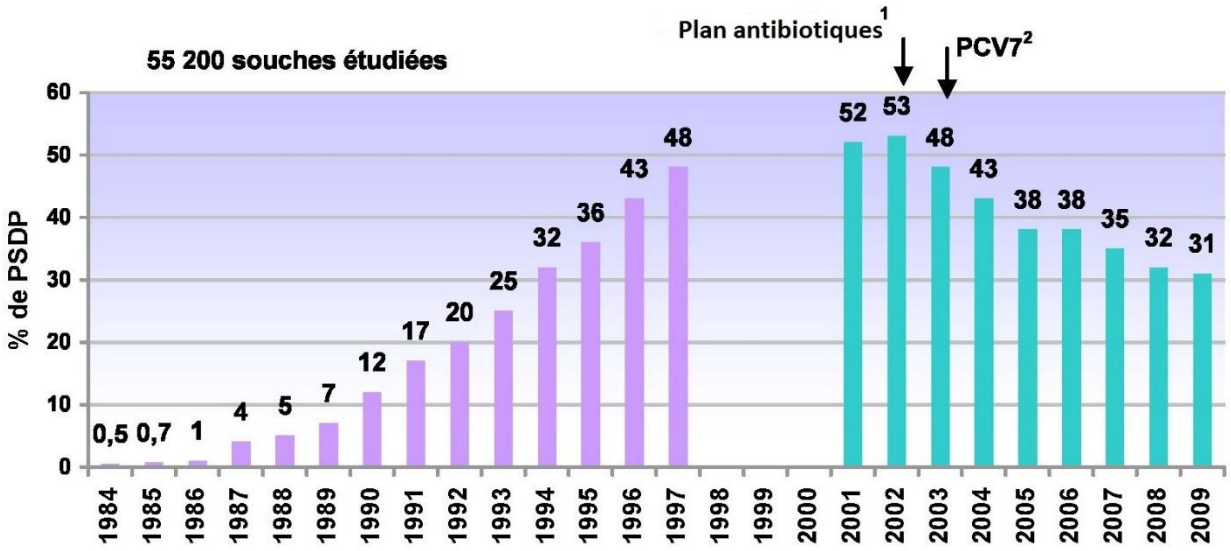
Plusieurs raisons peuvent expliquer l'augmentation importante de certains sérotypes nonvaccinaux (19F, 7F, 1, 3) après l'introduction du vaccin PCV7 en France.

Cette augmentation peut s'expliquer par le phénomène connu sous le nom de « remplacement sérotypique » [60,61]. Différents mécanismes physiopathologiques ont été proposés dans la littérature pour l'expliquer : (i) les sérotypes non vaccinaux augmentent pour combler la « niche » laissée vacante par les sérotypes vaccinaux, ce qui pourrait résulter d'une interaction de nature compétitive (immunogénicité croisée ou compétition de ressource) entre les souches de sérotype vaccinal et non vaccinal [62] ; (ii) le « switch » capsulaire des sérotypes vaccinaux qui leur permettrait, en gardant leur épidémicité, d'échapper à l'immunité vaccinale par recombinaison de régions chromosomiques codant pour les antigènes de surface [63–66] ; (iii) l'émergence de nouveaux clones ayant un sérotype non vaccinal [66].

L'émergence importante de certains sérotypes PSP, tel que le 7F, le 1 ou le 3, pourrait être liée à la diminution des sérotypes PSDP résultant, en France, de l'effet combiné du vaccin PCV7 (dont la formulation incluait les sérotypes caractérisés par les taux de résistance les plus élevés) et la réduction de la consommation d'antibiotiques [67].

Des travaux ont montré que, les taux du portage des souches de PSDP chez les enfants entre 3 et 39 mois étaient en diminution dès la fin de l'année 2002 [50,68], baisse confirmée en 2003 par les taux de PSDP observés parmi les souches des cas de IIP isolées par le CNRP [59,69] (*Figure 1.3*). En revanche, les sérotypes PSP nonvaccinaux, moins soumis à la pression de sélection des antibiotiques et favorisés par la diminution des sérotypes vaccinaux PSDP due à la pression vaccinale, ont pu voir leur nombre augmenter rapidement. En outre, si favorisée par une baisse de l'exposition aux antibiotiques, les souches sensibles pourraient être intrinsèquement plus épidémiques et invasives que les souches résistantes. En effet, ces dernières souffrent d'un désavantage épidémique par rapport aux souches sensibles en raison d'un coût physiologique résultant de l'effort d'adaptation nécessaire à l'acquisition de la résistance [67, 70]. Ce coût, appelé coût de « fitness », peut donc représenter pour la souche résistante un défaut de croissance, de virulence ou de transmissibilité.

Figure 1.3. Evolution des taux de Pneumocoques à Susceptibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP) des souches isolées au Centre National de référence des Pneumocoques (CNRP)



Source : CNRP, Rapport d'activité 2010 [59]

Ces hypothèses, sur l'effet combiné du vaccin PCV7 et la baisse de la consommation d'antibiotiques sur les souches résistantes, ne peuvent pas expliquer la forte augmentation de la souche de PSDP nonPCV7 19A, observée dans la littérature comme un des principaux sérotypes dominants de la période post-PCV7 en France [56–58,70,71], et dans d'autres pays [72–74]. En effet, l'hypothèse selon laquelle le nombre de souches résistantes diminuerait en l'absence d'antibiotiques n'est peut-être pas la règle : *in vitro* il a été montré que certaines bactéries ayant acquis des mécanismes de résistance pouvaient augmenter leur nombre de mutations pour

améliorer leur « fitness » tout en restant résistantes plutôt que de perdre leurs mutations acquises [75,76]. D'autres hypothèses ont donc été avancées pour expliquer la diffusion importante du sérotype 19A, notamment un possible switch capsulaire, produit après l'introduction du vaccin PCV7. Ce switch aurait fait répandre des clones multi-résistants (c.à.d. résistants à plusieurs type d'antibiotiques), clones très peu observés ou inexistants avant la mise en place de la vaccination [70,72,74,77]. La diffusion du 19A, dont le taux de portage est passé de 8.6% en 2001 à 15.8% en 2010 [78] et qui était responsable de 28% des cas de IIP chez les enfants de moins de 5 ans en 2008-2009 [49], a été une complication importante car, outre le fait d'être très invasif, il présentait un fort taux de résistance.

1.3.d. Introduction du deuxième vaccin conjugué PCV13

L'émergence de nouvelles souches et l'augmentation de sérotypes non inclus dans le vaccin, dont certain très résistants, associés à une hausse des incidences des IIP dans la population générale comparées à l'époque prévaccinale, ont conduit les autorités de santé publique à recommander un nouveau vaccin conjugué ciblant les principaux sérotypes nonPCV7. En 2009, deux nouvelles formulations du vaccin conjugué PCV étaient disponibles : le vaccin 10-valent PCV10 (fabriqué par Synflorix, GlaxoSmithKline) –incluant tous les sérotypes du PCV7 plus les 1, 5 et 7F– et le vaccin 13-valent PCV13 (du même fabriquant que le PCV7), incluant les mêmes sérotypes du PCV10 plus le 3, le 6A et le 19A. En Juin 2010, le Haut Conseil de Santé Publique a recommandé le remplacement du vaccin PCV7 par le nouveau vaccin conjugué Prévenar 13® PCV13, comprenant donc 6 sérotypes additionnels en tout (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) par rapport aux PCV7. La couverture sérotypique des IIP des sérotypes inclus dans le PCV13 était comprise entre 58,0% et 78,8% pour les enfants de moins de 2 ans en 2009 [59].

En 2012, trois ans après l'introduction de ce deuxième vaccin conjugué, l'incidence des IIP (tous sérotypes confondus) avait diminué dans toutes les classes d'âge en France : comparée aux dernières années de la période postPCV7 (2008–2009), cette baisse a été estimée à -30% chez les enfants de moins de 2 ans, à -38% chez les 2–4 ans et -50% chez les 5–15 ans ; chez individus de plus de 15 ans, la baisse était de respectivement 15 et 20% [49]. En 2012, les taux d'incidence sont revenus à des niveaux proches de ceux observés avant l'introduction du premier vaccin PCV7, à l'exception des enfants <5 ans pour lesquels les taux d'incidence étaient inférieurs. En effet, pour les enfants de moins de 2 ans, l'incidence des IIP était estimée à 17,2 cas/100.000 enfants en 2012, c.à.d. 43% moins élevée que l'incidence de la période prevaccinale (30,3/100.000 enfants), alors que pour les enfants entre 2 et 4 ans la baisse était de 21% (8,2 cas/100.000 enfants pendant la

période prevaccinale contre 6,5 cas/100.000 enfants en 2012) [49]. En 2012, les taux de portage de *S.pneumoniae* chez les enfants ont été également estimés en diminution par rapport à la période prevaccinale [79], baisse confirmée en 2013 et 2014 [78].

Ce deuxième vaccin semblerait donc avoir rattrapé, au moins partiellement, les évolutions inattendues du pneumocoque suite à l'introduction du PCV7 et la baisse de la consommation d'antibiotiques qui ont caractérisé la première moitié des années 2000. Tout en continuant à protéger contre les sérotypes du PCV7 (qui ont diminué davantage dans le portage et dans les cas de IIP pendant la période postPCV13 [49,78]), l'introduction de ce deuxième vaccin a été accompagnée par une baisse importante et significative des IIP dues aux sérotypes dominants de l'époque postPCV7 : en 2012, les IIP attribuables aux sérotypes 19A, 7F, 1 et 3 auraient baissé, respectivement, de 83, 77, 96 et 85% chez les enfants de moins de 2 ans [49]. Cependant, une augmentation des sérotypes nonvaccinaux, tel que le 24F (comptant pour 20% des cas d'IIP) ou le 12F (10%), a été également observée en 2012 chez les enfants de moins de 5 ans. Ces résultats concernant les sérotypes émergeants dans les IIP, si comparés aux résultats d'une étude s'intéressant au portage [80] où les sérotypes 15B/C, 11A, 15A et 35B sont indiqués comme les plus fréquents dans la colonisation nasopharyngée des enfants de 6 à 24 mois, confirmeraient le fait que les sérotypes prédominants dans le portage ne sont pas nécessairement les plus invasifs.

1.4. Variabilité géographique des IIP

1.4.a. Avant l'introduction des vaccins conjugués

Comme déjà mentionné précédemment, l'incidence des IIP est très différentes entre les pays à bas revenu et les pays à revenus élevé [81,82]. Parmi les pays à revenu élevé, les incidences des IIP avant l'introduction du vaccin PCV7 montraient aussi une variabilité importante entre les pays, *in primis* entre l'Europe et les Etats Unis : à la fin des années 90 ces derniers avaient en effet des taux d'incidence jusqu'à 8 fois plus élevées que les taux européens [83,84]. Les souches prédominantes dans les cas d'IIP étaient principalement les mêmes aux US et en Europe et appartenaient aux sérogroupes du vaccin PCV7 14, 6, 19, 23, 18 [84,85]; le sérogroupe 4, également inclus dans le vaccin, était toutefois plus fréquent aux US, tandis que les sérotypes nonPCV7 1 et 7 étaient déjà fréquents en Europe mais beaucoup moins aux US [84,85]. Les incidences des IIP dues à ces sérotypes, prédominants dans ces deux zones géographiques, présentaient aux US des taux jusqu'à 5 fois plus importantes qu'en Europe [84]. A la même époque, des différences importantes étaient également observées entre pays et régions au sein de l'Europe : une étude s'intéressant à l'incidence des IIP chez les enfants de moins de 2 ans dans les pays de l'Europe occidentale a mis en évidence l'existence de taux particulièrement importants en Espagne (entre 13,40 et 93,48 cas de IIP/100.000 enfants) et dans les pays Scandinaves (entre 18,60 et 45,30 cas/100.000 enfants) par rapport au reste des pays étudiés (entre 11,83 cas/100.000 enfants en Suisse et 37,80 en Angleterre) [85]. Une autre étude a ensuite confirmé qu'en Europe, sur la période 2002—2004, les incidences annuelles en population générale étaient plus élevées dans les pays du nord de l'Europe, notamment en Danemark et Norvège, où les taux enregistrés étaient de 20 cas d'IIP/100.000 habitants. Les taux minimums étaient observés en Italie et Lituanie avec une incidence de 0,4 cas de IIP/100.000 habitants [86]. Des variations étaient également observées entre différentes régions au sein d'un même pays [87,88].

1.4.b. Variabilité des effets des deux vaccins conjugués

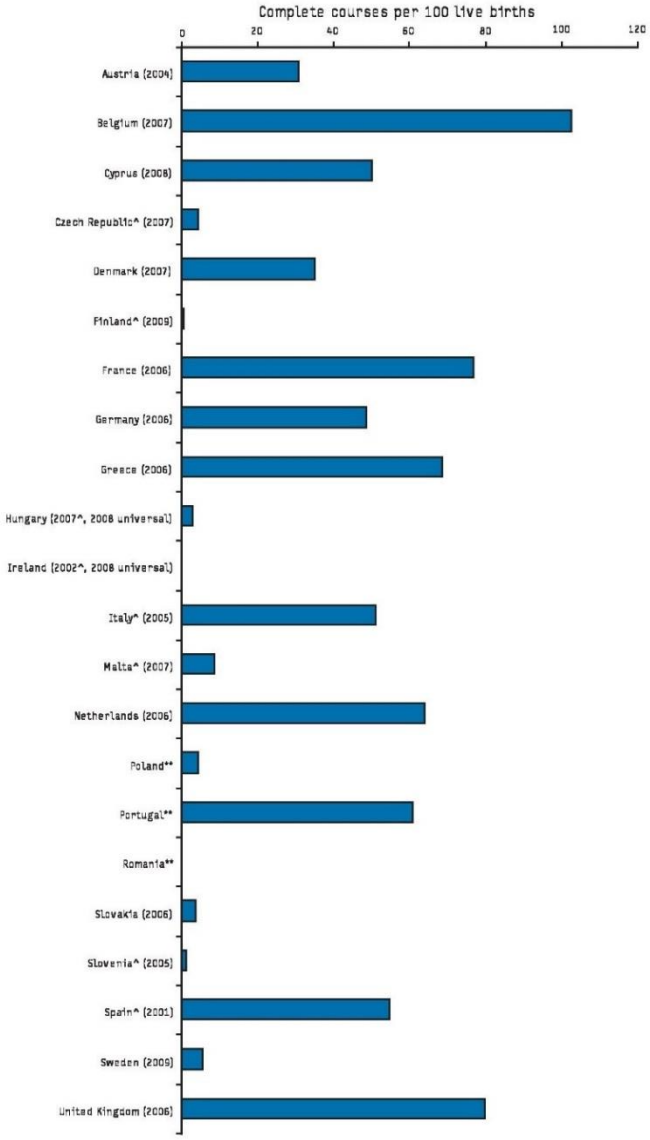
Le premier pays à avoir introduit le vaccin conjugué PCV7 a été les US en 2000. Après avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour les enfants entre 2 mois et 5 ans en février 2001, la vaccination a été graduellement mise en place dans différents pays en Europe; l'Espagne, la Suisse et le Royaume Unis ont été les premiers à commercialiser le PCV7

(en 2001), suivis par la France (2003), l'Autriche, le Luxembourg et la Belgique (2004) [89,90]. Le délai entre commercialisation du PCV7 et son introduction dans les calendriers ou les programmes nationaux de vaccination pour tous les enfants de moins de deux ans a été variable selon les pays. En janvier 2009, 24 des 32 pays de l'Union Européenne (UE), avaient introduit ce vaccin dans leur calendrier des vaccinations ; la moitié d'entre eux ont adopté un schéma vaccinale de 3+1 doses (c'était le cas de la France jusqu'en 2008), 11 ont préféré un schéma de 2+1 doses, tandis que la Suisse a opté pour un schéma mixte, prévoyant 3+1 doses pour les enfants à risque et 2+1 doses pour les autres [89]. Les taux de couverture vaccinale (c.à.d. la proportion d'individus vaccinés dans la population cible) ont été très variables et seulement trois pays, la Belgique, le Royaume Unis et la France, ont atteint le seuil optimale de couverture > 70% dans les 2-3 ans suivant l'introduction du vaccin dans leur calendrier vaccinal (*Figure 1.4*) [89,91]. Parmi les pays à revenu élevé comparables aux pays de l'Europe ou aux US, l'Australie a introduit le PCV7 dans son programme national de vaccination en 2001, et la même année le Canada a donné son approbation de mise sur le marché [92].

L'effet du PCV7 dans les pays industrialisés ayant mis en place la vaccination a été homogène sur les sérotypes vaccinaux, qui ont diminué rapidement et de façon uniforme principalement dans le groupe cible (les enfants de moins de 2 ans) [61,90,93–100]. La diminution des IIP dues aux sérotypes vaccinaux dans les autres classes d'âge a été moins rapide et, en moyenne 4 ans de vaccination ont été nécessaire pour atteindre des réductions au moins aussi importantes et homogènes que celles observées chez les enfants de moins de 2 ans [90,94,101]. En effet, l'impact indirect du vaccin sur les adultes a été fonction du temps nécessaire pour atteindre des taux de couverture vaccinale satisfaisants, délai qui a été variable entre les pays [90]. Les IIP dues aux sérotypes nonvaccinaux ont, en général, augmenté dans toutes les classes d'âge [61,64,72,90,94,98,99], même si certaines études mettent en évidence une stabilité des infections liées à des souches nonvaccinales, par exemple en Allemagne et en Espagne [95,102]. Le sérotype nonPCV7 qui a pris une place dominante dans la plupart des pays ayant recommandé la vaccination a été le 19A [61,64,65,71–73,95,99,101] qui avait déjà augmenté avant l'introduction du vaccin dans certains pays [103] ; les sérotypes 7 et 1, en revanche, ont été prédominants dans les IIP dans différents pays européens [61,73,90,95,102–104] mais ils n'ont pas émergé de façon importante aux US et au Canada [65,93]. De la même manière le sérotype 5 est très présent dans le remplacement sérotypique principalement en Espagne et au Canada [64,93]. A l'exception du sérotype 19A, la distribution des sérotypes émergeants aux US a différé substantiellement de celle des pays européens : les sérotypes 22F et 33F, très peu présents en Europe, ont eu un rôle très

important dans le remplacement sérotypique postPCV7, suivis par les sérotypes 3 et 15 [65]. Certains pays, tels que le Danemark ou le Canada, ont eu une augmentation des cas d'IIP de sérotype 12F [93,103].

Figure 1.4. Nombre estimé d'enfants vacciné par PCV7 pour 100 naissances vivantes dans 22 pays de l'UE, 2005-2007



Source: de Carvalho Gomes et al. (2009) [89]

Le bilan de l'introduction du vaccin PCV7 a donc été très variable selon les pays, les classes d'âge et, parfois, le type d'infection : malgré un remplacement sérotypique assez prononcé, certains pays, dont l'Angleterre, le Pays de Galles, la Norvège et les US ont eu une diminution du nombre des IIP dans leur ensemble, par rapport à la période prevaccinale [61,99,105,106] ; en Allemagne, les méningites à pneumocoque ont diminué chez les enfants de moins de 16 ans, alors que les

bactériémies ont augmenté chez les enfants entre 2 et 16 ans [98]. Les IIP ont augmenté chez les enfants de moins de 4 ans et de moins de 15 ans en Espagne et en Belgique, respectivement [64,90]. Aux Pays Bas, comme au Canada, les incidences des IIP tout sérotypes confondus ont diminué chez les enfants (moins de 2 ans au Pays Bas, moins de 4 ans au Canada) et les adultes de plus de 64 ans, mais sont restées stable pour les autres classes d'âges [93,100]. Pour le vaccin PCV7, c'est donc dans l'effet d'immunité de groupe (c.-à-d. chez les personnes non vaccinés) qu'a résidé la part la plus importante de variabilité ; cet effet a été par exemple confirmé dans certains pays tels que les US, l'Angleterre et le Pays de Galles, mais son effet n'a pas été très clairement mis en évidence dans d'autres comme l'Espagne, les Pays Bas et la France [107].

Entre 2010 et 2011, le vaccin PCV13 a remplacé le PCV7 dans les recommandations vaccinales de la plupart de ces pays ; certains, notamment les Pays-Bas, l'Autriche et la Finlande, ont choisi d'adopter l'autre nouveau vaccin conjugué dix-valent, le PCV10, alors que l'Allemagne, la Suède, l'Espagne et le Portugal ont commencé à commercialiser les deux [104]. Les années postérieures à l'introduction du PCV13 ont été caractérisées par des diminutions importantes de tous les sérotypes vaccinaux, qui ont engendré globalement une baisse des incidences des IIP tous sérotypes confondus [104,106,108–112]. Les 6 sérotypes additionnels inclus dans le vaccin PCV13, dont certains avaient particulièrement augmenté pendant la période postPCV7, ont inversé leur trajectoire ; cependant, d'autres, notamment le 19A ou le 3, ont continué à présenter des taux particulièrement élevés [73,104,111]. Comme pour le PCV7, l'effet de la vaccination a été particulièrement marqué et homogène chez les enfants ; cependant, contrairement au premier vaccin conjugué, l'impact indirect du PCV13 sur les incidences des IIP dues à l'ensemble des sérotypes et aux sérotypes vaccinaux s'est produit de façon moins hétérogène, même si toujours progressive, chez l'adulte [104,106,108,112]. Bien que depuis l'introduction du vaccin PCV13 les incidences des IIP dans leur globalité aient été en baisse par rapport à la période postPCV7 et la période prevaccinale, une augmentation pour les sérotypes nonvaccinaux a été observée chez les enfants et chez les adultes [106,107,110–112]. Le remplacement sérotypique qui a suivi l'introduction du vaccin PCV13 s'est caractérisé par une multitude de sérotypes nonvaccinaux (ici, nonPCV13) émergeants, assez variables d'un pays à l'autre mais moins invasifs que ceux dominants lors de la période postPCV7 ; parmi les sérotypes nonPCV13, le 22F et le 33F ont augmenté aux US et au Royaume Uni, par rapport à la période préPCV13 [109,110,112], le 12F et le 24F dans plusieurs pays d'Europe [73,110,112]. En Norvège, Royaume Uni, Suisse et Allemagne le 23B a été identifié parmi les nouveaux sérotypes dominants, alors que le 15A semble être spécifique à la Norvège, au Royaume Uni et à la Suisse [73,107,110,112,113]. Des

augmentations importantes ont aussi été observées, mais uniquement dans certains pays et certaines classes d'âge, pour le 6C [73,110] et le 38 [73,109].

1.4.c. Facteurs de variabilité dans les incidences des IIP

Comme illustrées dans les paragraphes précédents, l'exposition aux antibiotiques et la vaccination sont sans doute parmi les facteurs clés de l'évolution et de la variabilité des incidences des IIP ; alors que l'impact attendu de ces mesures serait celui de lisser et d'homogénéiser les incidences des IIP autour de taux plus faibles, leurs effets apparaissent imprévisibles et hétérogènes d'une zone géographique à l'autre. Sur la base de ce qu'il s'est produit lors de l'introduction des deux vaccins PCV, un élément qui pourrait faire la différence dans l'issue d'un programme de vaccination (en termes d'effets directs mais surtout indirects) pourrait être le niveau de couverture vaccinale et le temps nécessaire pour obtenir des couvertures vaccinales optimales [103,104].

D'autres facteurs pourraient expliquer l'existence de ces variations d'incidences et de distribution sérotypique avant l'introduction des vaccins PCV et leur persistance *a posteriori*. Ces variations ont été attribuées à la différence des pratiques cliniques entre les pays (ou régions) dans la fréquence des prélèvements de sang ou de liquide céphalo-rachidien en cas de suspicion de bactériémie chez les malades. En effet, certaines études mettent en évidence que, particulièrement avant les années 2000, les prélèvements sanguins étaient moins systématiques en Europe qu'aux US et au Canada [82] ; des taux d'incidences plus élevés pourraient alors être expliqués simplement par des taux de prélèvements plus importants [83,84,88,114,115]. La variabilité des méthodes de recueil des données et de définition des cas adoptés par les différents systèmes de surveillance des IIP dans les pays européens pourrait également expliquer cette variabilité, notamment au vu des différences importantes dans le choix de l'intervalle de temps considéré pour la définition d'un nouveau cas chez un même individu (d'un minimum de 7 jours pour l'Allemagne jusqu'à 3 mois pour l'Angleterre et le Pays de Galles) [86].

Il pourrait y avoir aussi une part objective de ces variations imputables à des facteurs propres à chaque pays, population ou territoire et pouvant intervenir dans l'évolution et la dynamique de diffusion des IIP. Les éléments les plus souvent rencontrés dans la littérature sont les facteurs météorologiques, dont l'influence sur les IIP est habituellement prise en compte en parallèle de celle des virus respiratoires [116–120]. En effet, les éléments météorologiques qui caractérisent les saisons des pays à climat tempéré (température, humidité, ensoleillement) ont été supposés être responsable de la saisonnalité des infections dues aux virus respiratoires et au pneumocoque et

pourraient donc intervenir dans la variabilité des incidences de ces dernières [36,116,120–122]. De plus, des facteurs environnementaux ou démographiques ont été démontré être en lien avec les IIP ; des niveaux de pollution élevés [116,118] et la densité démographique, qui caractérise des lieux fréquentés par certains sous-groupes de la population (crèches, hôpitaux, prisons, logements collectifs), pourraient favoriser la diffusion de ces infections [120,121,123,124].

Par ailleurs, certaines populations, présentant des taux d'incidence particulièrement importants, sembleraient être également plus prédisposées que d'autres à contracter des IIP : par exemple, la population afro-américaine aux US, certaines populations natives amérindiennes ou d'Alaska ou encore la population aborigène en Australie [13,85,125]. L'absence de ces populations dans les pays européens pourrait expliquer, en partie, la différence importante dans les taux d'incidence entre ces deux zones géographiques [85,126].

Enfin, la prévalence des facteurs de risque connus pour les IIP, notamment les facteurs cliniques ou socio-économiques, peuvent également intervenir dans la variabilité des IIP ; parmi ceux-ci, la prévalence des infections VIH, du diabète (maladies impactant le système immunitaire), de l'asthme, de l'exposition au tabac ou à l'alcool [13,123,127,128].

1.5. Evaluation médico-économique du vaccin conjugué PCV

1.5.a. Généralité sur l'analyse médico-économique

Une évaluation médico-économique est une analyse comparative d'options possibles qui consiste à quantifier simultanément l'ensemble des coûts et des conséquences des stratégies mises en concurrence [129,130], c'est-à-dire : leurs effets cliniques, la qualité de vie des patients et les coûts de prise en charge.

L'ensemble des coûts et des conséquences des stratégies mise à l'étude est rapporté dans un ratio nommé *RCEI* (ratio coût-efficacité incrémental), qui est le résultat principal d'une analyse médico-économique. Pour une stratégie donnée, l'RCEI est défini par le rapport entre la différence des couts et la différence des conséquences entre deux stratégies comparées (dont une est celle de référence) :

$$RCEI = \frac{Coûts_{S1} - Coûts_{S0}}{Output_{S1} - Output_{S0}} \qquad (1.1)$$

Où *S1*=nouvelle stratégie et *S0*=stratégie de référence.

Le RCEI obtenu pour chaque stratégie étudiée est comparé à une valeur seuil qui permet de conclure sur la pertinence de chacune d'un point de vue médico-économique.

Plusieurs types d'études ont été proposées en fonction de la nature des conséquences attendues sur la santé des interventions étudiées [130] :

- Coût-bénéfice (ACB) : Coûts *vs* Output en unités monétaires
- Coût-efficacité (ACE) : Coûts *vs* Output en unités physiques (année de vie gagnées, nombre de récidives évitées, nombre de diagnostics corrects etc.)
- Coût-utilité (ACU) : Coûts *vs* QALY (Quality Adjusted Life Years, c.à.d. années de vie pondérées par la qualité de vie)

Ainsi, si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-efficacité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie. Par contre, si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, l'analyse de référence est de type coût-utilité et le critère de résultat à privilégier est la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY). Le

critère d'efficacité (typiquement, le nombre d'années de vie gagnées) est multiplié par un coefficient mesurant la qualité de vie dans laquelle ces années sont vécues. Ce coefficient, appelé score d'utilité, est compris entre -0.5 et 1 en France. L'analyse coût-utilité est systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité.
L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée comme analyse de référence, mais elle peut être présentée comme un élément d'information complémentaire.

1.5.b. Evaluation médico-économique des programmes de vaccination antipneumococcique

Lors de l'apparition du premier vaccin antipneumococcique conjugué (PCV7) et de ses extensions (PCV10 et PCV13) sur les marchés, l'analyse médico-économique a été un outil indispensable et très utilisé par les autorités de santé publique pour évaluer leurs introductions dans le calendrier vaccinal. Un nombre important d'évaluations médico-économiques pour ce vaccin ont été publiées depuis son introduction sur le marché [131,132,141–150,133,151–160,134,161–170,135,171,172,136–140]. Etant donné que certaines IIP (notamment les méningites) peuvent causer des séquelles à long terme importantes, l'analyse coût-utilité devrait être le type d'étude à privilégier en matière de vaccin antipneumococcique. Les études recensées par deux revues de littérature, montrent que le choix méthodologique est pourtant partagé entre l'étude coût-utilité et l'étude coût-efficacité. Ainsi, dans la revue de Beutels et al. (2007) [173], sur 15 études, 7 présentent des ACE, 3 des ACU et 5 présentent les deux ; dans la revue de Dirmesropian et al. (2015) [174], sur 10 études 6 sont des ACU, 3 sont des ACE et une étude seulement présente les deux.

Les évaluations médico-économiques qui concernent le vaccin conjugué PCV se distinguent, en outre, par le type de vaccin considéré selon sa formulation (PCV7, PCV10 ou PCV13) et la stratégie de référence. Un premier groupe d'études compare l'introduction d'une des trois formulations du vaccin à l'absence de vaccination : il s'agit par exemple d'études menées dans des pays à revenu élevé lors de la mise à disposition du premier vaccin PCV7 [134,135], ou dans des pays qui, n'ayant pas introduit le premier vaccin PCV, se sont intéressé à sa formulation à plus de valence [145,154,171]. Des évaluations *a posteriori* de l'introduction de la vaccination ont été également réalisées [153].
Lors de la mise sur le marché des vaccins à plus de 7 valences, un autre groupe d'études a comparé l'introduction de ces formulations à la vaccination du PCV7 afin de déterminer laquelle de ces deux formulations était plus efficace d'un point de vue médico-économique

[144,149,152,165,169,175]. Une de ces études a également évalué le meilleur schéma vaccinal entre le 3+1 et le schéma 2+1 [165].

Un autre groupe d'études compare le vaccin PCV13 au vaccin antipneumococcique PHiD-CV, un vaccin contenant 10 sérotypes et une protéine de conjugaison –protéine D– qui induit l'apparition d'anticorps dirigés contre Haemophilus influenzae –Hi– [142,176].

Enfin, un dernier groupe évalue l'impact d'un élargissement de la population cible du vaccin. Ces évaluations médico-économiques ont été très étudiées ces dernières années et concernent l'élargissement du programme de vaccination PCV13 aux personnes âgées, notamment les adultes de plus de 65 ans. Les recommandations pour ce groupe d'âge prévoient dans beaucoup de pays une immunisation par le vaccin polyosidique Pneumo23® ou Pneumovax23®. Même si son effet protecteur de court terme sur les individus a été confirmé et, pour cela, son introduction pour ce groupe d'âge a été évaluée coût-efficace par rapport à l'absence de vaccination, l'extension du vaccin PPV23 à tous les adultes à partir de 65 ans n'a pas eu un impact remarquable sur les incidences des IIP des personnes âgés de certains pays (c'est la cas en Angleterre et au Pays de Galles) [177]. En effet, ce vaccin non conjugué a l'avantage de couvrir un large spectre de sérotypes, toutefois il ne protège pas contre le portage de la bactérie et son immunogénicité est limitée dans le temps ; en conséquence, des rappels de vaccination tous les 5 ans sont recommandés. Pour les adultes de plus de 65 ans, des stratégies prévoyant l'association du vaccin polyosidique au vaccin conjugué (déjà adopté en France pour les adultes à haut risque non immunodéprimés) ont donc été étudiées et comparées à un programme de vaccination uniquement basé sur le vaccin conjugué PCV13 (couvrant contre moins de sérotypes, plus cher, mais plus efficace) ou le vaccin polyosidique Pneumovax23®. Avant que efficacité du vaccin PCV13 sur les adultes soit connue, une étude aux US avait été estimé le vaccin PCV13 plus efficace que le Pneumovax23®, à condition qu'il soit au moins aussi efficace que le PCV7 l'a été sur les enfants [172]. En 2014, les résultats d'un vaste essai clinique CAPITA (The Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults), mené au Pays-Bas dans le but précis d'évaluer l'efficacité de l'administration du vaccin PCV13 aux adultes de plus de 65 ans dans la prévention des pneumonies non invasive et des IIP, ont été publiées [178]. A partir des résultats de cet essai, certains travaux ont évalué le rapport coût-utilité ou coût-efficacité de l'introduction du PCV13 pour les adultes plus âgés (à partir de 50 ou 65 ans) par rapport à l'absence de vaccination ou en comparaison à la stratégie vaccinale en vigueur basée sur le vaccin PPV23. Mangen et al. [155] ont estimé la rentabilité au niveau sociétale de l'introduction du vaccin PCV13 au Pays-Bas pour différents groupes d'âge et pour des personnes à risque. En simulant différents scénarios d'immunité collective induite par la vaccination chez les enfants, l'effet du PCV13 sur les

différents groupes d'âge et sur les personnes à risque a été estimé toujours rentable en termes de QALY. Egalement basée sur les données de CAPITA, l'étude de Blommaert et al. [133], en Belgique, a évalué l'efficacité de la vaccination pour les adultes sains de plus de 50 ans, avec le vaccin PCV13 ou le vaccin Pneumovax23® ou avec une combinaison des deux. A partir de différents scenarios sur la durée de la protection vaccinale et l'évolution sérotypique, les auteurs concluent que le vaccin PCV13 seul pour les adultes serait moins coût-efficace comparé à la combinaison des deux vaccins ou au Pneumovax23® seul. A l'inverse, par rapport à l'absence de vaccination l'introduction du vaccin PCV13 a été estimée efficace au Royaume Uni par Jan Van Hoek et al. [179], même si les auteurs mettent en garde sur les effets indirects de la vaccination des enfants qui, en réduisant davantage les incidences des sérotypes vaccinaux, pourraient nettement réduire les bénéfices de l'introduction de ce vaccin chez les adultes. Une étude japonaise [180] précédente a estimé plus rentable de modifier la politique de vaccination des adultes de plus de 65 ans en associant le Pneumo23® à une dose de PCV13. Plus récemment, une autre étude menée en Belgique [181] a conduit à des résultats nettement en faveur du vaccin polysaccaride, en comparaison du vaccin conjugué PCV13 (principalement en raison de son coût beaucoup plus élevé) ou avec une combinaison des deux. Cette dernière comparaison a montré qu'en termes de réduction des IIP la combinaison des deux vaccins était plus efficace, mais que d'un point de vue coût-efficacité, elle était moins performante. En Australie, le vaccin PCV13 a été estimé plus coût-efficace par rapport au PPV23, mais, si comparée à l'absence de vaccination, son introduction pour les adultes de plus de 65 ans n'a pas été considérée efficace en terme d'utilisation des ressources de soins de santé par rapport aux coûts [143]. Enfin, une étude au Pays-Bas [170] a comparé plusieurs stratégies de vaccination pour les enfants (PCV10 *vs* PCV13) et les adultes de 60, 65 et 70 ans (Pneumovax23® *vs* PCV13) afin d'estimer la meilleure configuration possible. La politique de vaccination optimale identifiée combine le PCV13 pour les enfants et le Pneumovax23® pour les adultes de 60, avec une dose de rappel à 65 et 70 ans.

1.6. Objectifs de la thèse

L'objectif général de la thèse est d'évaluer l'impact des politiques vaccinales sur les IIP en France, en étudiant principalement les évolutions temporelles et géographiques des infections invasives les plus graves : les méningites à pneumocoque (MP). Ce travail s'intéresse tout particulièrement aux MP en raison de leur gravité, qui en a fait la cible première du programme de vaccination mis en place.

Un premier travail a étudié les dynamiques temporelles des MP sur la période 2001-2014 dans le but d'identifier l'impact de l'introduction du PCV7 et du PCV13 sur les évolutions temporelles des MP. Des techniques statistiques de modélisations adaptées aux séries temporelles ont été utilisées. Ces techniques permettent de prendre en compte la dépendance temporelle des observations inhérente à ce type de données, sans quoi les estimations de la variance des paramètres et par-delà, les inférences statistiques qui en découlent seraient biaisées. Par ailleurs, l'estimation d'un modèle a permis de prendre en compte des facteurs influençant comme les syndromes grippaux.

Dans un second temps, sur la période 2001-2016, la composante géographique a été prise en compte afin d'étudier, plus particulièrement, le rôle du taux de couverture vaccinale dans la variabilité des MP annuelles entre les départements. Les taux de couvertures par département ont été estimés à partir des données des remboursements des doses vaccinales issues de l'Assurance maladie. Un modèle de poisson mixte a été développé. Les taux de couverture vaccinale par département étant en augmentation, un effet incrémental de ces derniers a été pris en compte. Par ailleurs, des facteurs susceptibles d'intervenir dans la variabilité des MP ont été introduit dans le modèle permettant ainsi de tester leurs effets : notamment la consommation d'antibiotiques, des facteurs météorologiques, l'incidence des syndromes grippaux et un indicateur résumant les caractéristiques géographiques et démographiques principale du département (urbain, rural, montagneux, côtier). Les estimations des paramètres du modèle ont été réalisées dans un cadre d'inférence bayésienne.

Enfin, une modélisation dynamique a été proposée afin de prédire l'impact de différentes stratégies de vaccination pour les adultes à partir de 65 ans et ainsi évaluer leur rapport coût-utilité. L'objectif de cette dernière partie est de présenter une modélisation dynamique, non encore été exploitée dans cette thématique, qui permet de prendre en compte des aspects fondamentaux de la transmission et de l'infection du pneumocoque qui ne sont pas intégrés dans les méthodes classiques de modélisation statique considérées dans la littérature.

2. Sources des données

2.1. Systèmes de surveillance des infections invasives à pneumocoque (IIP)

Le système de surveillance consacré aux IIP a pour objectifs de suivre leur évolution, d'analyser l'impact de la vaccination sur celle-ci et de surveiller l'évolution de la résistance du pneumocoque aux antibiotiques (définition de l'agence nationale de santé publique « Santé publique France ») [182]. En France, la surveillance des IIP repose principalement sur deux réseaux de laboratoires pubbliques et privés, basés sur les Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP) :

- le réseau Epibac, coordonné par Santé publique France ;
- le réseau du Centre National de Référence des pneumocoques (CNRP).

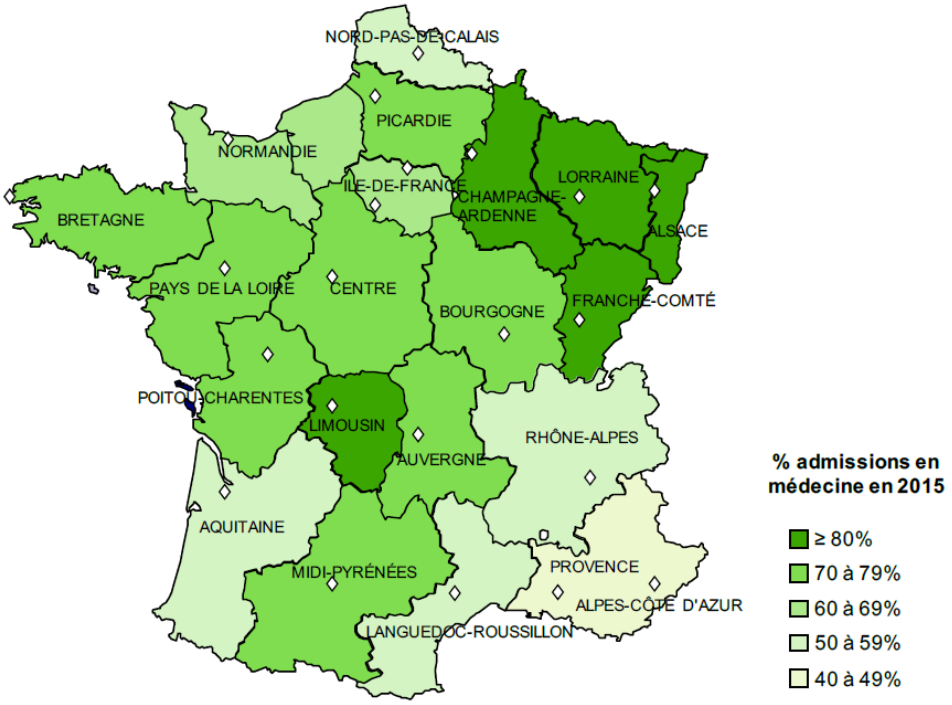
Les données sur les IIP considérées dans les travaux décrits dans les chapitres 3 & 4 sont issues du CNRP ; pour le chapitre 5, les données sont issues du réseau Epibac.

2.1.a. CNRP

Le CNRP est un laboratoire de référence (voire le paragraphe 1.2), qui a comme mission d'« *assurer l'expertise biologique, et de contribuer à la surveillance des infections à pneumocoques et de leur résistance aux antibiotiques.* » (Chartre du CNRP : J. O., Arrêté du 29 novembre 2004, modifié par l'Arrêté du 26 décembre 2011) [183]. Le CNRP recueille et analyse chaque année les souches de pneumocoque isolées d'hémoculture et de LCR (liquide céphalo-rachidien) à l'origine de bactériémies, de méningites et de pleuro-pneumopathies de l'enfant et de l'adulte ; les années impaires, le CNRP recueille et analyse également un échantillon (¼ après 2015, $^{1}/_{6}$ auparavant) des souches isolées d'otites moyennes aiguës (OMA) et celles isolées de prélèvements respiratoires au cours d'infections respiratoires (hors bactériémies) chez l'adulte (âgé plus de 15 ans). Ces souches sont transmises par les 22 Observatoires Régionaux du Pneumocoque (ORP), qui centralisent les envois d'un réseau des laboratoires publics et privés répartis sur toute la France métropolitaine hormis la Corse ; en 2016 les ORP comptabilisaient 253 laboratoires publics et 70 laboratoires privés, pour un total de 323 laboratoires répartis dans chaque région de métropole desservant près de 400 établissements de santé (dont 25% sont des Centres Hospitaliers Universitaires -CHU-) et couvrant 67% des admissions en médecine en France métropolitaine, avec une certaine variabilité entre les régions (cf. *Figure 2.5*) [183]. Un certain

nombre de souches de pneumocoque isolées de cas de méningite est également adressé par des correspondants ne participant habituellement pas au réseau des ORP.

Figure 2.5. Réseau des Observatoires Régionaux du Pneumocoque : couverture par région en France métropolitaine.



Source : CNRP, Rapport d'activité 2017 [183]

Pour chaque cas, l'âge, le département, la date de l'infection, le sérotype et la sensibilité de la souche aux bêta-lactamines (pénicilline, amoxicilline, céfotaxime), aux macrolides (érythromycine, télithromycine), aux fluoroquinolones et à quelques autres antibiotiques (ciprofloxacine, tétracycline, cotrimoxazole, kanamycine et chloramphénicol) sont renseignés. Selon l'antibiotique considéré, la résistance d'une souche est établie par l'étude de l'antibiogramme[1] ou par sa Concentration Minimale Inhibitrice (CMI), ou les deux. La sensibilité du pneumocoque à la pénicilline est définie selon les seuils suivant :

- Si la CMI ≤ 0.064 mg/l, alors la souche est considérée comme un Pneumocoque Sensible à la Pénicilline (PSP)
- Si la CMI > 0.064 mg/l, alors la souche est considérée comme un Pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP)

[1] Technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques.

Les souches isolées sont non redondantes ; pour un malade donné, un deuxième isolat de pneumocoque est pris en compte si le délai entre les deux prélèvements est supérieur à 30 jours [183].

La surveillance des Méningites à Pneumocoque

Le CNRP collabore avec le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie (SFP) et l'Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val de Marne (ACTIV) pour la poursuite du recueil prospectif mis en place depuis 2001 concernant les méningites bactérienne pédiatriques ; l'Observatoire des méningites bactériennes de l'enfant [27]. Près de 250 services de pédiatrie répartis dans toute la France, associé à 168 services de microbiologie, y participent depuis 2001 en déclarant les cas documentés de méningite bactérienne chez les patients âgés de 0 à 18 ans. Pour chaque cas déclaré, un questionnaire rempli par le pédiatre « référent » fourni un ensemble d'informations cliniques et thérapeutiques [27] ; ces informations sont complétées des données microbiologiques transmises par le CNRP. Cette cohorte contribue à la surveillance de l'évolution épidémiologique des méningites liées aux principales bactéries impliquées (outre que le pneumocoque, le méningocoque, le streptocoque du groupe A et B, *Escheria coli*, *Haemophilus influenzae b*, Listeria, bacille de Koch…) [57,184] ; en outre, elle a le mérite de fournir à la fois des données microbiologiques et cliniques, ainsi que des données anamnestiques (le statut vaccinal notamment) et évolutives[2], ce qui permet d'étudier des facteurs de risque et des séquelles associées à cette infection grave [185,186]. Le CNRP figure, en outre, parmi les 8 CNR participant à COMBAT, une cohorte nationale observationnelle prospective (et exhaustive dans les centres participant) sur les méningites bactériennes de l'adulte [183]. Tous les laboratoires (et les ORP respectifs) participant à ces deux cohortes sont donc invités à envoyer au CNRP les souches isolées des cas de MP déclarés à ACTIV pour que le lien entre les données cliniques et microbiologiques puisse être fait ; entre 2001 et 2007, environs de 70 % des cas de MP déclarés à l'Observatoire de méningites bactériennes de l'enfant ont pu être associées à des souches envoyés au CNRP [27].

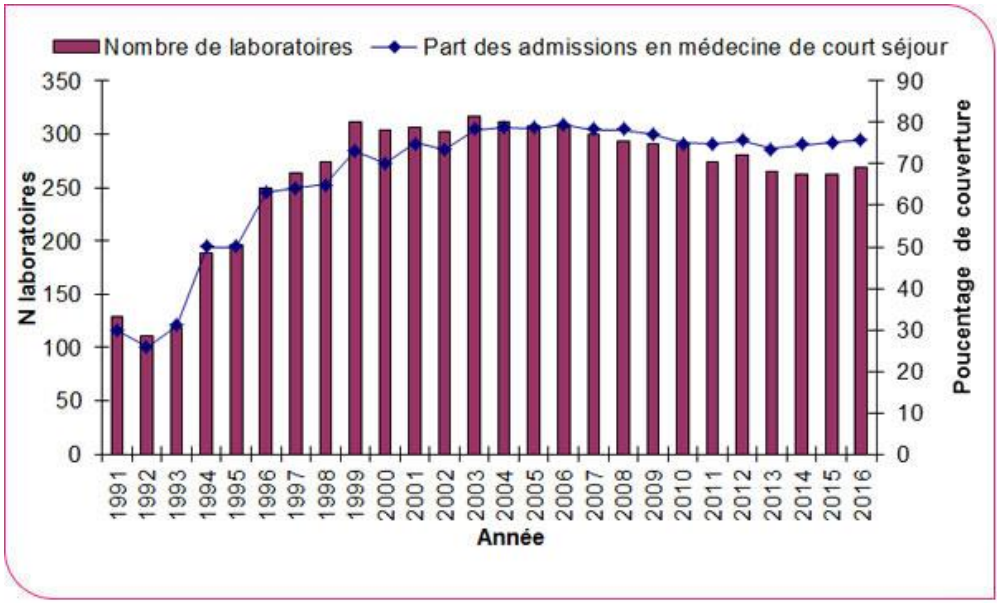
[2] Evaluation de l'état neurologique et de la qualité de vie du patient suite à la méningite.

2.1.b. Réseau EPIBAC

En France, les incidences des IIP (bactériémies isolés + méningites) sont estimées à partir des données du réseau Epibac. Ce réseau de surveillance, crée en 1987 à l'initiative du Laboratoire National de la Santé (LNS), a comme but de surveiller les principales infections invasives bactériennes d'origine communautaire, dont celles dues à *Streptococcus Pneumoniae*. Coordonné par l'InVS depuis 1999 (devenu Santé publique France en 2016), le réseau rassemble plus de 300 laboratoires de microbiologie sur la base du volontariat ; ces laboratoires sont repartis dans toute la France métropolitaine et, depuis 2010, aussi les départements et régions d'outre-mer. Chaque mois, les laboratoires adressent à Santé publique France les données recueillies concernant toutes les bactéries isolées dans le sang ou le LCR. Pour chaque isolement, sont recueillis : le site et la date de prélèvement, la méthode de détection de la souche, l'âge et le sexe du patient, le sérogroupe si approprié, le nom et l'adresse du laboratoire de microbiologie.

Font partie du réseau uniquement les laboratoires associés à des établissements disposant d'un service de médicine. La couverture des services hospitaliers ayant transmis des données au réseau pendant 12 mois est calculée chaque année en comparant leur nombre d'admissions en médecine de court séjour au nombre total d'admissions en médecine de court séjour au niveau national [187].

Figure 2.6. Evolution du nombre de laboratoires participant 12 mois et de la couverture du réseau Epibac de 1991 à 2016, France métropolitaine

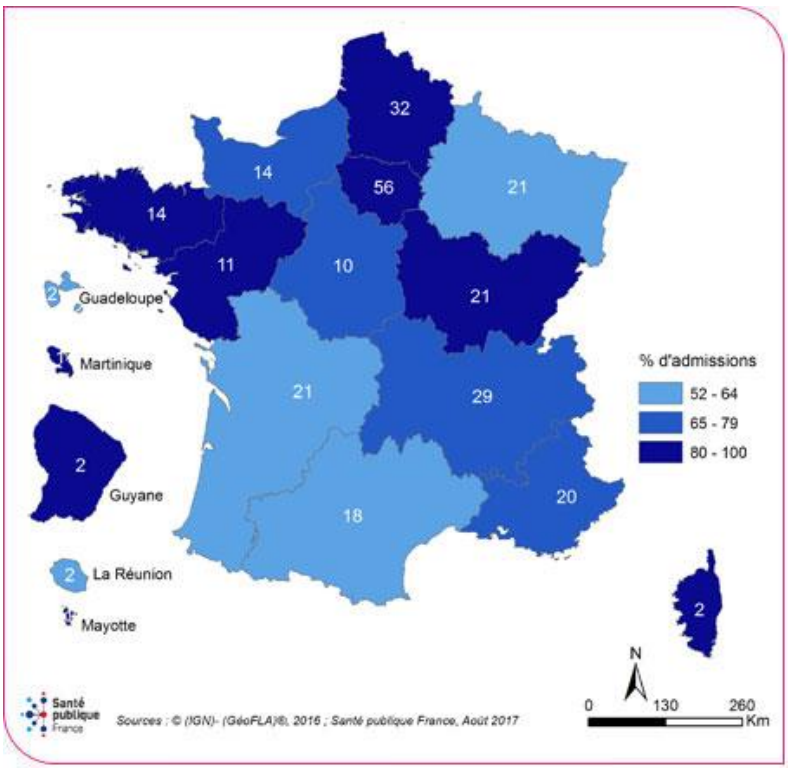


Source : Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes n°6, novembre 2017 [188]

Le réseau Epibac montre une couverture stable au-dessus de 70% depuis le début des années 2000 (cf. *Figure 2.6*) ; en 2016, il couvrait 75,6 % des admissions en médecine des établissements

hospitaliers en métropole susceptibles de prendre en charge les infections étudiées (cf. *Figure 2.7*) [188].

Figure 2.7. Distribution géographique du réseau Epibac en 2016 (nombre de laboratoires par région) et de son taux de couverture (part des admissions en médecine de court séjour de la région) en France.



Source : Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes n°6, novembre 2017 [188]

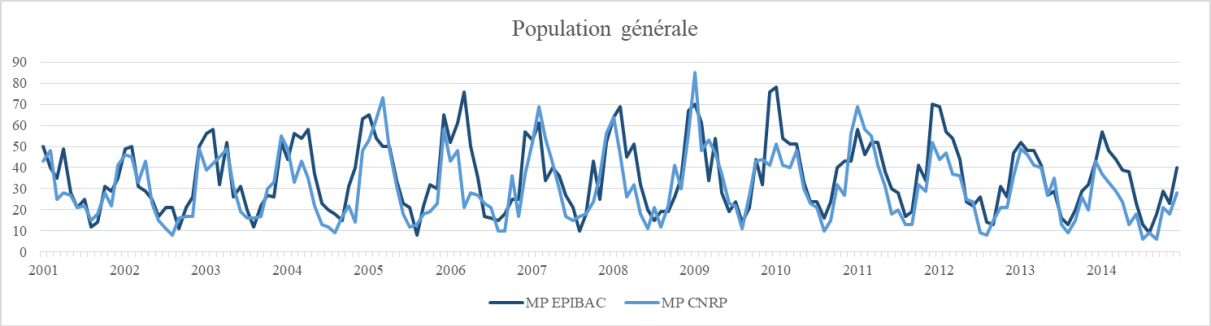
La sous notification des cas par les laboratoires participants au réseau en France métropolitaine a été estimée entre 26% et 6% selon les années et les bactéries étudiées [187]. Une sous-notification moyenne de 20% a été retenue jusqu'en 2009–2010, de 18% pour 2011 et 2012 et de 22% à partir de 2013.

Toutes les estimations des nombres de cas produites à partir des données d'Epibac depuis 1991 sont corrigées par le taux de couverture du réseau ; en plus, à partir de 2010, les nombres des cas sont également présentés après application d'une correction tenant compte de la sous-notification des laboratoires participants pour chaque année. A partir des nombres de cas estimés, l'incidence globale et par classes d'âge est calculée pour 100 000 habitants pour la France Métropolitaine et les départements et régions d'outre-mer, sur la base des données populationnelles de l'Insee.

2.1.c. Stabilité temporelle du recueil des données issues du CNRP

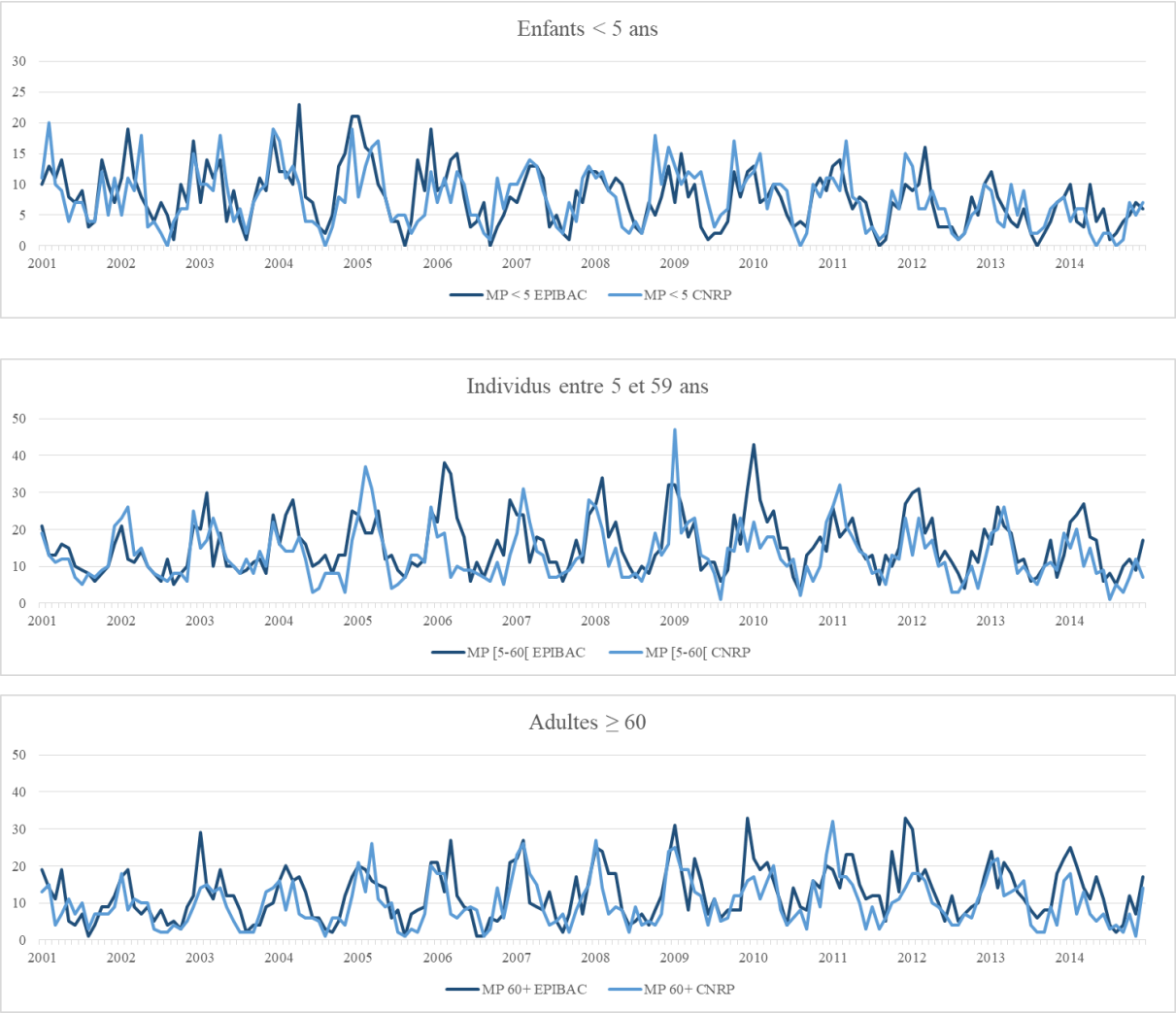
Comme vu dans les paragraphes précédents, la représentativité des données du CNRP et du réseau Epibac n'est pas exhaustive ; il s'agit de deux systèmes de surveillance passifs basés sur le volontariat des laboratoires, ce qui conduit *a priori* à une sous-estimation du nombre de cas. Cependant, si la couverture du CNRP a varié entre 62% pendant les années 2003–2005 et 81% en 2007 [183], le réseau Epibac a montré une couverture stable depuis le début des années 2000. En raison de la gravité de l'infection et de la mise en place d'un système de surveillance auxiliaire tel que l'Observatoire de méningites bactérienne, l'envoi des souches au CNRP de la part des laboratoires est, toutefois, supposé être plus systématiques lorsqu'il s'agit de souches isolées à partir de cas de méningites. Pour vérifier cette hypothèse et s'assurer de la stabilité du biais de recrutement des données de MP dans le temps, les nombres mensuels de cas de MP obtenu à partir des données du CNRP ont été comparés aux mêmes nombres estimés (non corrigés) à partir des déclarations du réseau Epibac sur la période de 2001 à 2014.

Figure 2.8. Nombre de méningites à pneumocoque dans la population générale en fonction de la source (2001-2014)



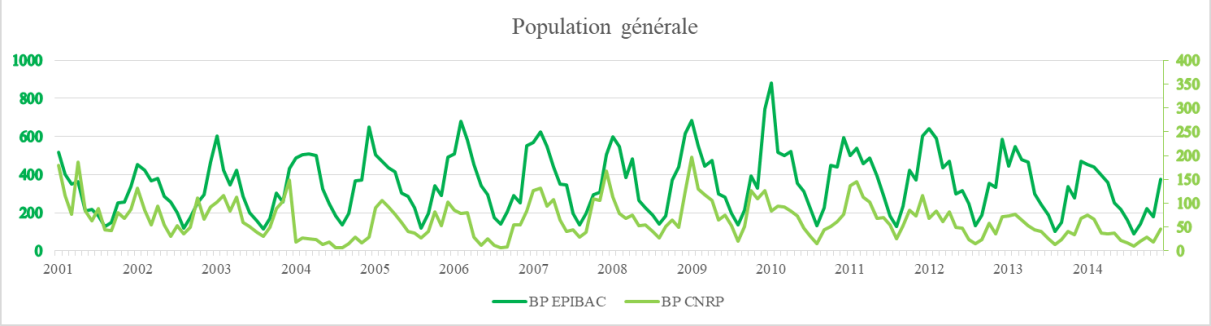
La comparaison des deux séries a été observée pour la population générale (cf. *Figure 2.8*) ainsi que pour les classes d'âge des enfants de moins de 5 ans, les individus entre 5 et 59 ans, et les adultes âgés de 60 ans et plus (cf. *Figure 2.9*) ; les graphiques montrent une bonne concordance entre les séries, en accord avec une stabilité temporelle de la représentativité des données de MP issues du CNRP .

Figure 2.9. Nombre de méningites à pneumocoque par classe d'âge en fonction de la source (2001-2014)



A titre de comparaison, les séries pour les cas de bactériémies sur la même période et pour les mêmes classes d'âge ont été confrontées. Cette fois, les séries mensuelles ne sont pas concordantes, car elles montrent des différences importantes. La stabilité temporelle n'étant pas vérifiée, l'évolution de ces données ne peut pas être étudiée (cf. *Figure 2.10*).

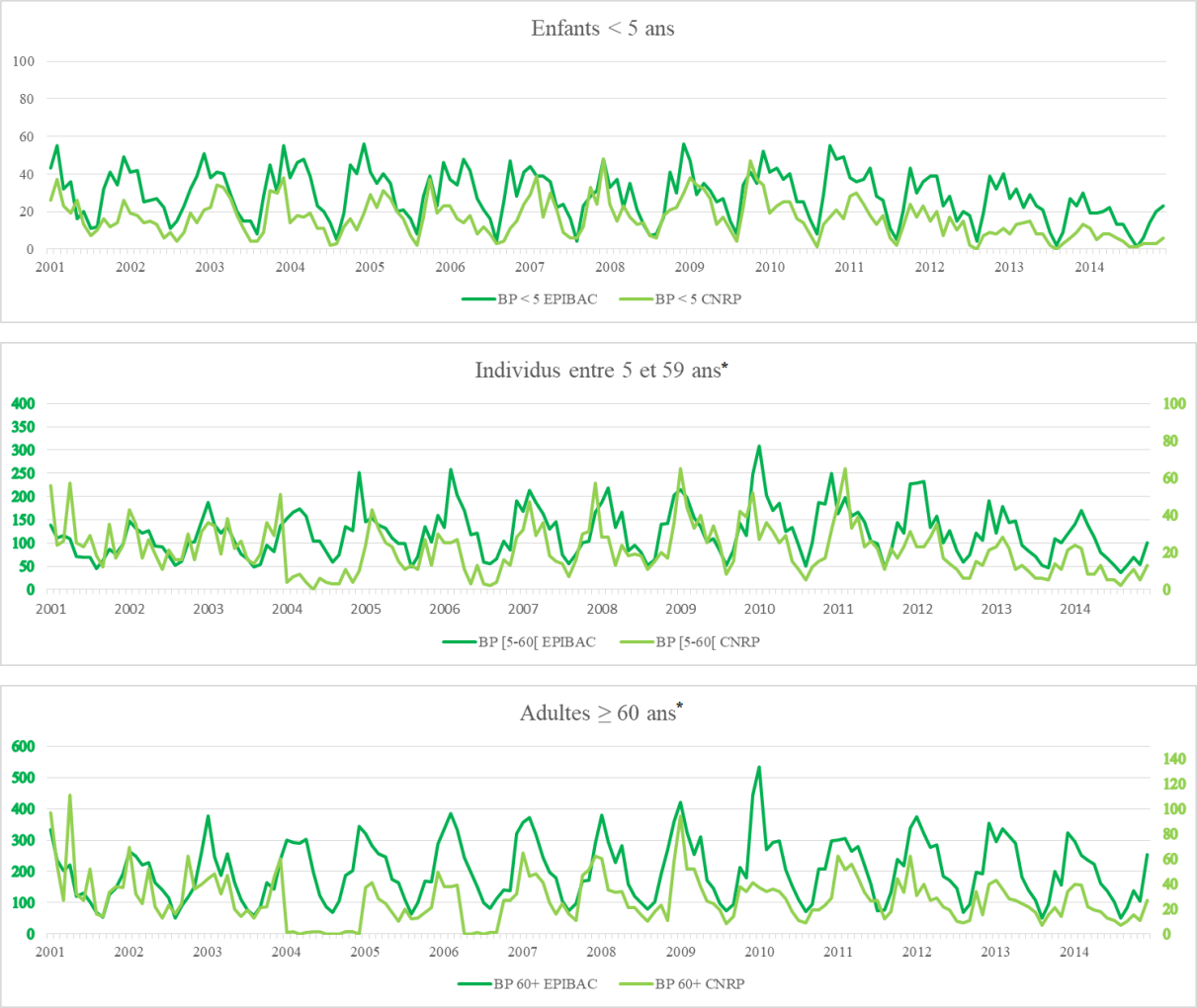
Figure 2.10. Nombre de bactériémies à pneumocoque dans la population générale en fonction de la source (2001-2014)



Axe gauche : Série Epibac. Axe droite : Série CNRP

Si, pour les enfants de moins de 5 ans, la divergence entre les séries est moins marquée (sans pour autant montrer une stabilité temporelle du recueil du CNRP) (cf. *Figure 2.11*), pour les autres classe d'âge l'absence de concordance est remarquable et elle est caractérisée par des irrégularités dans la série du CNRP, comme le creux (absence de cas rapportés) qui peut être observé entre l'année 2004 et l'année 2005 (fr. *Figure 2.11*).

Figure 2.11. Nombre de bactériémies à pneumocoque par classe d'âge en fonction de la source (2001-2014)



**Axe gauche : Série Epibac. Axe droite : Série CNRP*

Puisque la stabilité du recueil du CNRP pour les méningites a été considérée satisfaisante et que ces données ont l'avantage de renseigner le sérotype à l'origine de chaque cas, elles ont été utilisées dans les travaux présentés au Chapitre 3 et 4, qui portent sur les méningites et qui exploitent l'information sur la classe sérotypique. L'étude présentée au du Chapitre 5, nécessitant des données élargies aux autres infections causées par le pneumocoque, a utilisé les données du réseau

Epibac sur les IIP (méningites + bactériémies). Le nombre des IIP par groupe de sérotypes a été estimé en appliquant à ces données les proportions de chaque groupe de sérotypes calculées dans les données du CNRP.

2.2. Données de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

Le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM, devenu Système National des Données de Santé –SNDS–) est une base de données nationale développée progressivement depuis 1999 qui assemble toutes les données de remboursement issues des différents régimes d'assurance maladie obligatoire [189]. Le SNIIRAM contient essentiellement les données individuelles qui servent à la facturation et au remboursement de la consommation de soins ambulatoires (DCIR : données de consommation inter-régimes) et les données hospitalières publiques et privées, recueillies dans le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Il contient également des données relatives à l'ouverture de droits spécifiques pour les remboursements de soins. Pour chaque régime d'Assurance Maladie, les informations sont renseignées au niveau local à partir de la carte vitale, des feuilles de soins, des factures des établissements privés et des actes et consultations externes facturés par les hôpitaux publics. A ce stade, les données sont inévitablement associées au nom du bénéficiaire du remboursement ; après application d'un algorithme qui pseudonymise le numéro identifiant des individus (une information qui est devenue disponible uniquement depuis 2006), les données sont ensuite centralisées. Elles sont saisies ou enregistrées suivant différents référentiels spécifiques : les répertoires nationaux d'identification des professionnels de santé et des établissements sanitaires et médico-sociaux, la Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes – 10ème révision – (CIM-10), la Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP), la Classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments (ATC), la Classification commune des actes médicaux (CCAM), la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et la Liste des produits et prestations (LPP). Pour chaque consommation de soin, le SNIIRAM contient donc les informations concernant la structure et le professionnel de santé fournissant la prestation médicale ainsi que les caractéristiques sociodémographiques du bénéficiaire du remboursement ; celles-ci incluent le sexe, l'âge, le rang de naissance (pour les grossesses multiples), le code géographique de la commune de résidence et d'affiliation.

Les données du SNIIRAM ont été utilisées dans l'analyse présentée dans le Chapitre 4 pour estimer des taux de couverture vaccinale du vaccin Prevenar® et obtenir une mesure de l'exposition aux antibiotiques pour chaque année de 2001 à 2016 et pour chaque département en France métropolitaine. Sur la période d'étude, seules les données issues des deux régimes d'affiliations principaux (la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés –CNAMTS– et le Régime Social des Indépendants –RSI–) étaient disponibles au sein de l'unité. Ces deux caisses couvrent près de 85% de la population française et ce pourcentage peut être considéré stable sur la période étudiée [48,189].

Les taux annuels de couverture vaccinale pour le vaccin PCV7 et PCV13 ont été estimés pour chaque département à partir du nombre de doses de vaccin remboursés. La procédure et les calculs pour obtenir ces taux ont été détaillés dans le paragraphe 4.2.b.

Les remboursements individuels de prescriptions d'antibiotiques ont été utilisés pour obtenir une mesure de l'exposition aux antibiotiques. Les classes thérapeutiques considérées, sélectionnées à l'aide de la classification ATC, ont été les β-lactamines (J01C et J01D) et macrolides (J01F), principaux antibiotiques prescrits lors d'infections respiratoires.

2.3. Syndromes Grippaux

Les données des syndromes grippaux utilisées dans le Chapitre 3 proviennent du réseau Sentinelles (http://www.sentiweb.fr), un réseau développé sous la tutelle conjointe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et de Sorbonne Université (UPMC) [190]. Au premier janvier 2018, ce réseau comptait 1430 médecins généralistes libéraux et 116 pédiatres libéraux répartis sur le territoire métropolitain français (ce qui représente, respectivement, 2,1% de l'ensemble des médecins généralistes libéraux et 4,3 % des pédiatres libéraux en France métropolitaine). Ces praticiens participent au réseau sur une base volontaire. Le réseau Sentinelles permet d'avoir une surveillance continue de 10 indicateurs de santé, dont les syndromes grippaux. Dans le cadre de cette surveillance, débutée en 1984, un syndrome grippal est défini comme une fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgies et de signes respiratoires [191]. Les données de ce réseau sont considérées comme représentatives et stables à l'échelle nationale. A partir des données recueillies auprès des médecins généralistes participant au réseau, des incidences hebdomadaires au niveau des régions administratives sont estimées. Ensuite, des incidences hebdomadaires au niveau de la France métropolitaine sont estimées à partir des incidences régionales. Même si plusieurs virus, dont celui de la grippe, peuvent provoquer des

syndromes grippaux, cet indicateur, seul disponible en continu sur l'ensemble de la période d'étude, a été utilisé comme proxy des cas de grippe. Des indicateurs mensuels métropolitains ont été construits à partir des cas hebdomadaires par région.

2.4. Données INSEE

L'ensemble des données de population nécessaires pour construire les indicateurs de santé pour les travaux réalisés dans cette thèse proviennent des données du recensement de la population de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE : www.insee.fr).

2.5. Données météorologiques

Les données météorologiques de température moyenne annuelle en dégrées Celsius (°C), du cumul journalier moyen des hauteurs de précipitations en millimètres (mm) et du nombre journalier moyen des heures d'insolation proviennent de la base des données régionales et départementales sur l'environnement, l'énergie, le transport, le logement et la construction (EIDER : http://www.stats.environnement.developpement-durable.gouv.fr/Eider/).

3. Analyse temporelle de l'évolution du nombre des méningites à Pneumocoque en France entre 2001 et 2014

3.1. Introduction

3.1.a. Rappels du contexte épidémiologique

En 2002, comparée aux pays de l'union européenne, la France était un des pays où la population consommait le plus d'antibiotiques et où les taux de résistance du pneumocoque aux bêta-lactamines étaient les plus élevés [41,45]. Un plan national pour promouvoir un bon usage des antibiotiques a été mis en place en 2002, incluant une campagne de communication portée par l'Assurance maladie. Cette campagne a conduit à une réduction de 25% de la consommation d'antibiotiques en 5 ans [48]. En parallèle, le vaccin conjugué Prevenar® (PCV) 7-valent (PCV7, incluant les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, qui avait déjà été introduit aux US en 2000) a été introduit et recommandé en France en Janvier 2003. En 2002, au moment des délibérations du Comité Technique des Vaccinations (CTV) [192] les 7 sérotypes inclus dans le PCV7 représentaient 68% des sérotypes des souches isolées d'infections invasives à pneumocoque (IIP) déclarées au Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) chez les enfants de moins de 3 ans et étaient principalement des Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP). La mise en place de la vaccination par le vaccin PCV7 a conduit en France à une baisse significative des IIP dues aux sérotypes vaccinaux, mais le « remplacement sérotypique » a conduit à une augmentation des IIP dues aux sérotypes non vaccinaux, notamment le 19A [56]. De plus, la réduction de l'exposition aux antibiotiques pourrait avoir interféré avec la politique vaccinale mise en place en favorisant la diffusion des souches nonvaccinales sensibles à la pénicilline en raison, entre outre, de leur plus grande transmissibilité et invasivité supposée (e.g., 7F et 3) [67]. L'augmentation importante des certains sérotypes non vaccinaux (résistants comme le 19A, mais surtout sensibles à la pénicilline comme le 7F et le 3) a conduit à une augmentation générale du nombre de méningites à pneumocoque (MP) [67]. Dans des pays voisins ayant introduit le PCV7, la vaccination a eu des effets différents selon le pays et les classes d'âge : en Allemagne, Suisse, Angleterre et Pays de Galles, une réduction importante des IIP a été observée [61,73,107], alors qu'en Espagne la baisse des sérotypes vaccinaux a été atténuée par une augmentation des sérotypes nonPCV7 [95]. Néanmoins, une homogénéité des sérotypes dominants ou émergeants a été observée : le 19A, le 7F et le 3 étant les nouveaux sérotypes nonPCV7

prédominants [61,73,94,193]. Aux Etats Unis, l'incidence des IIP sur l'ensemble de la population a baissé au cours des 3 années suivant l'introduction du PCV7, puis s'est stabilisé [97,99]. Toutefois, l'incidence des MP a augmenté chez les adultes, pour qui l'augmentation des MP dues aux sérotypes nonPCV7 a été supérieure à la diminution des cas dus aux sérotypes vaccinaux [99]. En France, en Juin 2010, le Haut Conseil de Santé Publique a recommandé le remplacement du PCV7 par le PCV13, comprenant 6 sérotypes supplémentaires : 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A. Dans les autres pays ayant introduit ce vaccin, les MP dues aux sérotypes vaccinaux et, pour la plupart des pays, les incidences des MP totales ont diminué mais le remplacement sérotypique qui a suivi s'est caractérisé par l'émergence d'une multitude de sérotypes non vaccinaux (nonPCV13), variables d'un pays à l'autre mais moins invasifs que ceux dominants lors de la période postPCV7 [104,106,108–112].

En outre, un nouveau vaccin conjugué avec deux valences additionnelles (PCV15, comprenant les sérotypes 22F et 33F en plus des sérotypes inclus dans le PCV13) est en phase d'évaluation depuis 2010 [194–198] ; bien qu'il ait montré des résultats précliniques intéressants, sa production est plus complexe et plus couteuse que les formulations précédentes.

3.1.b. Objectif de l'analyse

Afin d'étudier l'impact de la politique vaccinale sur les MP, l'évolution du nombre mensuel de MP en France entre 2001 et 2014 a été étudiée au travers des techniques d'analyse propres aux séries temporelles. La différence dans le nombre de MP par rapport à la période pré-vaccinale a été estimée pour chaque année suivante l'introduction des deux vaccins conjugués PCV7 et PCV13. En raison du lien décrit dans la littérature entre les infections virales et les IIP (expliqué par l'augmentation de la transmission du pneumocoque et de sa pathogénicité en période d'épidémie virale) [33,35], la série du nombre mensuel de cas grippaux a été également prise en compte dans les modèles. L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des méningites, par classes sérotypiques définies par rapport à la composition des deux vaccins (PCV7, Delta6, non vaccinaux), dans la population générale et dans les deux classes d'âge les plus à risque (enfants < 5 ans et adultes >65 ans).

De plus, afin d'étudier l'évolution de la distribution sérotypique, les nombres et les pourcentages des sérotypes des souches isolées pour des périodes de deux ans ont été analysée dans la population générale et dans les deux classes d'âge déjà mentionnées.

3.2. Construction des indicateurs

A partir de différentes sources de données décrites dans le paragraphe 2.1, des séries mensuelles et annuelles caractérisant nos indicateurs de santé ont été construites sur la période d'étude (2001–2014).

3.2.a. Méningites à Pneumocoque

Les informations disponibles dans les bases du CNRP ont permis de construire plusieurs catégories d'indicateurs temporels du nombre mensuel de MP. Tout d'abord, la série du nombre totale de MP (tous sérotypes confondus) dans la population générale. Ensuite, la notification du sérotype à l'origine de chaque MP a permis de classer les cas selon des groupes sérotypiques définis d'après la composition des deux vaccins :

- PCV7 : les cas dus aux sérotypes inclus dans le vaccin PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F)
- Delta6 : les cas dus aux six sérotypes ajoutés aux sérotypes du PCV7 pour obtenir le vaccin PCV13 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A)
- Non vaccinaux : les sérotypes non inclus dans les vaccins PCV7 et PCV13.

Ces mêmes indicateurs ont été construits pour les deux classes d'âge les plus à risque : les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 64 ans. S'agissant d'une population hétérogène à moindre risque, les individus entre 15 et 65 n'ont pas été étudiés.

3.2.b. Les infections virales

Les syndromes grippaux issus du réseau Sentinelles (INSERM, UPMC : http://www.sentiweb.fr) ont été utilisé comme *proxy* des infections virales. A partir de l'information des cas hebdomadaires par région disponibles en ligne, la région Corse a été retirée et l'indicateur du nombre mensuel de cas de grippe en France Métropolitaine a été calculé.

3.3. Analyse Statistique

3.3.a. Principes théoriques de la modélisation des séries temporelles

Toutes suites d'observations (ici, le nombre des cas de MP) indexées par le temps (ici, le mois) constituent une série temporelle et, en tant que telle, son analyse requiert des méthodes statistiques spécifiques. En effet, les méthodes « classiques » supposent un échantillon de données indépendantes ; dans le cadre des séries temporelles, cette hypothèse ne peut être vérifiée car les observations sont chronologiquement consécutives et une valeur au temps *t* peut être liée à ses valeurs passées. Les méthodes développées pour l'analyse de séries temporelles permettent de prendre en compte l'autocorrélation présente entre les observations.

Dans notre cadre d'application, la méthode de Box & Jenkins, qui étudie les séries temporelles à travers de modèles linéaires *stationnaires*, est tout à fait adaptée [199,200]. L'hypothèse de stationnarité de la série doit être vérifiée ; en effet, cette condition est à la base de la dynamique de répétitions d'une observation d'un temps à un autre qui rend possible une démarche inférentielle.

Etape de stationnarisation

Soit Y_t la série chronologique à étudier, constituée d'une succession de valeurs de la variable Y au cours du temps *t* (avec *t* allant de 1 à n). Cette série est stationnaire[3] si son espérance $E(Y_t)$ est constante et ses autocovariances $Cov(Y_t\,, Y_{t+k})$ sont invariantes par translation dans le temps et dépendent uniquement du décalage *k*, quel que soit *t*.

$$\begin{array}{l} \forall\, t : \\ \text{Pour } k \in Z : \end{array} \quad \begin{cases} E(Y_t) = \mu \\ Cov(Y_t\,, Y_{t+k}) = \gamma(k) \end{cases} \tag{3.1}$$

Si l'autocovariance $Cov(Y_t\,, Y_{t+k})$ est constante au cours du temps, c'est aussi le cas pour la variance puisqu'elle correspond à l'autocovariance de retard nul :

$$Var(Y_t) = \gamma(0) \tag{3.2}$$

[3] La stationnarité décrite est la stationnarité au *sens faible*, différente de la stationnarité au *sens fort* qui prévoit que la série chronologique soit stationnaire pour toutes les caractéristiques de la variable considérée (et pas uniquement pour la moyenne et l'autocovariance), en particulier sa distribution. La stationnarité au sens fort est en pratique non vérifiée. Sous l'hypothèse gaussienne, la stationnarité au sens faible implique la stationnarité au sens fort.

La valeur des autocovariances étant fonction de l'unité de la variable d'intérêt Y_t, la fonction d'autocovariance est standardisée (c.à.d. divisée) par la variance $\gamma(0)$ pour pouvoir l'interpréter. On obtient ainsi la « fonction d'autocorrélation » (ACF : *AutoCorrelation Fonction*), qui mesure la corrélation entre Y_t et Y_{t+k} et peut être représentée sous la forme d'un autocorrélogramme, c'est-à-dire un représentant les valeurs des autocorrélations en fonction du décalage *k*. A côté de l'ACF, une autre fonction décrit la corrélation entre Y_t et Y_{t+k} après prise en compte des valeurs passées intermédiaires $Y_{t+1}, Y_{t+2} \dots Y_{t+k}$: la « fonction d'autocorrélation partielle » (PACF : *Partial AutoCorrelation Function*). L'autocorrélogramme partiel représente la fonction d'autocorrélation partielle en fonction du décalage *k*. Ces deux fonctions et la forme des autocorrélogrammes des ACF et PACF caractérisent les différents processus linéaires stationnaires qui seront décrit par la suite.

Les séries temporelles stationnaires sont rarement observées. Dans le cadre des modèles additifs, une série temporelle peut se caractériser par deux composantes, une déterministe et une stochastique :

$$Y_t = d_t + R_t \tag{3.3}$$

où d_t est une fonction déterministe qui dépend d'un nombre réduit de paramètres que l'on cherche à estimer et que l'on définit de telle sorte que la partie aléatoire résiduelle $Y_t - d_t = R_t$ soit stationnaire. La fonction déterministe la plus simple se décompose en deux éléments (tendance et saisonnalité), conduisant à l'écriture ci-dessous :

$$Y_t = \underbrace{m_t + s_t}_{d_t} + R_t \tag{3.4}$$

où :

- m_t correspond à une « tendance », c'est-à-dire à un changement du niveau moyen de la série au cours du temps, linéaire ou non ;
- s_t est une composante saisonnière, rendant compte d'un phénomène saisonnier, qu'en pratique on peut souvent modéliser sous la forme d'une fonction trigonométrique ;
- R_t correspond au processus stationnaire que l'on cherche à identifier.

La présence d'une tendance et/ou saisonnalité au sein d'une série peut être généralement identifiée visuellement en traçant le graphe de la série Y_t en fonction du temps *t*. En cas de présence d'une tendance et/ou d'une saisonnalité, et par-delà d'une non-stationnarité, il est nécessaire de transformer la série brute pour obtenir une série stationnaire à partir de laquelle un modèle pourra

être recherché. Différentes techniques permettant de retirer une tendance et/ou une saisonnalité ont été développées dans la littérature, par exemple la méthode de différenciation décrite par Box & Jenkins (1976) [199] ou le lissage exponentiel [201,202]. Il est aussi possible d'identifier et estimer les deux composantes m_t et s_t par des modèles paramétriques simples, et de retrancher ensuite leurs estimations à la série Y_t. Pour une tendance, une méthode simple consiste à estimer une régression linéaire ou polynomiale. Pour une saisonnalité, une méthode consiste à estimer une fonction trigonométrique de période *p*, de type :

$$s_t = a \times \cos\left(\frac{2\pi t}{p}\right) + b \times \sin\left(\frac{2\pi t}{p}\right) \tag{3.5}$$

La série R_t ($R_t = Y_t - m_t - s_t$) est alors stationnaire et c'est le modèle statistique de cette série que l'on cherche à identifier.

Etape d'identification

Une fois retirées la tendance et/ou la saisonnalité de la série principale Y_t, on cherche à identifier le modèle linéaire qui génère la série « résiduelle » (R_t) parmi les processus linéaires stationnaires présentés ci-dessous ou une combinaison de ces derniers.
Si la série résiduelle est constituée d'une suite d'observations indépendantes (c.à.d. d'autocovariances nulles), et de variance constante, alors la série est un « bruit blanc ». Le bruit blanc est une suite de variables aléatoires non corrélées et de variance constante. Si son espérance est nulle, on parle de bruit blanc centré. Si la distribution de chaque valeur aléatoire est gaussienne, on parle de bruit blanc *Gaussien*. On le note en général : ε_t.

Si on s'intéresse à modéliser une série pour laquelle l'indépendance des observations n'est pas vérifiée, deux processus peuvent être envisagés : les processus « autorégressifs » AR (de *AutoRegressive process* en anglais), qui supposent que l'observation au temps *t* (Y_t) dépend des observations passées Y_{t-k}, ou les modèles de « moyenne mobile » MA (de *Moving Average process* en anglais) , qui reposent sur l'idée que l'observation au temps *t* est en relation avec les chocs (ou bruits aléatoires) passés.

Pour des raisons de simplicité et sans perte de généralité, les processus décrit ci-dessous sont centrés. Pour revenir à processus non centré, il suffit de remplacer Z_t par $Y_t - \mu$.

Soit ε_t un bruit blanc gaussien centré et $\phi_p \neq 0$, un processus « autorégressif » d'ordre p (noté AR(p)) est défini par :

$$Z_t = \phi_t Z_{t-1} + \phi_2 Z_{t-2} + \cdots + \phi_p Z_{t-p} + \varepsilon_t \tag{3.6}$$

L'équation des processus AR peut être reformulée à l'aide de « l'opérateur retard » B, un opérateur linéaire définit par : $\mathrm{B^k Z_t} = \mathrm{Z_{t-k}}$, l'équation (3.7) devient :

$$\begin{gathered} Z_t - \phi_t Z_{t-1} - \phi_2 Z_{t-2} - \cdots - \phi_p Z_{t-p} = \varepsilon_t \\ \left(1 - \phi_1 \mathrm{B} - \phi_2 \mathrm{B}^2 - \cdots - \phi_\mathrm{p} \mathrm{B}^\mathrm{p}\right) Z_t = \varepsilon_t \\ \phi(\mathrm{B}) Z_t = \varepsilon_t \end{gathered} \tag{3.7}$$

où $\phi(\mathrm{B}) = 1 - \phi_1 \mathrm{B} - \phi_2 \mathrm{B}^2 - \cdots - \phi_\mathrm{p} \mathrm{B}^\mathrm{p}$ est un polynôme en B.

On peut montrer que pour un processus autorégressif d'ordre p, l'ACF décroît à vitesse exponentielle et la PACF est nulle à partir du décalage p+1.

Soit ε_t un bruit blanc gaussien centré et $\theta_q \neq 0$, un processus « moyenne mobile » d'ordre q (noté MA(q)) s'écrit :

$$Z_t = \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} \ldots - \theta_q \varepsilon_{t-q} \tag{3.8}$$

Comme pour les processus AR(p), l'équation du processus MA(q) peut être récrite comme suit :

$$\begin{gathered} Z_t = (1 - \theta_1 \mathrm{B} - \theta_2 \mathrm{B}^2 - \cdots - \theta_\mathrm{q} \mathrm{B}^\mathrm{q}) \varepsilon_t \\ Z_t = \theta(\mathrm{B}) \varepsilon_t \end{gathered} \tag{3.9}$$

où $\theta(\mathrm{B}) = 1 - \theta_1 \mathrm{B} - \theta_2 \mathrm{B}^2 - \cdots - \theta_\mathrm{q} \mathrm{B}^\mathrm{q}$ est un polynôme en B.

Pour un processus moyenne mobile d'ordre q, l'ACF est nulle à partir du décalage q+1 et la PACF décroît à vitesse exponentielle.

Sous certaines conditions sur les paramètres $\{\phi_i\}$, les processus AR(p) sont stationnaires. Les processus AR(p) stationnaires seront toujours inversibles, c.à.d. qu'ils peuvent s'écrire comme une MA d'ordre infini (MA(∞)). Pour tout paramètre $\{\theta_i\}$, les processus MA(q) sont stationnaires car ils sont une combinaison linéaire d'un bruit blanc. En revanche, ils sont inversibles sous certaines conditions sur les paramètres $\{\theta_i\}$; dans ce cadre, ils peuvent s'écrire comme un processus AR(∞).

Processus ARMA et leurs généralisations

Les processus de type ARMA (*Autoregressive Moving Average process* en anglais) sont une combinaison des processus autorégressifs et moyenne mobile définis précédemment [199]. Soit ε_t un bruit blanc gaussien centré, $\phi_p \neq 0$ et $\theta_q \neq 0$, un processus ARMA(p,q) s'écrit :

$$\begin{gathered} Z_t = \phi_1 Z_{t-1} + \phi_2 Z_{t-2} \dots + \phi_p Z_{t-p} + \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \cdots - \theta_q \varepsilon_{t-q} \\ Z_t - \phi_1 Z_{t-1} - \phi_2 Z_{t-2} \dots - \phi_p Z_{t-p} = \varepsilon_t - \theta_1 \varepsilon_{t-1} - \theta_2 \varepsilon_{t-2} - \cdots - \theta_q \varepsilon_{t-q} \\ \phi(B) Z_t = \theta(B) \varepsilon_t \end{gathered} \tag{3.10}$$

L'intérêt des processus ARMA tient dans leur parcimonie. En effet, si un processus MA fini peut s'écrire comme un AR infini et vice-versa, tous processus linéaire stationnaire pourrait être représenté soit par un MA(∞) soit par un AR(∞). Le processus ARMA est plus parcimonieux que ces deux formulations car, pour un ajustement aux données de la même qualité, un ARMA nécessite moins de paramètres. En revanche, le choix des ordres est plus complexe que pour les processus AR ou MA ; en effet, les processus ARMA se caractérisent par un ACF et un PACF qui diminuent à vitesse exponentielle, ce qui ne donne donc aucune information sur l'ordre du processus (c.à.d. la valeur des paramètres p et q).

Les processus ARMA peuvent être généralisés par exemple pour étudier une association entre plusieurs séries (modèles à fonction de transfert : « ARMAX » (X pour eXogenous variable/input) ou régressions avec erreurs ARMA [199]) ou bien pour étudier l'impact d'une intervention (ARMA avec intervention [203]).

Dans le cadre des modèles à fonction de transfert, la fonction de transfert spécifie la forme du lien entre deux séries Y_t et X_t et le délai nécessaire pour que la série X_t agisse sur la série Y_t. La fonction de transfert la plus simple correspond à un lien linéaire sans délai et les modèles ARMAX qui en découlent sont équivalents à des modèles de régression avec erreurs ARMA : ces modèles permettent d'expliquer la série Y_t en fonction d'une autre série chronologique X_t et, à la différence de la régression classique, les erreurs ne sont pas indépendantes et elles sont modélisées par un processus ARMA. Les modèles de régression linéaire avec structure d'erreur ARMA s'écrivent :

$$\begin{gathered} Z_t = \beta X_t + \eta_t \\ \eta_t = \frac{\theta(B)}{\phi(B)} \varepsilon_t \end{gathered} \tag{3.11}$$

Dans le domaine de la santé publique, il peut être intéressant de s'intéresser à l'impact d'événements extérieurs, ponctuels ou durables, telle que la mise en place de politiques de santé publique (interventions), sur une série chronologique d'intérêt Y_t. Les modèles proposés pas Box et Tiao, appelés *modèles d'intervention* [200,203], permettent de quantifier et tester l'effet d'un évènement extérieur sur un processus ARMA. Ces modèles supposent que l'impact de l'intervention agisse uniquement sur le niveau moyen de la série et donc que le processus linéaire stationnaire qui génère la série ne soit pas modifié. Ainsi, le processus estimé sur la période précédant l'intervention est le même que si l'on considère l'ensemble de la série étudiée. Ces modèles permettent donc d'estimer si l'intervention a pu avoir un effet significatif sur la série en estimant un changement de niveau de Y_t. Toutefois si un lien peut être identifié, la causalité reste à démonter. Un argument en faveur d'un lien causal pourrait subsister si l'intervention n'engendre pas d'impact significatif sur une série contrôle. [204]. L'intervention peut être formalisée par une fonction déterministe, constituée de deux composantes :

L'*entrée*, qui représente la durée de l'intervention (elle peut être ponctuelle ou durable) et qui est formalisée par une variable indicatrice représentant l'intervention I_t :

Intervention durable à partir de T :

$$\begin{cases} I_t = 0 & \text{pour } \mathrm{t} < \mathrm{T} \\ I_t = 1 & \text{pour } \mathrm{t} \geq \mathrm{T} \end{cases}$$

Intervention ponctuelle sur l'intervalle $[\mathrm{T}_1 - T_2]$:

$$\begin{cases} I_t = 0 & \text{pour } T_1 < \mathrm{t} < T_2 \\ I_t = 1 & \text{pour } \mathrm{t} \in [\mathrm{T}_1 - T_2] \end{cases}$$

La *sortie* ou *réponse*, qui correspond au changement de niveau moyen et qui permet de quantifier l'impact de l'intervention. La réponse peut être immédiate ou décalée, à saut ou progressive. Selon le type de réponse, la fonction de l'intervention pourra avoir plusieurs formes mathématiques.
La forme de réponse la plus simple, celle d'impact immédiat et durable (ayant comme conséquence un changement du niveau moyen), est définie par :

$$f(I_t) = \omega_0 I_t \tag{3.12}$$

où ω_0 est la taille du changement du niveau moyen et I_t l'indicatrice de la période de l'intervention.

L'introduction d'une fonction d'intervention se fait naturellement de manière additive dans un modèle comme suit :

$$Z_t = \omega_0 I_t + \eta_t$$
$$\eta_t = \frac{\theta(B)}{\phi(B)}\varepsilon_t \tag{3.13}$$

L'estimation de ω_0 correspond à l'écart entre ce qui est observé et ce qui est attendu (le niveau sans intervention). L'intervention sera donc sans impact si l'estimation de ω_0 est non significativement différente de zéro.

Adéquation du modèle

Lorsque les paramètres du modèle ont été estimés, il faut vérifier que les résidus soient indépendants et gaussiens et que le modèle soit bien en adéquation avec les données. Le test de Ljung-Box [205] permet de vérifier la significativité des autocorrélations d'ordre k des résidus. Les hypothèses testées sont les suivantes :

$$\begin{cases} H_0 = \rho_1 = \rho_2 = \cdots = \rho_k = 0 \\ H_1 = \exists i / \rho_i \neq 0 \end{cases}$$

si l'hypothèse d'indépendance des erreurs (H_0) est rejetée, les résidus ε_t ne sont pas un processus bruit blanc et le modèle choisi n'est pas adapté. Le second test est le test de Shapiro-Wilk [206], qui vérifie la normalité des résidus ; l'hypothèse nulle correspond dans ce test à la normalité des résidus. Si les résidus ne constituent pas un bruit blanc gaussien, le modèle identifié n'est pas adapté.

Plusieurs modèles peuvent être identifiés pour les mêmes données. Le choix du modèle peut se faire à partir de plusieurs indicateurs, que l'on cherche à minimiser : en autres, le critère d'information de Scharwtz (SBC ou BIC)[4] ainsi que la variance de la série résiduelle. La combinaison des paramètres θ et ϕ qui minimise le critère d'information de Schwarz et la variance de la série résiduelle est donc celle à retenir. Si plusieurs modèles sont comparables pour ces deux indicateurs, le modèle le plus parcimonieux doit être privilégié.

[4] SBC*: Schwarz Bayesian Criterion;* BIC : *Bayesian Information Criterium.*

L'adéquation du modèle choisi aux données observées peut être apprécié visuellement en traçant, en fonction du temps, la série prédite par le modèle ($\widehat{Y}_t$, obtenue en ajoutant la moyenne $\hat{\mu}_t$ et la saisonnalité $\hat{S}_t$ précédemment estimées à la série $\widehat{R}_t$) superposé à la série observée (Y_t).

Formalisation et construction du modèle retenu pour l'analyse

Les généralisations des modèles ARMA décrites ci-dessus ont été utilisées pour étudier l'impact du vaccin conjugué (l'intervention I_t) sur l'évolution du nombre mensuel de MP (Y_t) en tenant compte de l'influence des virus hivernaux (X_t). La démarche décrite ci-dessous a été réalisée pour l'ensemble des séries étudiées.

La période pré-vaccinale qui correspond à la période avant l'intervention, c.à.d. avant l'introduction du premier vaccin PCV7, a été définie. Bien que le PCV7 ait été recommandé en janvier 2003, la période retenue est de janvier 2001 à juin 2003 ; l'hypothèse d'un délai de 6 mois entre la mise en place de la vaccination et un effet potentiel de celle-ci a été faite, ce délai étant en accord avec le temps nécessaire pour obtenir une proportion raisonnable d'enfants vaccinés. La période de juillet 2003 à juin 2014, correspondant à la période post-vaccinale, a été scindée en 11 fenêtres de 12 mois, chacune correspondant à une *intervention*, *c*.à.d., une année de vaccination ($I_f, f = 1$ à 11). Les méningites, comme beaucoup de pathologies infectieuses, présentent une saisonnalité avec un pic hivernal. Pour ne pas dissocier un même épisode hivernal, les fenêtres considérées sont des périodes de 12 mois allant de juillet inclus à juin de l'année suivante inclus, fenêtres dénommées « années épidémiologiques » (I_f=1 sur la fenêtre *f*, I_f=0 sinon). Pour chaque année épidémiologique, l'effet potentiel de la vaccination sera estimé en comparaison de la période pré-vaccinale, qui est notre période de référence ; pour cela, les composantes qui y sont observées (moyenne, tendance, saisonnalité, etc. du nombre mensuel de MP) sont également celles attendues, en l'absence d'effet de la vaccination, sur la période qui suit. Notons que ceci suppose aussi que la population soit stable sur l'ensemble de la période d'étude car l'analyse porte sur un nombre de cas et non sur des taux d'incidences. Comme la taille de la population évolue au cours du temps, une correction par un facteur multiplicatif a été appliquée au nombre mensuel de MP sur la période post-vaccinale ; ce facteur multiplicatif correspond au rapport entre la taille de la population sur la période de référence et la taille de la population pour chaque année épidémiologique *f*. Le nombre mensuel de MP corrigé sera noté par la suite Y_t^c.

Dans un premier temps, le niveau moyen et la composante saisonnière ont été estimés sur la période de référence. Une simple fonction périodique de période 12 (p=12) comme défini en 3.5 a permis d'estimer la saisonnalité. Sur la période de janvier 2001 à juin 2003, le modèle estimé est le suivant :

$$Y_t = \mu_t + a \times cos\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + b \times \sin\left(\frac{2\pi t}{12}\right) \qquad (3.14)$$

La constante μ_t permet d'estimer le nombre moyen de MP par mois pendant la période de référence ; elle correspond au niveau moyen de référence auquel les périodes successives à l'introduction du vaccin seront comparées pour identifier un effet potentiel de l'intervention. La vaccination n'étant pas supposée avoir un effet sur la saison des MP, le niveau moyen et la composante saisonnière estimés correspondent à ce qui serait attendu en l'absence de vaccination. Dans un second temps, les estimations du niveau moyen et de la saisonnalité ont été retirées à l'ensemble de la série (cf. 3.15). La série « résiduelle » obtenue, $\hat{R}_t$, est non saisonnière et, si la vaccination n'a pas d'effet sur le nombre de MP, centrée.

$$\hat{R}_t = Y_t^c - \hat{\mu}_t - \hat{a} \times cos\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + \hat{b} \times \sin\left(\frac{2\pi t}{12}\right) \qquad (3.15)$$

où

t = 1 à 162, temps en mois,

Y_t^c= nombre de MP au temps *t*, corrigé par la population,

$\hat{\mu}_t$= niveau moyen estimé de la période de référence,

$\hat{a}$= coefficient estimé associé à la fonction cosinus de la composante saisonnière

$\hat{b}$= coefficient estimé associé à la fonction au sinus de la composante saisonnière

Le modèle d'intervention construit pour cette analyse a été une régression linéaire avec erreurs ARMA. L'impact des interventions a été supposé être immédiat et à saut. Onze variables indicatrices pour chaque année épidémiologique de la période post-vaccinale ont été insérées dans le modèle dans le but d'estimer le changement potentiel dans le niveau moyen de la série après la mise en place de la vaccination pour chaque année épidémiologique. Pour pouvoir tenir compte des interactions pouvant se produire entre les MP et les virus de la grippe, la série des nombres de cas de grippe mensuels, corrigée sur l'augmentation de la population, a été introduite dans la régression (X_t).

Avec les notations précédentes, le modèle s'écrit :

$$\hat{R}_t = \omega_f I_f + \beta X_t + \eta_t$$
$$\eta_t = \frac{\theta(B)}{\phi(B)} \varepsilon_t \qquad (3.16)$$

Où :

t = 1 à 162, temps en mois,

f = 1 à 11, fenêtres épidémiques, correspondant aux périodes d'intervention,

ω_f, f=1 à 11, écart entre le niveau de la période f et le niveau de la période de référence

β, paramètre de régression associé aux syndromes grippaux

X_t, série mensuelle des syndromes grippaux

I_f, fonction indicatrice définie pour tout t, permettant de définir les fenêtres épidémiologiques.

$\theta(B)$, polynome en B de la partie MA

$\phi(B)$, polynome en B de la partie AR

L'estimation des paramètres a été effectuée par maximum de vraisemblance. Les paramètres θ et ϕ du processus ARMA caractérisant la composante aléatoire résiduelle η_t ont été identifié à partir des autocorrélations significatives dans les ACF et PACF. L'adéquation du modèle a été vérifiée et son ajustement aux données observées a été ensuite vérifié par le graphique de la série $\widehat{Y_t}$ comparé au graphique de la série observée Y_t.

Une fois vérifié l'adéquation du modèle aux données, les estimations des coefficients associés aux 11 indicateurs de période (ω_0) et à la série de la grippe (β) et ont été analysés. Les coefficients $\widehat{\omega}_f$ estimés associés à chaque variable indicatrice I_f ont pu être interprétés directement comme l'écart de la période *f* par rapport à la moyenne de référence de la période pré-vaccinale. Le changement dans le niveau moyen estimé a pu ensuite être formulé en pourcentage. Pour chaque période I_f, le pourcentage de variation par rapport à la période de référence a été obtenu en divisant la variation du nombre mensuel moyen sur la période I_f (ω_f) par le nombre attendu sans vaccination.

Le modèle estimé sur la série des méningites totale ainsi que par groupe sérotypique (PCV7, Delta6 et non vaccinaux) a été ensuite reproduit avec les séries des nombres des cas observés dans les deux classes d'âge les plus à risque : les enfants âgés < 5 ans et les adultes de plus de 64 ans.

3.3.b. Analyse de l'évolution des sérotypes

L'évolution de la distribution sérotypique suite à l'introduction du vaccin a été étudiée en calculant la fréquence de chaque sérotype sur des périodes de 24 mois. Quatre périodes ont été définies :

Période pré-vaccinale : du 1er Juillet 2001 jusqu'au 30 Juin 2003 (notée 2001–2003)
Première période post-PCV7 : du 1er Juillet 2005 jusqu'au 30 Juin 2007 (notée 2007–2007)
Deuxième période post-PCV7 : du 1er Juillet 2007 jusqu'au 30 Juin 2009 (notée 2007–2009)
Période post-PCV13 : du 1er Juillet 2012 jusqu'au 30 Juin 2014 (notée 2012–2014)

L'évolution de la distribution des sérotypes a été également étudiée dans la population générale ainsi que dans les deux classes d'âge les plus à risque (enfant âgés <5 ans et adultes de plus de 64 ans).

La gestion des données et les analyse de ce travail ont été réalisés principalement sous SAS®9.3 (procédures AUTOREG et ARIMA). Les graphiques ont été créés avec R3.2.5 et Excel 2010.

3.4. Résultats

3.4.a. Description des données

Dans la population générale

Entre Janvier 2001 et décembre 2014, 5 166 souches à l'origine de MP ont été envoyées au CNRP en France Métropolitaine (à l'exclusion de la Corse) et 6 025 cas de MP ont été déclarés dans le réseau de surveillance Epibac. Parmi les souches envoyées au CNRP, 1 415 (27,4%) étaient des souches à sérotypes PCV7, 1 333 (25,8%) étaient des souches à sérotypes Delta6 et 2 418 (46,8%) étaient des souches nonvaccinales. L'évolution sur la période Janvier 2001–Juin 2014 du nombre mensuel de MP, corrigé par la population, est illustrée dans la *Figure 3.12* ; la *Figure 3.13* montre l'évolution des MP par classe sérotypique (toujours pour une population stable). Ces graphiques révèlent clairement la forte saisonnalité déjà mentionnée des séries, caractérisée par un pic pendant la période hivernale. Les quatre séries étudiées présentent une allure plutôt stable pendant les années 2001–2003 (période pré-vaccinale ou de référence). La série des MP totales présente des pics plus importants pour les périodes 2004–2005 et 2008–2009, et une tendance à la diminution à partir de 2012. Des évolutions plus franches sont observées pour les autres classes sérotypiques. Une diminution marquée au fil des années peut être constatée pour les MP à sérotypes PCV7 ; à l'inverse, une augmentation persistante a été observée pour les sérotypes non vaccinaux. Les MP dues aux sérotypes Delta6 ont augmenté surtout entre 2007 et 2009, pour ensuite montrer une tendance à la baisse à partir de 2012.

Par classes d'âge

Des 5 166 souches totales ayant causé des MP, 1 275 (24,7%) ont été isolées chez les enfants de moins de 5 ans et 1 292 (25%) chez les adultes âgés plus de 64 ans. Chez les enfants, 382 et 376 souches étaient, respectivement, de sérotypes PCV7 et Delta6 (comptant pour presque 60% des souches totales dans ce groupe d'âge) ; le restant 40% était donc de souches nonvaccinales (n=517 souches). 29,3% des souches isolées chez les adultes à partir de 64 ans étaient de type PCV7 (n=379 souches), 25% étaient des souches Delta6 (n=323) et 45,7% (n=590) étaient des souches nonvaccinales.

Figure 3.12. Série mensuelle du nombre de MP (France, CNRP, janvier 2001- juin 2014)

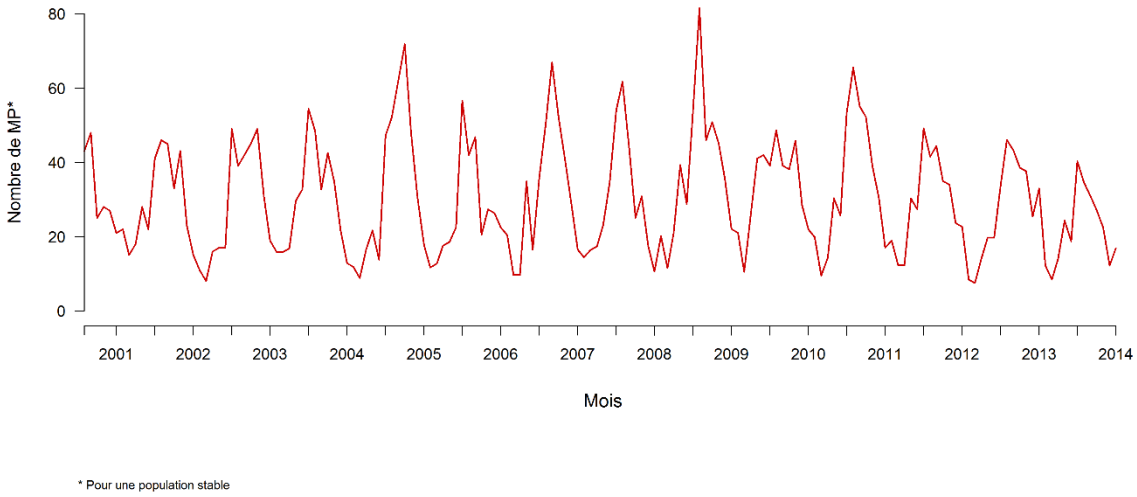
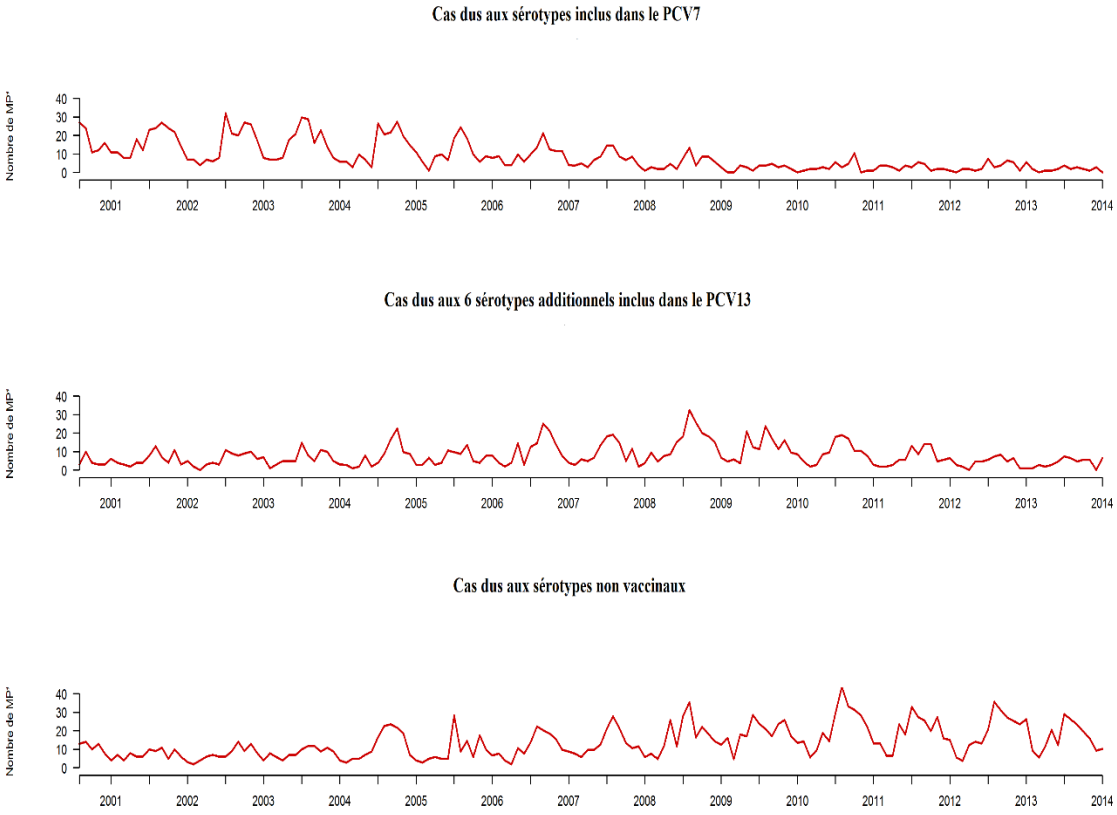


Figure 3.13. Séries mensuelles du nombre de MP en fonction des groupes sérotypiques (France, CNRP, janvier 2001 - juin 2014)



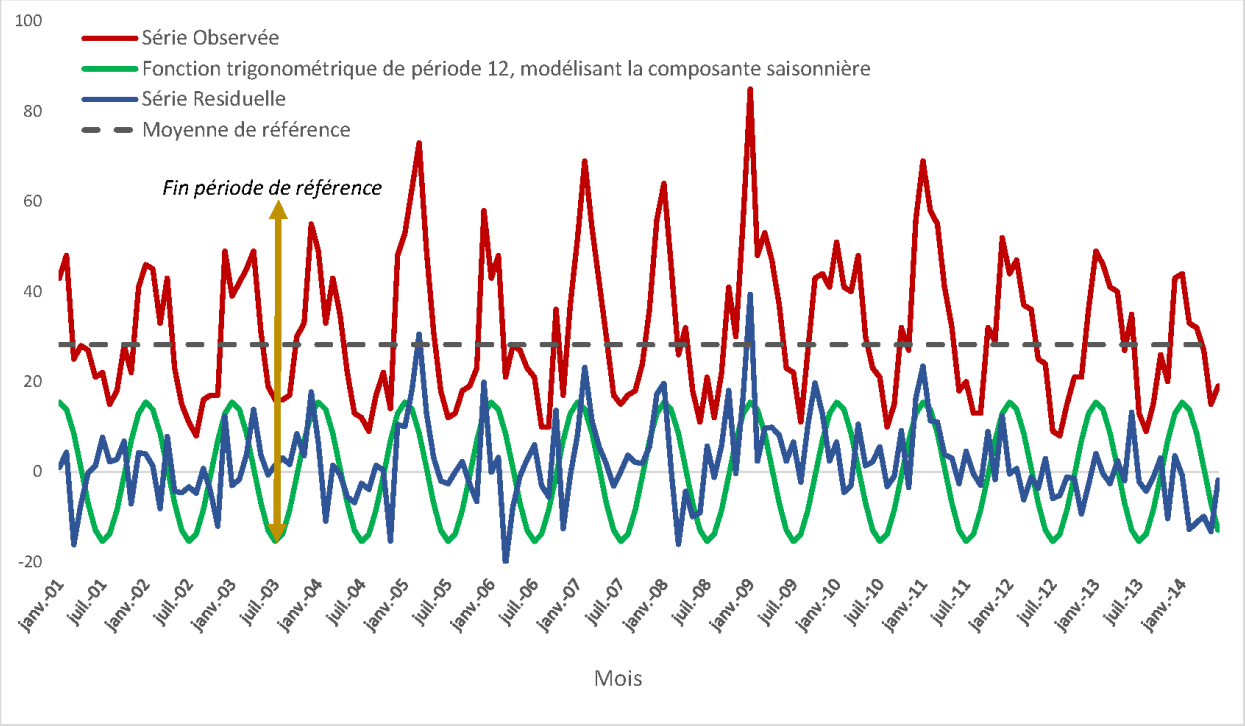
3.4.b. Analyse statistique

Les différents modèles estimés pour l'ensemble des séries étudiées ont satisfait les critères statistiques d'ajustement. De plus, les prédictions des modèles présentent une bonne adéquation aux données. Ainsi, les estimations peuvent être interprétées avec un certain niveau de confiance. Comme décrit précédemment, la démarche d'identification et d'estimation du modèle prévoit plusieurs étapes : estimation et retrait de la moyenne et de la saisonnalité, identification des paramètres du processus sous-jacent qui génère la série, c.-à-d. de la structure de corrélation, estimation des paramètres du modèle et vérification de son adéquation. L'ensemble des étapes et des estimations est détaillé pour la série des MP totales dans la population générale uniquement (cf. Tableau 3.3). Pour les autres séries étudiées seuls les résultats d'intérêt concernant l'intervention et le graphique montrant l'adéquation des modèles aux données sont présentés.

Nombre de Méningites Totales (tous sérotypes confondus)

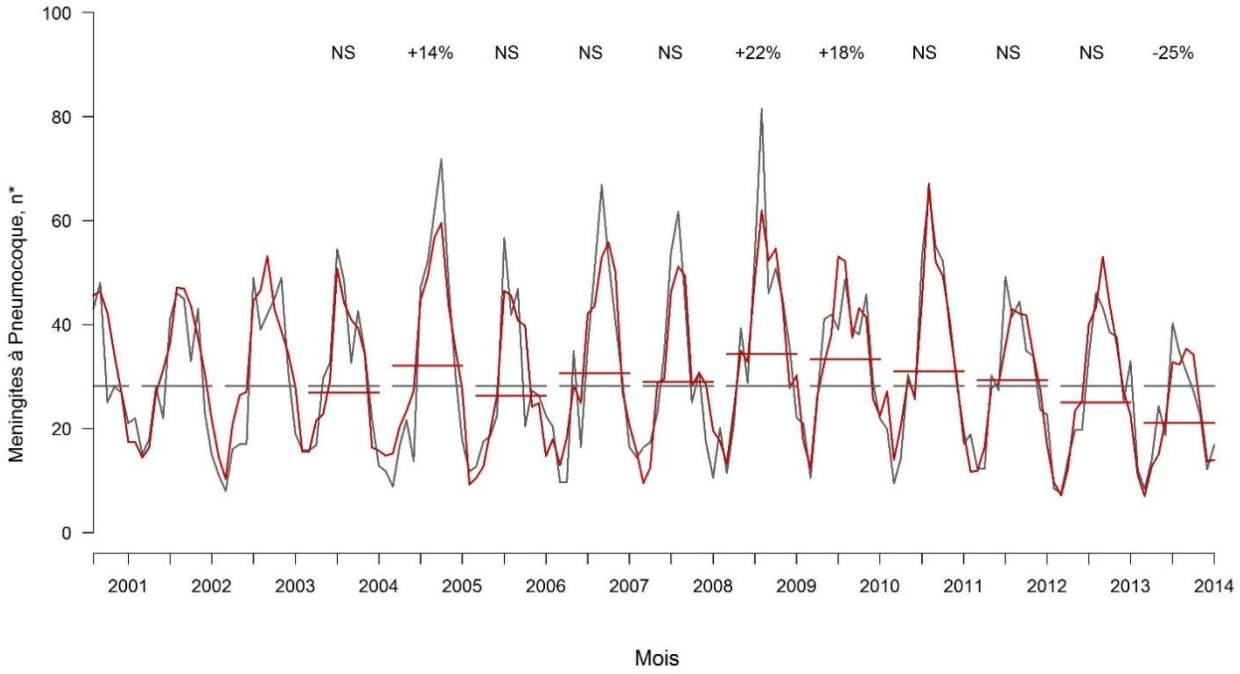
Comme indiqué précédemment (cf. formule 3.5), pour estimer le niveau moyen attendu et la composante saisonnière une régression a été estimée sur la période pré-vaccinale (cf. *Tableau 3.3*). Le niveau moyen attendu a été estimé à 28.2 cas de MP par mois. Les coefficients associés à la fonction sinus ($\hat{a}_{sin}$=8,5) et cosinus ($\hat{a}_{cos}$=12,94) de période 12 de la composante saisonnière (représentée en *Figure 3.14*) sont statistiquement significatifs (valeur-p $\leq$ 0,0001). Ces deux composantes ont ensuite été retirées de l'ensemble de la série afin d'obtenir la série résiduelle non saisonnière et centrée R_t (cf. formule 3.15). La décomposition de la série en plusieurs composantes est illustrée dans la *Figure 3.14*.

Figure 3.14. Décomposition de la série en plusieurs composantes



Dans un second temps, un modèle de régression linéaire avec erreurs ARMA a été estimé sur la série résiduelle ($\hat{R}_t$) (cf. formule 3.16). Après l'insertion des onze variables indicatrices des années épidémiologiques et des cas de syndromes grippaux dans le modèle, un processus ARMA a été identifié pour prendre en compte la corrélation au sein des résidus (η_t dans la formule 3.16). Les ACF et PACF de la série résiduelle ont permis d'identifier les paramètres du modèle ϕ et θ jusqu'à l'obtention d'une série résiduelle bruit-blanc (ε_t dans la formule 3.16) (cf. Tableau 3.3). Le test de Ljung-Box pour les autocorrélations des résidus jusqu'à 24 décalages affiche une statistique égale à 12,82 avec 19 dégrées de liberté (ddl) et il ne rejette pas l'hypothèse nulle d'absence d'autocorrélation avec un dégrée de significativité de valeur-p=0,95. De même, le test de Shapiro-Wilk (W=0,995 ; ddl=161) ne rejette pas l'hypothèse nulle de normalité de la série résiduelle (valeur-p=0.91). L'ajustement du modèle aux données, visualisé par le graphique de la série prédite et de la série observée montre également une bonne adéquation (cf. Figure 3.15).

Figure 3.15. Nombre mensuel de MP observé (gris) et prédit par le modèle (rouge). Niveau attendu (en gris) et niveau prédit (en rouge) pour chaque période de 12 mois.



Les lignes horizontales de période de 12 mois indiquent le niveau moyen estimé par le model (en rouge) et le niveau moyen observé en absence de vaccination (en gris).
Le pourcentage noté au dessus définit le ratio des changements significatifs

* Population stable

Le modèle ARMA retenu s'écrit :

$$(1 - 0{,}30218\, B^{24})\, \eta_t = (1 - 0{,}27196\, B^4 - 0{,}21302\, B^6 - 0{,}44436\, B^7)(1 - 0{,}28023 B^{13})\varepsilon_t$$

qui, pour revenir à l'écriture initiale sans opérateur retard *B*, devient :

$$\eta_t - 0{,}30218\, \eta_{t-24} = \varepsilon_t - 0{,}27196\varepsilon_{t-4} - 0{,}21302\, \varepsilon_{t-6} - 0{,}44436\, \varepsilon_{t-7} - 0{,}28023\varepsilon_{t-13} + (0{,}28023 \times 0{,}27196)\varepsilon_{t-17} + (0{,}28023 \times 0{,}21302)\varepsilon_{t-19} + (0{,}28023 \times 0{,}44436)\varepsilon_{t-20}$$

soit :

$$\eta_t = 0{,}30218\, \eta_{t-24} + \varepsilon_t - 0{,}27196\varepsilon_{t-4} - 0{,}21302\, \varepsilon_{t-6} - 0{,}44436\, \varepsilon_{t-7} - 0{,}28023\varepsilon_{t-13} + (0{,}07621)\varepsilon_{t-17} + (0{,}05969)\varepsilon_{t-19} + (0{,}12452)\varepsilon_{t-20}$$

La série η_t présente une dépendance biannuelle (degré 24 de la composante AR), et une composante « résiduelle » qui englobe une dépendance à moyen et plus long termes qui peut résulter d'une prise en compte partielle de la saisonnalité.

Tableau 3.3.Estimations des paramètres du modèle (ARMA et intervention) et écart-types associés

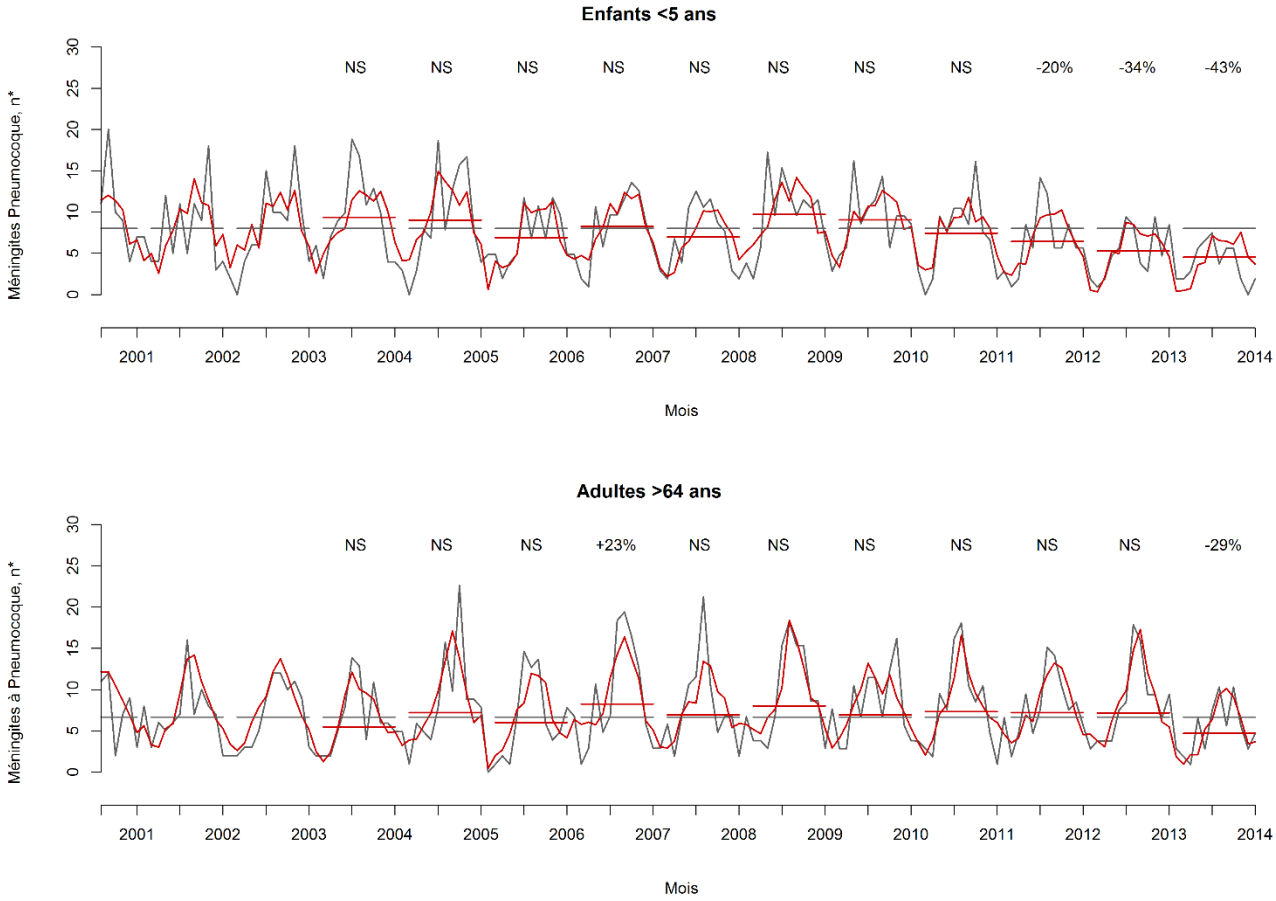
Paramètre	Estimation	σ^*	Valeur-p**
Paramètres ARMA			
*AR F1****			
Φ_{24}	0,30	0,083	0,0003
MA F1			
θ_4	0,27	0,080	0,0007
θ_6	0,21	0,086	0,0136
θ_7	0,44	0,079	<0,0001
MA F2			
θ_{13}	0,28	0,090	0,0019
Coefficients interventions			
ω_1	-1,33	1,297	0,3065
ω_2	3,92	1,647	0,0173
ω_3	-1,87	1,782	0,2944
ω_4	2,46	1,796	0,171
ω_5	0,76	1,826	0,6791
ω_6	6,13	1,823	0,0008
ω_7	5,13	1,869	0,0061
ω_8	2,89	1,810	0,1104
ω_9	1,13	1,832	0,5365
ω_{10}	-3,19	1,867	0,0877
ω_{11}	-7,10	1,915	0,0002
Coefficient grippe (nombre de cas)			
β	6,58E-06	1,41E-06	<0,0001
Test adéquation modèle			
	Valeur test	**DDL†**	**Valeur-p**
$J-B_{k=24}^{\dagger\dagger}$	12,82	19	0,9495
S-W‡	0,995	161	0,9064
Critères d'ajustement modèle			
σ_ε^2		40,64	
SBC		1135,18	

* écart-type
** dégrée de significativité
*** Facteur multiplicatif AR ou MA
† dégrés de liberté
†† Test de Jlung- Box pour un décalage k=24
‡ Test de Shapiro- Wilk

Les estimations du changement du niveau moyen pour chaque année épidémiologique de la période post-vaccin, ajustés sur les syndromes grippaux, sont synthétisées dans le Tableau 3.4. Les estimations correspondent aux écarts entre le niveau mensuel attendu et le niveau mensuel observé (Tableau 3.4). Les résultats montrent qu'une première hausse significative du nombre mensuel de MP de 3,9 cas [IC 95%, 0,69 à 7,15] s'est produite déjà pendant la 2ème année épidémiologique considérée (en 2004–2005). Ensuite, ce nombre a significativement augmenté la 6ème et la 7ème année épidémiologique après l'introduction de la vaccination (correspondant respectivement aux périodes 2008–2009 et 2009–2010) de 6,13 cas [IC 95%, 2.55 à 9.70], soit 22% de plus de la moyenne, et de 5,13 cas [IC 95%, 1.47 à 8.79], soit une augmentation de 18% par rapport à au niveau moyen attendu (28.21) (cf. Tableau 3.4 et *Figure 3.17*). Après deux années de croissance, toutefois non significative, le nombre mensuel de cas de MP a finalement diminué de manière significative comparé à la période pré-vaccinale, avec un écart de -7,09 (soit -25%) en 2013–2014 [IC 95%, -10.8 à -3.35] (cf. Tableau 3.4 et *Figure 3.17*). L'estimation du coefficient associé aux syndromes grippaux est d'une valeur très faible (en raison d'une différence d'échelle importante avec le nombre de MP) mais statistiquement différente de zéro (valeur-p ≤ 0,0001). L'estimation du modèle sans ajustement sur les syndromes grippaux a conduit à des estimations des coefficients d'intervention généralement plus grandes comparées au modèle avec ajustement, mais avec une significativité identique (résultats non présentés). Par ailleurs, les valeurs du SBC et de la variance résiduelle, plus importantes dans le modèle sans les syndromes grippaux (SBC= 1151,53 et σ_{ε}^{2}=45,91), suggèrent un moins bon ajustement de ce dernier aux données observés et confirment l'intérêt de la prise en compte de cette variable dans l'étude des MP.

Les modèles estimés pour les séries des MP totales chez les enfants de moins de 5 ans et chez les adultes de plus de 64 ans, ont montré également un ajustement adéquat aux données observées (*Figure 3.16*).

Figure 3.16. Nombre mensuel de MP observé pour les enfants <5 ans et les adultes >64 ans (en gris), nombre prédit par le model (rouge), et écarts estimés pour chaque période de 12 mois.



Pour les enfants de moins de 5 ans, le niveau moyen de MP par mois avant vaccination était de 8 cas et l'évolution des nombre de cas de MP a été similaire à celle observée dans la population générale (cf. Tableau 3.5 et *Figure 3.18*). L'augmentation significative de l'année 2008–2009 a été également retrouvée dans cette classe d'âge, où l'écart par rapport à la période de référence a été de presque deux cas par mois [IC 95%, 0.31 à 3.05]. En revanche, la baisse observée pendant les dernières années a été plus précoce chez les enfants (population cible de la vaccination), pour qui le nombre de MP a commencé à diminuer, mais de façon non significative, dès 2011–2012 (-20% par rapport à la période pré-vaccinale [IC 95%, -36,45 à 3,20]), pour arriver à une réduction finale de -43% [IC 95%, -60.0 à -26.5] pendant la dernière période d'étude (2013–2014).

Pour les individus âgés de plus de 64 ans, le nombre de MP par mois est resté stable autour du niveau de 7 cas observé pendant la période pré-vaccinale, à l'exception de l'année 2006–2007 (+1,5 cas [IC 95%, 0,16 à 2,95] par rapport à la période pré-vaccinale) et de la dernière année où le nombre de cas a baissé en moyenne à 5 cas (baisse de -2.0 cas [IC 95%, -3.36 à -0.57] par rapport à la période pré-vaccinale) (cf. Tableau 3.6 et *Figure 3.19*).

Nombre de MP par groupe sérotypiques

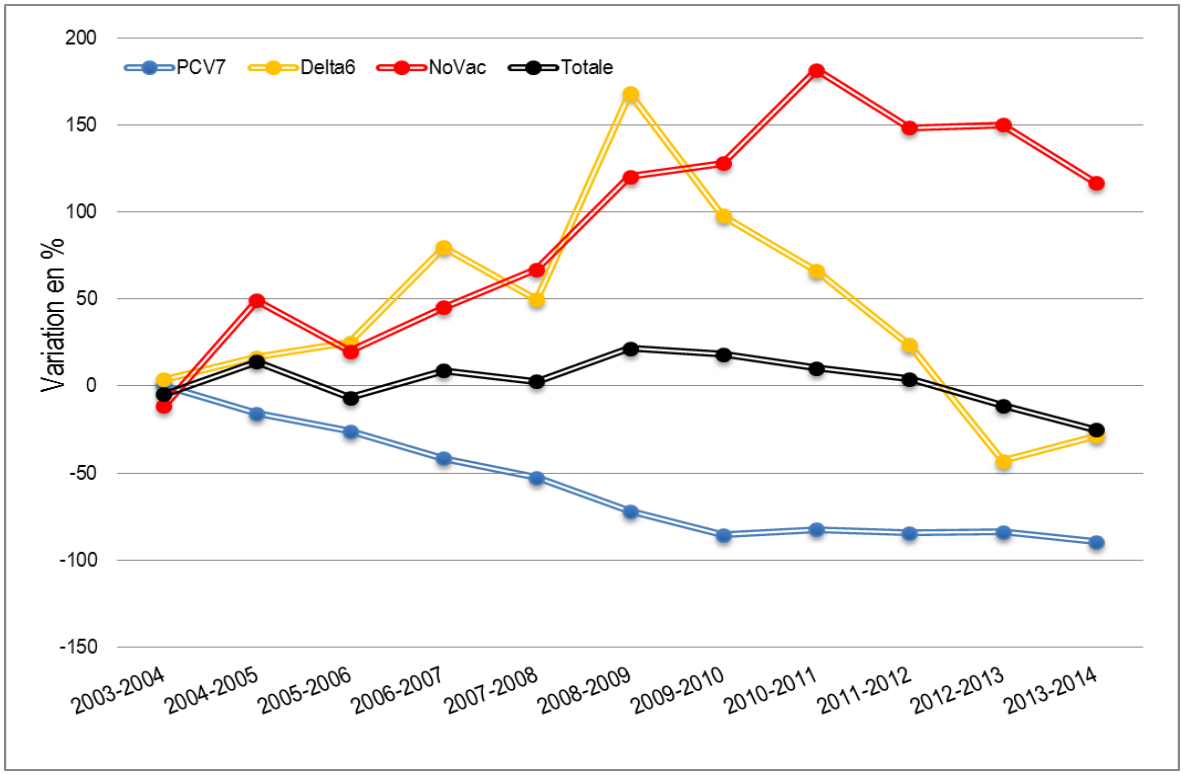
Sérotypes Vaccinaux PCV7

Depuis 2004–2005, le nombre de MP de sérotypes PCV7 a diminuée jusqu'en 2009–2010 puis il est resté stable atteignant une diminution de -86% [IC 95%, -92.1 à -79.0] par rapport à la période de référence (cf. *Figure 3.17*). Ainsi, d'environ 15 cas par mois avant l'introduction du vaccin, le nombre de cas mensuel s'est stabilisé à environ 2 cas (Tableau 3.4).

Cette diminution a été beaucoup plus précoce et plus forte chez les enfants, population cible de la vaccination. En effet, comparé au nombre moyen de 6 cas de MP par mois avant la mise en place de la vaccination, le nombre des cas de MP de sérotypes PCV7 a diminué dès 2004–2005 (-1,2 MP par mois [IC 95%, -1,69 à -0,75]), pour atteindre dès 2008–2009 moins de 1 cas mensuel (-5,1 MP par mois [IC 95%, -5,56 à -4,56]) (cf. Tableau 3.5 et *Figure 3.18*).

Une baisse significative de -0,9 MP [IC 95%, -1,47 à -0,39] par rapport à la période de référence a été observée chez les adultes de plus de 64 ans seulement à partir de 2007–2008. Cette diminution s'est ensuite accélérée jusqu'à atteindre une réduction maximale de -2,8 cas par mois [95% CI, -3,39 to -2,28] en 2009–2010. Le nombre moyen de MP par mois, d'environ 4 cas de la période pré-vaccin, s'est ensuite stabilisé à 3 cas en moyenne par mois jusqu'à la fin de la période étudiée (cf. Tableau 3.6 et *Figure 3.19*).

Figure 3.17. Variation de MP en % par rapport à la période de référence (2001–2003) pour chaque année épidémiologique



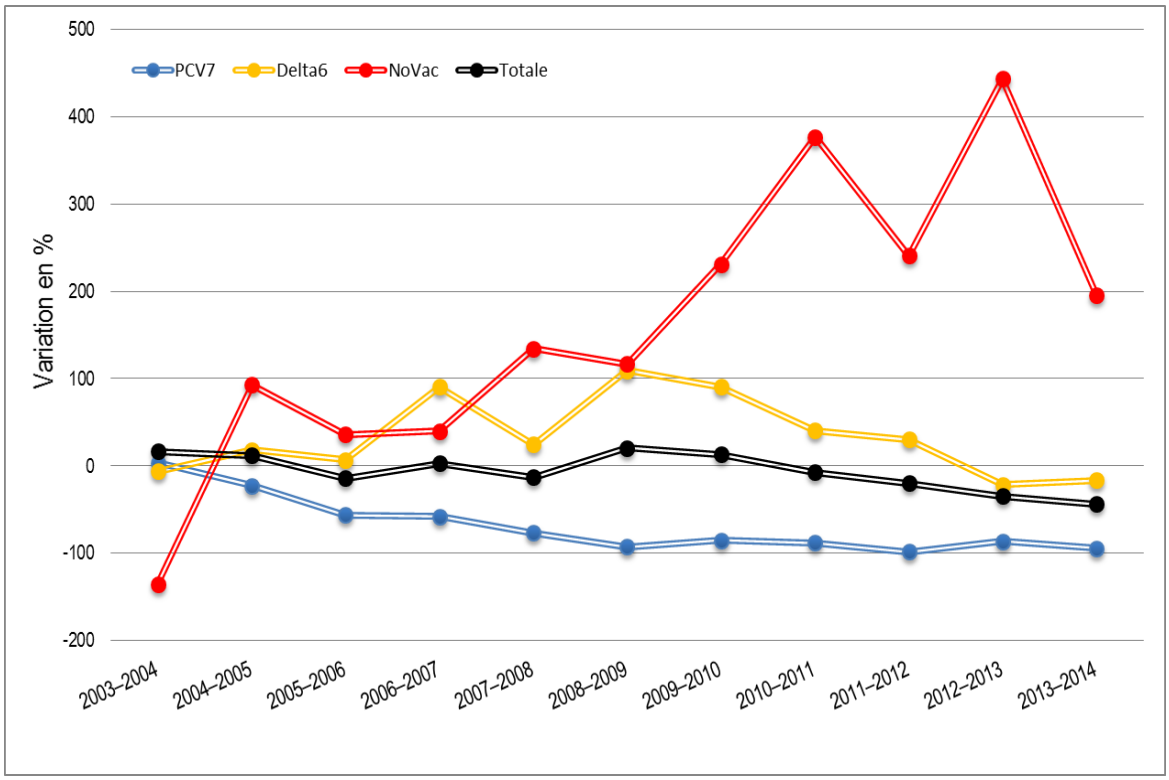
Sérotypes Delta6

Par rapport au niveau moyen de 5,5 cas dans la population générale pendant la période de référence, le nombre de MP de sérotypes Delta6 a significativement augmenté à partir de l'année épidémiologique 2006–2007 jusqu'à enregistrer une moyenne de 15 cas en 2008–2009, ce qui correspond au niveau le plus important observé pour cette classe sérotypique sur toute la période étudiée (soit trois fois le niveau attendu). L'année suivante ce nombre a commencé à diminuer pour atteindre une baisse significative de -43% [95% CI, -71,1 à -14,7] par rapport à la période pré-vaccinale, qui s'est confirmée l'année suivante 2013–2014 (cf. Tableau 3.4 et *Figure 3.17*).

Chez les enfants de moins de 5 ans, la tendance à la hausse pour les 6 sérotypes additionnels du PCV13 s'est également déclenchée l'année 2006–2007 (+1,5 MP [IC 95%, 0,84 à 2,16]) et s'est maintenue jusqu'à l'année 2009–2010 (+1.5 [IC 95%, 0,82 à 2,19]). En 2010–2011 l'augmentation s'est amortie et à partir de l'année suivante le nombre de cas est revenu à son niveau initial d'avant la vaccination de 1,6 cas par mois (cf. Tableau 3.5 et *Figure 3.18*).

Le nombre de cas des MP de sérotypes Delta6 parmi les adultes de plus de 64 ans a significativement augmenté au cours des années 2008–2009 et 2009–2010, avec, respectivement, 3,7 [IC 95%, 2,83 à 4,55] et 2,7 [CI 95%, 1,81 à 3,56] cas de plus par rapport au niveau attendu de 1,3 de la période de référence. Contrairement aux enfants, le nombre de cas a ensuite significativement baissé au cours des deux dernières années épidémiologiques observées, avec -87% des cas en 2012–2013 [IC 95%, -152,5 à -21,5] et -83% en 2013–2014 [CI 95%, -147.2 à -19.1]) (cf. Tableau 3.6 et *Figure 3.19*).

Figure 3.18. Variation de MP en % par rapport à la période de référence (2001–2003) pour chaque année épidémiologique, pour la population des enfants âgés <5 ans.



Sérotypes Non vaccinaux

Le nombre mensuel de MP de sérotypes non vaccinaux a progressivement et significativement augmenté dans la population générale depuis 2006–2007 par rapport à son niveau de base de 7,5 MP (cf. *Tableau 3.4* et *Figure 3.17*). Après avoir presque doublé de volume en 2010–2011, leur nombre a légèrement baissé tout en gardant des niveaux significativement élevés par rapport à la période pré-vaccinale (avec 16,3 [IC 95%, 14,2 à 18,4] cas estimés par mois en 2013–2014).

Tout au cours de la période allant de l'année épidémiologique 2007–2008 à l'année 2013–2014, le nombre des MP de sérotypes non vaccinaux a significativement augmenté chez les enfants de moins de 5 ans, jusqu'à un maximum de + 3,9 cas [IC 95%, 3,31 à 4,54] en 2012–2013 par rapport au niveau attendu (extrêmement bas, de 0,8 cas). L'année suivante (2013–2014) cette croissance a toutefois ralenti, pour afficher une hausse, moindre par rapport aux années précédentes, de + 1,7 cas [IC 95%, 1,09 à 2,37] en comparant avec le niveau de base (cf. Tableau 3.5 et *Figure 3.18*).

Dans la population des adultes âgés plus que 64 ans les cas de MP de sérotypes non vaccinaux ont augmenté dès la première année après l'introduction du vaccin jusqu'à tripler en 2011–2012 (de 1,96 cas de l'époque pré-vaccinale jusqu'à 6,46 [IC 95%, 5,60 à 7,32]). Comme chez les enfants,

cette augmentation s'est atténuée pendant la dernière période étudiée, avec 4.81 cas estimés [IC 95%, 3.94 to 5.69] en 2013–2014 (cf. Tableau 3.6 et *Figure 3.19*).

Figure 3.19. Variation de MP en % par rapport à la période de référence (2001–2003) pour chaque année épidémiologique, pour la population des adultes âgés >64 ans.

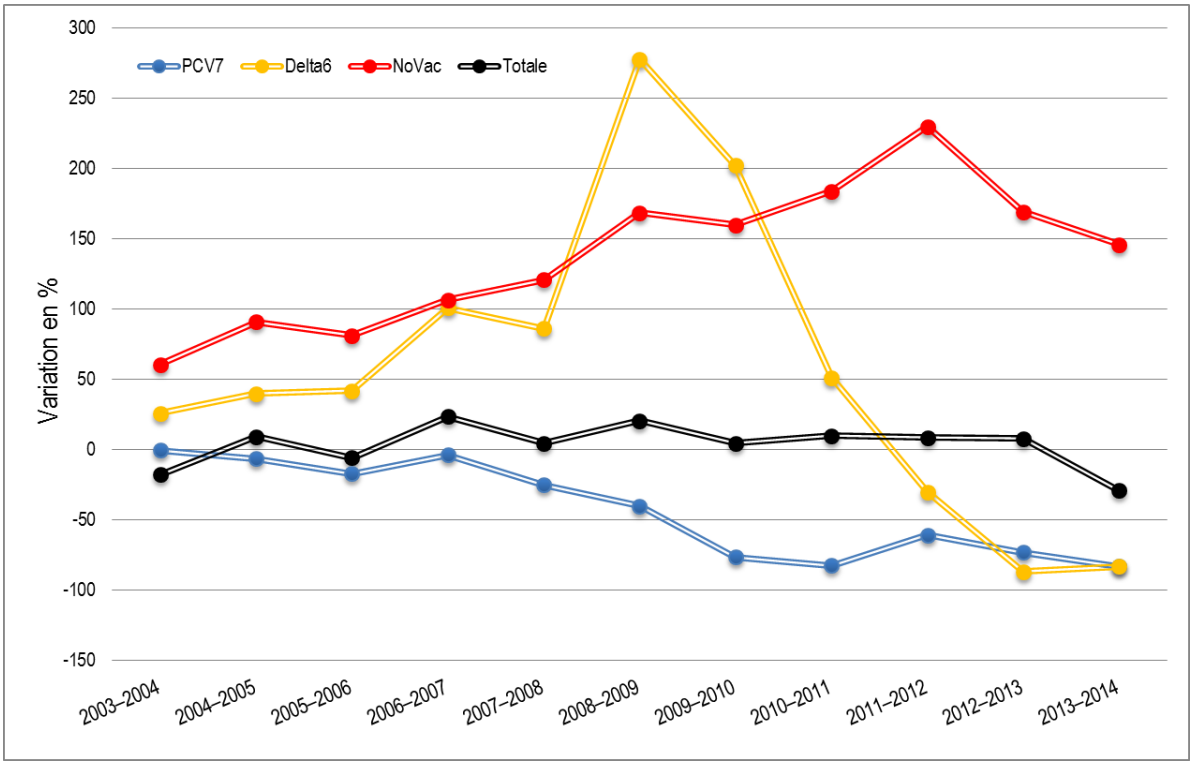


Tableau 3.4. Écarts[a] du nombre de Méningites à Pneumocoque par mois estimés par le model par rapport à la période de référence (2001–2003), selon le groupe sérotypique.

Période	Nombre Moyen de Méningites à Pneumocoque par Mois							
Épidémiologique	**Sérotypes PCV7**	**Valeur-p[b]**	**Sérotypes Delta6[c]**	**Valeur-p**	**Sérotypes Non vaccinaux**	**Valeur-p**	**Totales**	**Valeur-p**
Référence[d]	15.3	–	5.5	–	7.5	–	28.2	–
2003–2004	-0,1 [-0,66 à 0,78]	0,87	+0,2 [-1,22 à 1,65]	0,77	-0,9 [-2,64 à 0,90]	0,33	-1,3 [-3,87 à 1,22]	0,30
2004–2005	-2,4 [-3,17 à -1,70]	<0,001	+0,9 [-0,61 à 2,41]	0,24	+3,7 [1,88 à 5,50]	<0,001	+3,9 [0,69 à 7,15]	0,017
2005–2006	-4,0 [-4,89 à -3,06]	<0,001	+1,4 [-0,10 à 2,86]	0,07	+1,5 [-0,41 à 3,39]	0,12	-1,9 [-5,36 à 1,62]	0,29
2006–2007	-6,4 [-7,29 à -5,48]	<0,001	+4,4 [2,86 à 5,89]	<0,001	+3,4 [1,50 à 5,27]	<0,001	+2,5 [-1,06 à 5,98]	0,17
2007–2008	-8,0 [-9,01 à -7,09]	<0,001	+2,7 [1,19 à 4,28]	<0,001	+5,0 [3,13 à 6,94]	<0,001	0,7 [-2,82 à 4,33]	0,68
2008–2009	-11,0 [-11,99 à -10,05]	<0,001	+9,2 [7,76 à 10,79]	<0,001	+9,0 [7,11 à 11,00]	<0,001	+6,1 [2,55 à 9,70]	<0,001
2009–2010	-13,1 [-14,11 à -12,09]	<0,001	+5,4 [3,80 à 6,94]	<0,001	+9,6 [7,65 à 11,61]	<0,001	+5,2 [1,47 à 8,79]	0,006
2010–2011	-12,6 [-13,58 à -11,66]	<0,001	+3,6 [2,15 à 5,11]	<0,001	+13,6 [11,74 à 15,56]	<0,001	+2,9 [-0,66 à 6,44]	0,11
2011–2012	-12,9 [-13,88 à -11,94]	<0,001	+1,3 [-0,18 à 2,77]	0,08	+11,2 [9,21 à 13,11]	<0,001	+1,1 [-2,46 à 4,72]	0,53
2012–2013	-12,8 [-13,87 à -11,79]	<0,001	-2,4 [-3,91 à -0,81]	0,003	+11,3 [9,30 à 13,30]	<0,001	-3,2 [-6,85 à 0,47]	0,08
2013–2014	-13,7 [-14,85 à -12,54]	<0,001	-1,6 [-3,08 à -0,06]	0,041	+8,8 [6,68 à 10,88]	<0,001	-7,1 [-10,85 à -3,35]	<0,001

[a] Ecart du nombre de MP/mois prédit par le model pour une population données par rapport au nombre de MP/mois attendu de l'époque pré-vaccinale. Les estimations sont ajustées sur la série des syndromes grippaux, pour chaque période de 12 mois du 1er juillet au 30 juin, suivies par leur [95% intervalle de confiance].

[b] Degré de significativité du test de la différence (écart) à zéro.

[c] Delta6 sont les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour avoir le vaccin PCV13.

[d] Période de référence (2001–2003), nombre de MP attendu par mois.

Tableau 3.5. Écarts[a] du nombre de Méningites à Pneumocoque par mois estimés par le model pour les enfants de moins de 5 ans, selon le groupe sérotypique et par rapport à la période de référence (2001–2003).

Période	Nombre Moyen de Méningites à Pneumocoque par Mois							
Épidémiologique	**Sérotypes PCV7**	**Valeur-p[b]**	**Sérotypes Delta6[c]**	**Valeur-p**	**Sérotypes Non vaccinaux**	**Valeur-p**	**Totales**	**Valeur-p**
Référence[d]	5.5	–	1.6	–	0.8	–	8.0	–
2003–2004	+0,2 [-0,26 à 0,67]	0,39	-0,1 [-0,76 à 0,56]	0,76	-1,2 [-1,74 à -0,65]	<0,001	+1,3 [-0,02 à 2,70]	0,05
2004–2005	-1,2 [-1,69 à -0,75]	<0,001	+0,3 [-0,36 à 0,97]	0,37	+0,8 [0,23 à 1,42]	0,007	+1,0 [-0,39 à 2,36]	0,16
2005–2006	-3,0 [-3,51 à -2,59]	<0,001	+0,1 [-0,54 à 0,78]	0,72	+0,3 [-0,26 à 0,91]	0,28	-1,1 [-2,47 à 0,20]	0,09
2006–2007	-3,2 [-3,64 à 2,70]	<0,001	+1,5 [0,84 à 2,16]	<0,001	+0,3 [-0,22 à 0,93]	0,23	+0,2 [1,11 à 1,58]	0,73
2007–2008	-4,2 [-4,64 à -3,71]	<0,001	+0,4 [-0,26 à 1,07]	0,23	+1,2 [0,61 à 1,77]	<0,001	-1,0 [-2,38 à 0,32]	0,14
2008–2009	-5,1 [-5,56 à -4,56]	<0,001	+1,8 [1,14 à 2,49]	<0,001	+1,0 [0,42 à 1,65]	<0,001	+1,7 [0,31 à 3,05]	0,016
2009–2010	-4,6 [-5,14 à -4,15]	<0,001	+1,5 [0,82 à 2,19]	<0,001	+2,0 [1,44 à 2,65]	<0,001	+1,0 [-0,34 à 2,45]	0,13
2010–2011	-4,8 [-5,27 à -4,35]	<0,001	+0,7 [0,01 à 1,34]	0,045	+3,3 [2,74 à 3,92]	<0,001	-0,6 [-1,93 à 0,75]	0,38
2011–2012	-5,4 [-5,82 à -4,90]	<0,001	+0,5 [-0,15 à 1,16]	0,13	+2,1 [1,56 à 2,71]	<0,001	-1,6 [-2,92 à -0,26]	0,019
2012–2013	-4,7 [-5,24 à -4,21]	<0,001	-0,3 [-1,04 à 0,33]	0,31	+3,9 [3,31 à 4,54]	<0,001	-2,7 [-4,14 à -1,36]	<0,001
2013–2014	-5,2 [-5,71 à -4,62]	<0,001	-0,3 [-0,93 à 0,39]	0,42	+1,7 [1,09 à 2,37]	<0,001	-3,5 [-4,81 à -2,13]	<0,001

[a] Ecart du nombre de MP/mois prédit par le model pour une population données par rapport au nombre de MP/mois attendu de l'époque pré-vaccinale. Les estimations sont ajustées sur la série des syndromes grippaux, pour chaque période de 12 mois du 1er juillet au 30 juin, suivies par leur [95% intervalle de confiance].

[b] Degré de significativité du test de la différence (écart) à zéro.

[c] Delta6 sont les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour avoir le vaccin PCV13.

[d] Période de référence (2001–2003), nombre de MP attendu par mois.

Tableau 3.6. Écarts[a] du nombre de Méningites à Pneumocoque par mois estimés par le model pour les adultes de plus de 64 ans, selon le groupe sérotypique et par rapport à la période de référence (2001–2003)

Période	Nombre Moyen de Méningites à Pneumocoque par Mois							
Épidémiologique	**Sérotypes PCV7**	**Valeur-p[b]**	**Sérotypes Delta6[c]**	**Valeur-p**	**Sérotypes Non vaccinaux**	**Valeur-p**	**Totales**	**Valeur-p**
Référence[d]	3.7	–	1.3	–	2.0	–	6.7	–
2003–2004	-0,03 [-0,50 à 0,44]	0,89	+0,3 [-0,51 à 1,19]	0,43	+1,2 [0,34 à 2,03]	0,006	-1,2 [-2,60 à 0,18]	0,09
2004–2005	-0,2 [-0,75 à 0,26]	0,35	+0,5 [-0,35 à 1,41]	0,24	+1,8 [0,94 à 2,62]	<0,001	+0,6 [-0,82 à 2,00]	0,41
2005–2006	-0,6 [-1,18 à -0,10]	0,021	+0,5 [-0,30 à 1,40]	0,20	+1,6 [0,73 à 2,44]	<0,001	-0,4 [-1,79 à 1,01]	0,58
2006–2007	-0,1 [-0,68 à 0,40]	0,60	+1,3 [0,49 à 2,19]	0,002	+2,1 [1,23 à 2,93]	<0,001	+1,5 [0,16 à 2,95]	0,03
2007–2008	-0,9 [-1,47 à -0,39]	<0,001	+1,1 [0,28 à 2,00]	0,009	+2,4 [1,50 à 3,23]	<0,001	+0,3 [-1,11 à 1,69]	0,68
2008–2009	-1,5 [-2,06 à -0,93]	<0,001	+3,7 [2,83 à 4,55]	<0,001	+3,3 [2,41 à 4,18]	<0,001	+1,3 [-0,07 à 2,77]	0,06
2009–2010	-2,8 [-3,39 à -2,28]	<0,001	+2,7 [1,81 à 3,56]	<0,001	+3,1 [2,23 à 4,02]	<0,001	+0,3 [-1,14 à 1,71]	0,69
2010–2011	-3,1 [-3,59 à -2,52]	<0,001	+0,7 [-0,18 à 1,54]	0,12	+3,6 [2,74 à 4,45]	<0,001	+0,6 [-0,66 à 6,44]	0,11
2011–2012	-2,2 [-2,78 à -1,73]	<0,001	-0,4 [-1,26 à 0,45]	0,35	+4,5 [3,64 à 5,36]	<0,001	+0,5 [-0,84 à 1,93]	0,43
2012–2013	-2,7 [-3,28 à -2,15]	<0,001	-1,2 [-2,03 à -0,29]	0,009	+3,3 [2,42 à 4,20]	<0,001	+0,5 [-0,92 à 1,94]	0,48
2013–2014	-3,1 [-3,70 à -2,47]	<0,001	-1,1 [-1,96 à -0,25]	0,010	+2,8 [1,98 à 3,73]	<0,001	-2,0 [-3,36 à -0,57]	0,006

[a] Ecart du nombre de MP/mois prédit par le model pour une population données par rapport au nombre de MP/mois attendu de l'époque pré-vaccinale. Les estimations sont ajustées sur la série des syndromes grippaux, pour chaque période de 12 mois du 1er juillet au 30 juin, suivies par leur [95% intervalle de confiance].

[b] Degré de significativité du test de la différence (écart) à zéro.

[c] Delta6 sont les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour avoir le vaccin PCV13.

[d] Période de référence (2001–2003), nombre de MP attendu par mois.

3.4.c. Evolution de la distribution des sérotypes

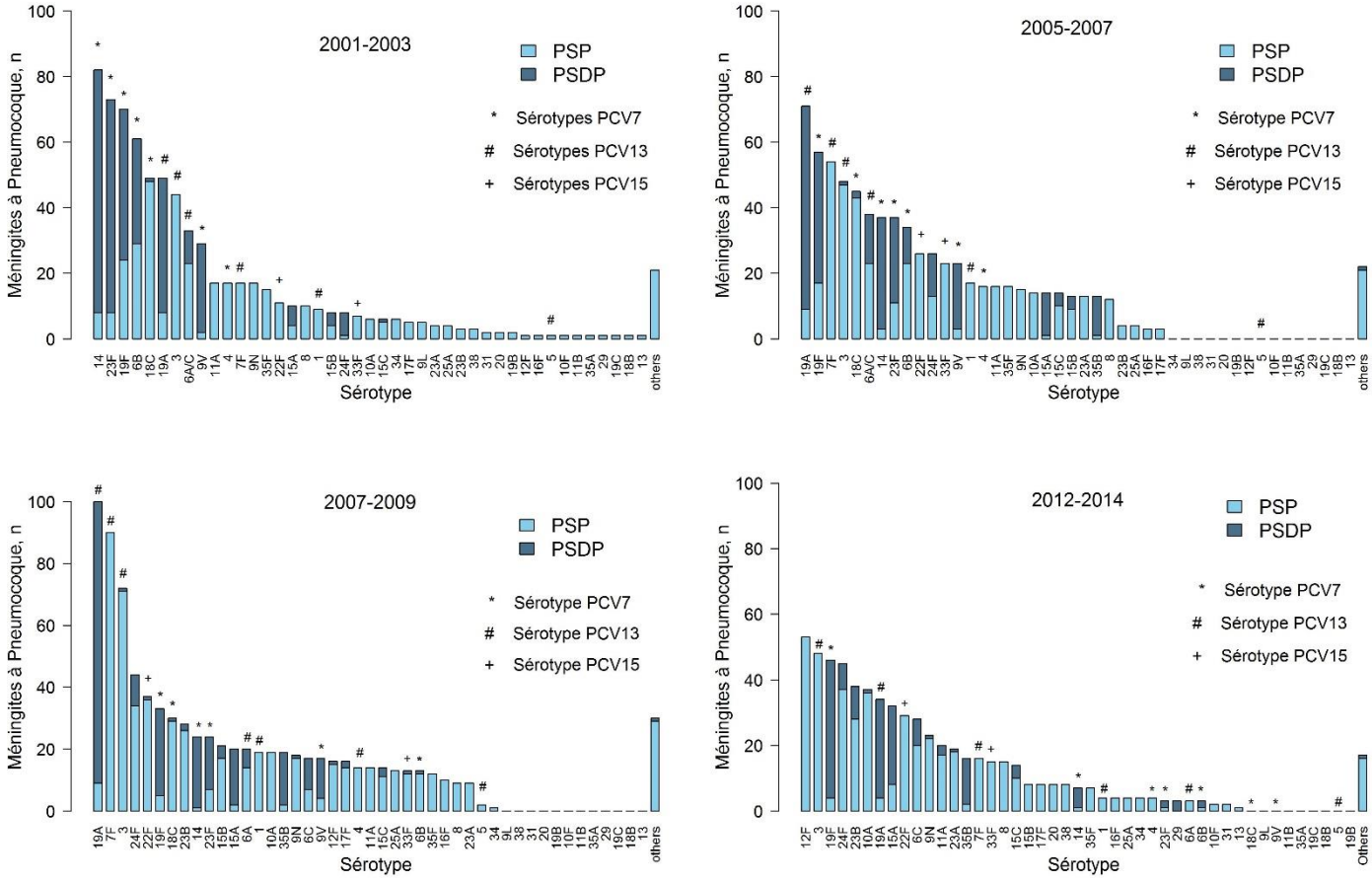
Population générale

La distribution des sérotypes a considérablement évoluée avec l'introduction des deux formulations du vaccin Prevenar (cf. *Figure 3.20*). Avant la vaccination (2001–2003), les sérotypes PCV7 étaient les plus fréquents (couvrant notamment 53% des cas totaux de MP) et ils se caractérisaient pour la plupart par une sensibilité diminuée à la pénicilline (Annexe A : Tableau 1).

Avec l'introduction du premier vaccin PCV7, (périodes 2005–2007 et 2007–2009), les sérotypes qui ont ensuite été ajoutés au vaccin PCV13 sont devenu dominants (19A, 7F ou 3) ; en outre, plusieurs sérotypes non vaccinaux ont émergé (12F, 23B, 24F ou 35B), en gagnant jusqu'à 10 positions dans les rangs de la distribution des sérotypes (cf. *Figure 3.20*).

En 2012–2014, quatre ans après l'introduction du deuxième vaccin PCV13, d'autres sérotypes sont apparus dans les premiers rangs de la distribution sérotypique des MP, affichant néanmoins un nombre de souches isolées inférieur à celui des années précédentes. Parmi les sérotypes non vaccinaux, le 12F est devenu un sérotype dominant (passant de 2% des souches isolées de MP en 2007–2009 à 8% en 2012–2014) alors que le 24F a confirmé sa position parmi les sérotypes non vaccinaux les plus fréquents (cf. *Figure 3.20*). Bien que leur augmentation ait débuté après l'introduction du vaccin PCV7, les deux sérotypes non vaccinaux 23B et 10A ont émergé fortement après l'introduction du vaccin PCV13, suivis des sérotypes 15A et 6C. Le sérotype 3 (le deuxième sérotypes le plus courant) ainsi que le sérotype 19A, les deux inclus dans le vaccin PCV13, sont restés relativement fréquents même après l'introduction du PCV13, représentant respectivement 8% et 6% des sérotypes des souches isolées (Annexe A : Tableau 1). De façon surprenante, le sérotype 19F (inclus dans le vaccin PCV7), après une première baisse de 85% en 2009–2010, suite à l'introduction du vaccin PCV7, a ensuite augmenté en devenant, en 2012-2014, le troisième sérotype le plus fréquent (et le premier parmi les sérotypes à sensibilité diminué à la pénicilline) (cf. *Figure 3.20*). Les deux sérotypes 22F et 33F, potentiellement inclus dans le futur vaccin (le PCV15), comptent uniquement pour 5% (22F) et 2% (33F) des souches isolées en 2012–2014 (Annexe A : Tableau 1).

Figure 3.20. Nombre de cas de Méningite à Pneumocoque en population générale selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline

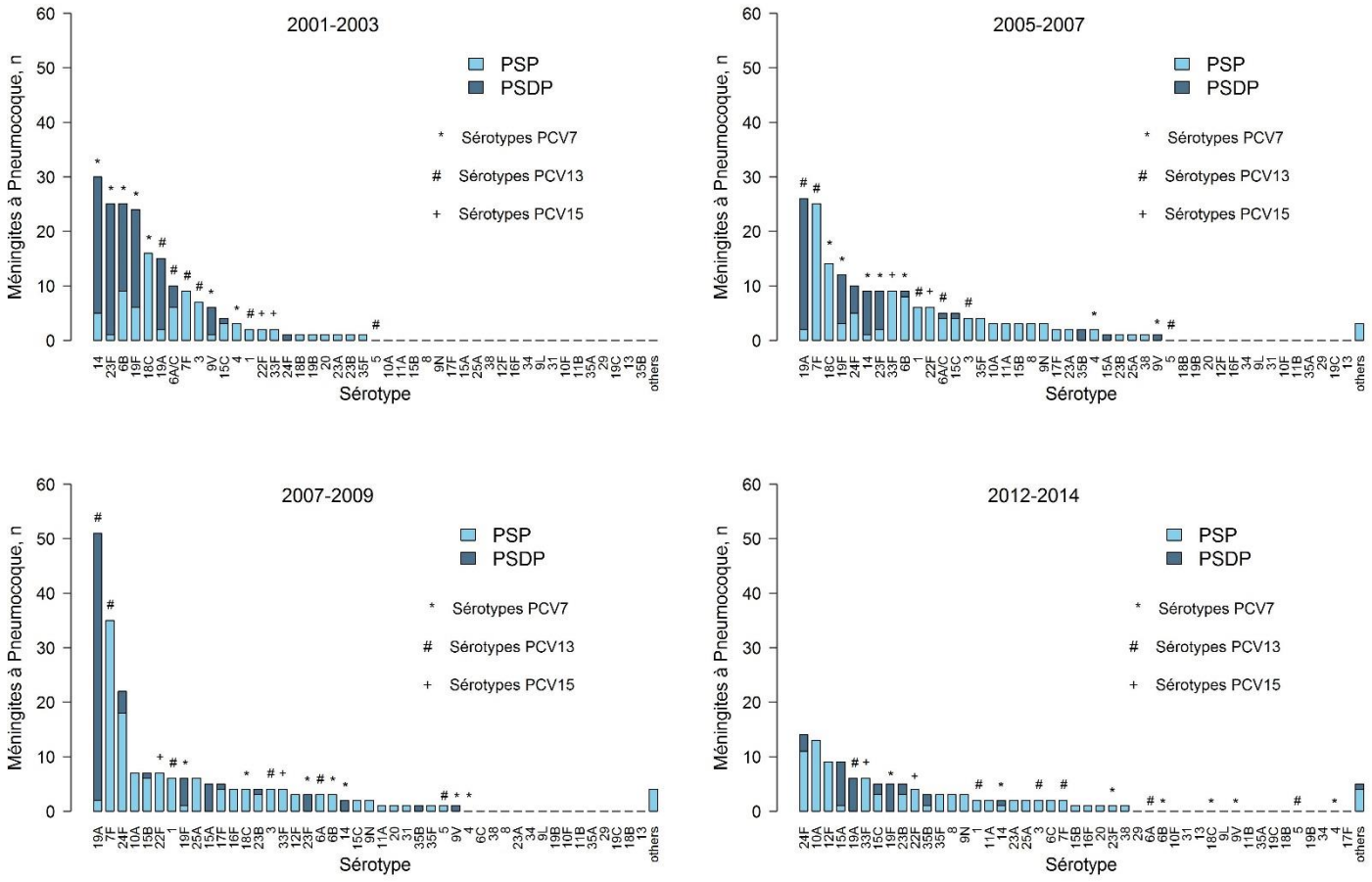


PSP indique les Pneumocoques susceptibles à la pénicilline et PSDP les Pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline.

Enfants de moins de 5 ans

Les sérotypes émergeant observés pendant les deux périodes post-PCV7 (2005–2007 and 2007–2009) ont été les mêmes que ceux observés dans la population générale, à l'exception du sérotype 3 qui est resté relativement rare par rapport aux autres (cf. *Figure 3.21*). En revanche, la prédominance des sérotypes non vaccinaux suite à l'introduction du vaccin PCV13 a été encore plus marquée dans ce groupe d'âge ; les sérotypes 24F, 10A, 12F et 15A, dans les premiers rangs de la distribution sérotypique, couvraient 39% des souches isolées de MP en 2012–2014. Juste derrière ces sérotypes émergeant, le 19A est resté le sérotype vaccinal le plus répandu (5% des souches isolées de MP), suivi par le sérotype 19F (4% des souches isolées), inclus dans le PCV7. Les deux sérotypes additionnels du PCV15 constituaient 5% (33F) et 4% (22F) des souches isolées de MP dans ce groupe d'âge en 2012–2014.

Figure 3.21. Nombre de cas de Méningite à Pneumocoque pour les enfants <5 ans selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline



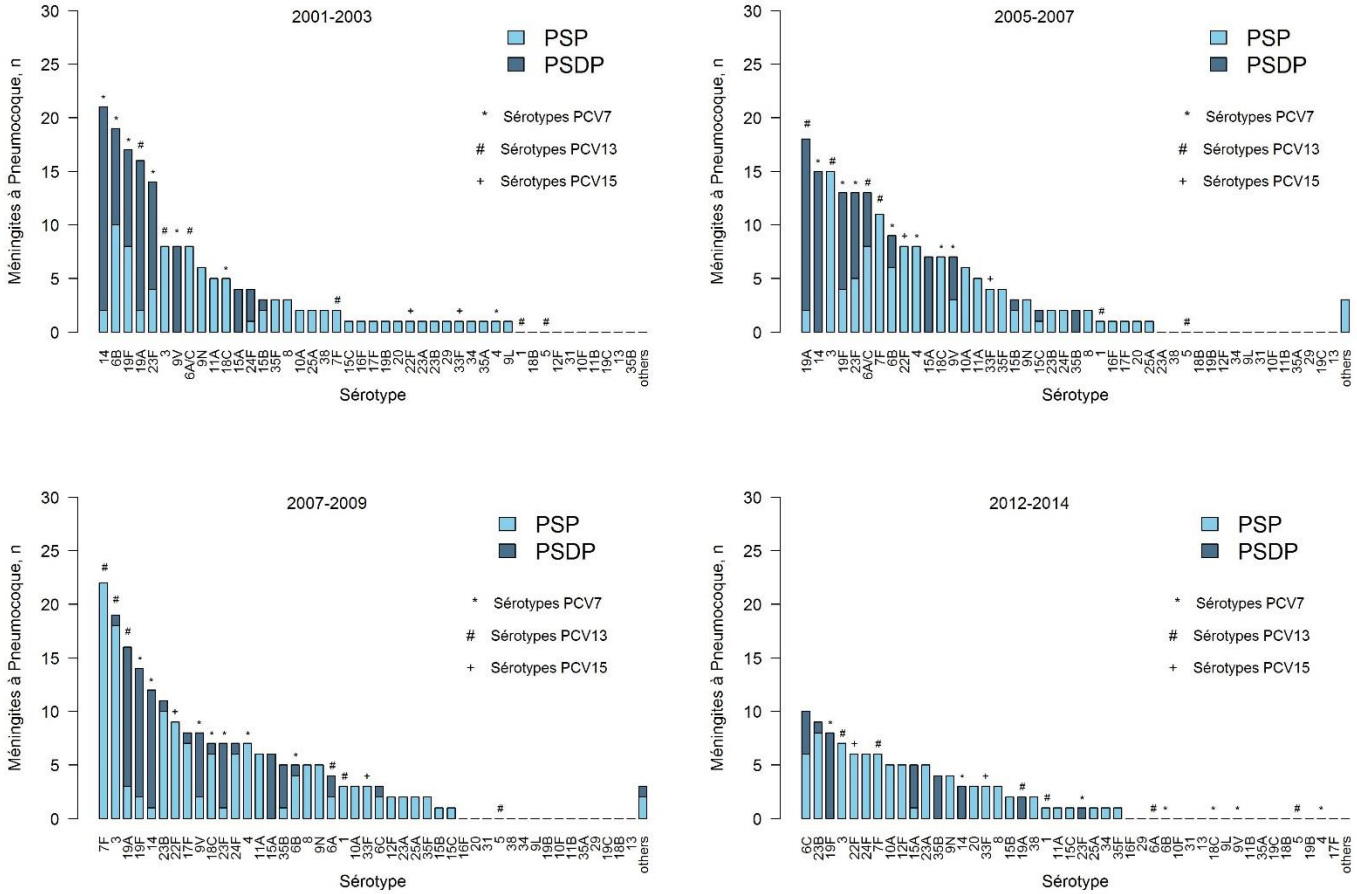
PSP indique les Pneumocoques susceptibles à la pénicilline et PSDP les Pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline.

Adultes de plus de 64 ans

Des différences dans la distribution des sérotypes ont été observées surtout pendant la période 2012–2014 (cf. *Figure 3.22*). En remontant depuis la 24ème position qu'il occupait en 2007–2009, le sérotype 6C a connu dans cette classe d'âge une augmentation importante, devenant responsable des cas des 10% des souches isolées de MP en 2012–2014. Les sérotypes 23B (isolés dans 9% des souches) et 24F (6% des cas) ont été les deux autres sérotypes non vaccinaux à émerger dans cette classe d'âge au cours de cette période. En ce qui concerne les sérotypes vaccinaux, le 19F (8%), le 3 (7%) et le 7F (6%) ont été les plus répandus au cours

des années 2012–2014. Les sérotypes additionnels prévu dans le vaccin PCV15 comptaient pour 6% (22F) et 3% (33F) des souches isolées de MP.

Figure 3.22. Nombre de cas de Méningite à Pneumocoque pour les adultes >64 ans selon le sérotype et la sensibilité à la pénicilline



PSP indique les Pneumocoques susceptibles à la pénicilline et PSDP les Pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline.

3.5. Discussion

3.5.a. Les constats après 11 ans de politique vaccinale

Le premier bénéfice net de l'introduction des deux vaccins PCV7 et PCV13 a été observé, à l'échelle de la population générale, seulement onze ans après la première introduction du vaccin, et notamment suite à l'introduction du vaccin PCV13 en 2010, avec une diminution significative de -25% du nombre de MP. Si l'introduction du premier vaccin PCV7 en 2003 n'a pas été suivie d'une réduction du nombre de MP dans la population générale, les MP de sérotypes vaccinaux ont, cependant, connu une diminution.

Le bénéfice du vaccin PCV7 sur les enfants et le phénomène d'immunité de groupe sur le reste de la population ont été confirmés par nos analyses. Un remplacement sérotypique partiel a également été observé après l'introduction du premier vaccin : en effet, l'augmentation importante des cas de MP en 2008–2009, menée par l'augmentation des sérotypes non vaccinaux à l'époque en pleine expansion, suggère que les bénéfices du vaccin PCV7 ont été rapidement rattrapés par le remplacement sérotypique (entre autres). L'introduction du vaccin PCV13 a permis de contrer cette augmentation, malgré une augmentation des sérotypes non vaccinaux qui a compensé et atténué l'effet du PCV13 en termes de réduction de MP. Cette réduction a été observée dès 2011–2012 chez les enfants de moins de 5 ans, en accord avec ce qui a été observée dans des études précédentes [207,208]. Les adultes de plus de 64 ans ont pu bénéficier, eux aussi, de l'effet d'immunité de groupe [101].

D'une part, le délai de 11 ans survenu entre la première introduction du vaccin PCV et une réduction effective du nombre de MP totales a été particulièrement long ; d'autre part, un deuxième vaccin (PCV13) a été nécessaire pour remédier aux conséquences du premier (PCV7). Différentes raisons peuvent expliquer les effets contrastés de cette politique vaccinale. Tout d'abord, lorsque le vaccin PCV7 a été introduit en 2003, la proportion des MP dues aux sérotypes inclus dans ce vaccin (53% dans nos données concernant seulement les MP) était relativement basse par rapport à d'autres pays [209] et son taux de couverture dans la population des enfants nées en 2004 était uniquement de 56% [207]. En revanche, la composition du deuxième vaccin PCV13 incluait les sérotypes les plus virulents de l'époque post-PCV7 (notamment le 19A) et son taux de couverture dès son introduction a été > 90%.

D'autres facteurs, comme la consommation d'antibiotiques ou l'évolution écologique naturelle du pneumocoque pourraient avoir eu des effets différents et inattendus sur l'évolution des MP. Pendant la période de vaccination au vaccin PCV7, la consommation d'antibiotiques a diminué,

alors qu'elle a été stable pendant la période concernée par le vaccin PCV13. Ces phénomènes pourraient expliquer en partie le long délai qui a été nécessaire pour observer une réduction du nombre de cas de MP.

3.5.b. Sérotypes vaccinaux avec évolutions inattendues

Bien que l'effet du PCV13 ait été positif sur les MP, son impact sur certains sérotypes vaccinaux reste controversé. Comme observé dans d'autres pays à revenu élevé ayant introduit le vaccin PCV13 [73,107,109,111,113], quatre ans après l'introduction du PCV13 le sérotype 3 est resté un des sérotypes les plus fréquents parmi les adultes plus âgés (>64 ans). Ceci s'expliquerait par une absence ou un très faible phénomène d'immunité de groupe pour ce sérotype qui est rare chez les jeunes enfants ; en étant sensible à la pénicilline, ce sérotype ne se répand pas beaucoup dans cette classe d'âge puisqu'elle est la plus fréquemment exposée à la consommation d'antibiotiques [210]. Un autre sérotype inclus dans le vaccin PCV13 pour lequel nos données montrent une diminution tardive est le 19A. Ce résultat fait écho à une autre étude menée trois ans après l'introduction du vaccin PCV13 chez les jeunes enfants aux US, qui a montré que le nombre de cas de MP est resté inchangé dans la population d'étude et que le sérotype 19A a continué à être le sérotype le plus répandu [211]. Pour le sérotype 19A, l'effet d'immunité croisée qui était attendu avec l'introduction du vaccin PCV7 en raison de l'inclusion du sérogroupe 19 (via le sérotype 19F) a été très limité. Par ailleurs, d'autres pays témoignent un effet tardif du vaccin sur ce sérotype, encore en pleine expansion lors de l'introduction du PCV13 [73,74]. Le sérotype vaccinale 19F semble émerger de nouveau en 2012-2014 ; en outre, il serait le premier responsable des échecs vaccinaux[5] observés en France [212]. Ce sérotype à sensibilité diminuée à la pénicilline pourrait avoir été favorisé par l'exposition importante de la population française aux antibiotiques, mais aussi par des anticorps induit par la vaccination plus faibles comparé aux autres sérotypes [213].

3.5.c. Remplacement sérotypique post-PCV13

Le remplacement sérotypique observé suite à l'introduction du vaccin PCV13 a été assez diffèrent selon les pays : au Pays de Galles, une augmentation importante des cas d'IIP (Infections Invasives à Pneumocoque) due au remplacement par les sérotypes non vaccinaux a

[5] Cas d'individus vaccinés ayant contracté une infection due à un sérotype inclus dans le vaccin

été observée, en particulier parmi les enfants de moins de 5 ans [112] ; en revanche, dans d'autres pays comme le Danemark, l'Espagne ou les US, le remplacement sérotypique a été limité et l'effet du vaccin a réduit le nombre de cas d'IIP [108,109,111]. En France, le remplacement sérotypique qui a suivi l'introduction du vaccin PCV13, a été caractérisé par l'émergence d'un ensemble de sérotypes non vaccinaux au même moment et avec des prévalences similaires. Cela a été très différent comparé au remplacement sérotypique qui a suivi l'introduction du vaccin PCV7 qui avait surtout conduit à l'émergence d'un unique sérotype virulent, le 19A [207]. L'analyse de l'évolution de la distribution sérotypique a mis en évidence l'émergence des sérotypes non vaccinaux 12F, 24F, 23B et 10A au cours de la période post-PCV13. Le sérotype 12F a occupé une position prédominante dans la population générale et chez les enfants <5 ans pendant la période 2011–2013, ce qui confirme les résultats d'autres études en France [214–216] et dans d'autres pays [217–220]. Avec le même potentiel invasif, le sérotype 24F a été aussi remarqué parmi les sérotypes émergeant en France [216] comme dans d'autres pays européens [73,221].

En contradiction avec les hypothèses d'existence d'une immunité croisée pour les sérotypes du même sérogroupe, pour lesquelles le sérotype non vaccinal 6C aurait dû diminuer du fait de la présence du sérotype 6A dans le vaccin PCV13 [113,222], nos analyses confirment une augmentation importante du sérotype 6C chez les plus de 64 ans déjà observée en France [223] et en Europe [73,112].

3.5.d. Limites et perspectives

Ce travail, étant réalisé à partir de données écologiques, ne permet pas de démontrer un lien causal entre l'introduction des vaccins et les évolutions du nombre de MP. En outre, en l'absence de série contrôle et compte tenu de la période pré-vaccinale à disposition assez limitée, nous ne disposons pas d'arguments en faveur d'un tel lien. Comprendre les dynamiques selon lesquelles, suite à une pression vaccinale, des sérotypes deviennent dominants, d'autres restent stables ou d'autres disparaissent est complexe. Bien que des sérotypes non vaccinaux soient devenus dominants (principalement le 12F, le 24F et le 6C chez les personnes âgés), des sérotypes vaccinaux (3 et 19F) sont restés parmi les plus fréquents, ce qui ne peut s'expliquer uniquement par la pression vaccinale. Il est donc difficile de prévoir les effets de l'introduction d'un vaccin dans leur ensemble. Entre les facteurs susceptibles d'intervenir, l'existence d'évolutions épidémiologiques propres à chaque sérotype ne peut pas être exclues, car des clones différents du même sérotype peuvent revenir de façon cyclique [184,224]. En plus de

leurs interactions naturelles, les sérotypes peuvent également se caractériser par une épidémicité intrinsèque (c.à.d. la capacité spécifique de se transmettre ou de coloniser). Ainsi, une transmissibilité plus élevée des sérotypiques 12F, 19A, 3 et 6 pourrait expliquer leur diffusion accrue. Enfin, la sélection des souches pneumococciques pourrait être expliquée par l'exposition aux antibiotiques, qui pourrait interférer dans le processus de remplacement sérotypique induit par le vaccin. Ainsi, certains mécanismes de résistance aux antibiotiques pourraient être associés à un « fitness cost », conférant aux bactéries résistantes un désavantage épidémique comparé aux souches sensibles. Ceci pourrait expliquer pourquoi les souches sensibles, désavantagées en cas d'importants niveaux d'exposition aux antibiotiques, deviennent plus épidémiques lorsque l'exposition aux antibiotiques diminue. En France, la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique ! » a conduit à une réduction de l'exposition aux antibiotiques de plus de 25%, diminution la plus importante enregistrée dans les pays à revenu élevées [48] ; cette réduction a été suggérée comme facteur ayant eu un impact sur l'augmentation des MP dues à des souches sensibles non vaccinales [67]. En l'absence de données mensuelles d'exposition aux antibiotiques au moment de cette étude, ces derniers n'ont pu être inclus dans le modèle.

3.6. Conclusions

Le remplacement sérotypique peut survenir rapidement, venant ainsi réduire l'efficacité des politiques vaccinales ; en outre, des changements écologiques de la bactérie peuvent intervenir suite à des politiques de santé publique visant à réduire la consommation des antibiotiques. Dans ce contexte, un système de surveillance réactif, dédié à la colonisation et à l'infection des bactéries humaines est indispensable. Les pouvoirs publics devraient être informés, en continu, de l'évolution des sérotypes et de l'épidémiologie des IIP, permettant ainsi une vigilance auprès des producteurs de vaccins afin d'adapter rapidement leur composition en fonction des évolutions sérotypique de la population cible. Les résultats de cette étude mettent en évidence l'émergence en France d'un groupe de sérotypes non vaccinaux différents de ceux qui émergent aux US, en particulier chez les enfants [211]. En effet, en 2014, si le vaccin PCV15 pourrait couvrir 21% des cas d'IIP chez les enfants aux US [109], en France, où les sérotypes 22F et 33F ont compté uniquement pour 9% des cas de MP en 2012–2014, ce vaccin serait inutile. À

l’inverse, si l’émergence des sérotypes non vaccinaux observée continue, une formulation différente avec une valence vaccinale plus grande serait nécessaire.

4. Analyse des variations géographiques du nombre méningites à Pneumocoque en France entre 2001 et 2016

4.1. Introduction

Les incidences des IIP ont présenté des variations géographiques entre l'Europe et les Etats Unis aussi bien avant qu'après l'introduction du vaccin PCV, les Etats Unis ayant enregistré des taux d'incidence jusqu'à 8 fois plus élevées que ceux observés en Europe [83,84]. Des différences ont également été observées entre pays européens, avec des incidences pour 100 000 enfants âgées de 2 ans allant de 11,4 cas en Suisse jusqu'à 93,5 en Espagne [85,114,225]. L'introduction des deux vaccins conjugués PCV7 et PCV13, protégeant respectivement contre le portage de sept et 13 sérotypes, a montré des effets homogènes sur les sérotypes vaccinaux, qui ont diminué de façon uniforme dans le groupe ciblé par la vaccination (les enfants de moins de 2 ans). Toutefois, leurs impacts ont été plus hétérogènes sur le reste de la population et les IIP dues aux sérotypes nonvaccinaux ; le phénomène de remplacement sérotypique a été en effet différent d'un pays à un l'autre [90,94,105,226–228]. Plusieurs facteurs pourraient contribuer à cette variabilité. Des différences dans la fréquence des prélèvements sanguins (qui étaient systématiques aux US, à la différence des pays européens) ou du liquide céphalo-rachidien pourraient expliquer, au moins en partie, les divergences des taux d'incidence entre US et pays Européens [82–84,88,114,115]. Les virus respiratoires et les facteurs météorologiques, menant à la saisonnalité hivernale des IIP, pourraient également participer à la variabilité de leurs incidences [36,116–120]. Enfin, cette diversité dans les taux d'incidence pourrait aussi être en rapport avec le fait que les populations plus à risque sur la base de caractéristiques cliniques, démographiques ou ethniques ne seraient pas réparties de manière homogène dans les pays ou les zones géographiques [13,85,99,117–119,124,126,229].

Les incidences des méningites à pneumocoque (MP) sembleraient être moins sujettes à la variabilité liée aux différentes pratiques cliniques ; en effet, les procédures de prélèvement du liquide céphalo-rachidien sont quasi-systématiques pour cette maladie en raison de sa gravité et de son taux de mortalité [83–85,114]. Cependant, des éléments en lien avec la prévention ou le traitement de cette infection, tels que les vaccins (conçu en premier lieu pour combattre cette infection particulièrement grave) et la consommation des antibiotiques, pourraient jouer un rôle majeur dans la variabilité des incidences. Comme déjà vu dans les chapitres précédents, un

élément qui peut être déterminant pour l'issue d'un programme de vaccination est, notamment, le taux de couverture vaccinale [89,103,104].

L'objectif du travail présenté dans ce chapitre est d'investiguer le rôle de la couverture vaccinale dans la variabilité des cas annuels de MP entre les départements français sur la période allant de 2001 à 2016. L'effet de la vaccination a été étudié en prenant en compte la composante géographique. D'autres facteurs potentiels, prenant part à la variabilité des MP, ont été étudiés, en particulier la consommation d'antibiotiques, certains facteurs climatiques et un indicateur de densité démographique. Un modèle de Poisson à effets mixtes, élaboré en collaboration avec un autre doctorant au sein de notre équipe, a été considéré pour cette analyse. Les estimations des paramètres du modèle ont été effectuées dans un cadre bayésien.

4.2. Méthode

4.2.a. Construction des indicateurs géographiques

A partir des données du CNRP, des indicateurs du nombre annuel de MP par département ont été construit pour la période d'étude (2001–2016), selon les trois groupes sérotypiques déjà considérées dans le chapitre précédent : les sérotypes PCV7 (MP dues aux sérotypes inclus dans le vaccin PCV7), les Delta6 (MP dues aux 6 sérotypes additionnels inclus dans le PCV13) et les non vaccinaux. Les indicateurs annuels par département pour ces trois groupes sérotypiques ont été obtenus pour la population générale et pour les deux classes d'âge les plus exposées : les enfants de moins de 5 ans et les adultes de plus de 64 ans. Ce travail a porté uniquement sur 93 des 96 départements de la France métropolitaine : les deux départements de Corse (codes du département : 2A et 2B) et le département d'Alpes de Haute-Provence (code du département : 4) ont été exclus. Les premiers n'ont pas été considérés dans l'analyse, malgré la disponibilité des données les concernant, en raison de la particularité de cette île d'un point de vue épidémiologique. Le dernier département n'a, en revanche, pas pu être pris en compte dans l'analyse car ses données ne sont pas envoyées au CNRP.

Des indicateurs pour les années de 2001 à 2016 et pour chacun des 93 départements inclus dans l'analyse ont été construits pour les autres variables étudiées. La variable d'intérêt a été le taux de couverture vaccinale. A partir des bases de données de l'Assurance Maladie, ce taux a été calculé dans chaque département pour les enfants d'un an révolu depuis l'année 2003 ; la démarche d'estimation de ce taux est présentée en 4.2.b. L'exposition aux antibiotiques, approchée par la consommation d'antibiotiques en ville, a pu également être prise en compte dans l'analyse à travers les données des remboursements des β-lactamines et macrolides issus des données de l'Assurance Maladie. Pour de tenir compte de l'augmentation de la population dans le temps et des différences entre les départements, cette variable a été exprimée en nombre de prescriptions d'antibiotiques / 1 000 habitants par an. En accord avec la littérature, les variables retenues pour étudier l'effet des facteurs météorologiques sur la variabilité des MP ont été la température moyenne annuelle en dégrées Celsius (°C), le cumul journalier moyen des hauteurs de précipitations en millimètres (mm) et le nombre journalier moyen des heures d'insolation (source : EIDER). Enfin, pour tenir compte de la densité démographique, quatre « types » de département ont été définies selon les quantiles de la distribution de la densité de la population (en habitants / km²) dans tous les départements de France en 2015 (source :

Recensement de la population, Insee). Selon sa densité (en habitants / km²), chaque département a donc été classé dans une de ces quatre catégories :

- Q1 (densité basse) : densité < 53,1 (26 départements)
- Q2 (densité moyenne) : 53,1 ≤ densité < 104,6 (31 départements)
- Q3 (densité élevée) : 104,6 ≤ densité < 198,8 (18 départements)
- Q4 (densité très élevée) : 198,8 ≤ densité (19 départements)

La stabilité de cette variable a été vérifiée en comparant la répartition des départements faite selon les données démographiques des seules autres années disponibles pour la période étudiée : 2010 et 1999. Même si les valeurs des quantiles étaient différentes entre ces trois années, la répartition des départements entre les quatre quantiles était identique entre 2010 et 2015 ; en 1999, seulement pour 4 départements appartenaient à une catégorie différente par rapport aux deux autres années, mais cela n'a pas impacté la catégorie qui a été choisie comme référence (Q1 : baisse densité), qui a gardé toujours les mêmes 26 départements en 1999, 2010 et 2015. En accord avec cette stabilité du classement des départements selon quatre catégories de densité sur la période d'étude, les données de l'année 2015 ont été retenues pour la construction de cette dernière. La répartition des départements dans les quatre catégories de densité démographique est illustrée dans la *Figure 4.25*.

La population pour chaque département et chaque année, en globale et dans les deux classes d'âge étudiées, a été considérée pour le calcul des incidences et pour les modèles de Poisson.

4.2.b. Estimation de la couverture vaccinale

A partir des données de l'Assurance Maladie, les remboursements des délivrances du vaccin Prevenar® (7 ou 13 valent) de 2003 à 2016, ont permis d'estimer les taux de couverture vaccinale pour chaque département. L'estimation a tenu compte du changement, en 2008, des recommandations françaises concernant le schéma vaccinal. Le premier schéma vaccinal recommandé (avant 2008) comportait :

- Pour les enfants vaccinés avant 6 mois : une dose à 2, 3 et 4 mois (ce qu'on définit « primo-vaccination »), plus un rappel entre 12 et 15 mois ;
- Pour les enfants vaccinées après 6 mois :
    - entre 7 et 11 mois, deux doses à au moins un mois d'intervalle et une troisième dose au cours de la deuxième année de vie ;

- entre 12 et 23 mois, deux doses avec au moins deux mois d'intervalle ;
- après 24 mois, une dose de vaccin suffisait.

Après 2008, le schéma a été allégé en réduisant la primo-vaccination à une dose à 2 et 4 mois, toujours suivies d'un rappel à 12 mois.

Un travail de l' Institut National de Veille Sanitaire (InVS, devenu aujourd'hui *Santé Publique France*) portant sur l'estimation des couvertures vaccinales à travers l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB, un échantillon permanent représentatif des bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie) a montré que, pour le vaccin Prevenar 7®, les premières doses n'étaient souvent pas retrouvées dans les bases SNIRAM [53] ; dans ce travail, en effet, les délais observés pour chaque bénéficiaire entre la deuxième et la troisième dose correspondaient plus souvent aux délais attendus entre la troisième dose et la dose de rappel [53]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que, étant administrées très tôt dans la vie, les délivrances et les remboursements de ces premières doses pourraient avoir vocation à être faite plus facilement via la carte vitale d'un parent ou d'un frère ou sœur plus âgés, auquel cas elles ne pourraient pas être associées à leur vrai bénéficiaire.
En conséquence, le nombre de doses retenu ici pour qu'un individu soit considéré vacciné a été limité à 3 avant 2008, et 2 ensuite.

Comme mentionné dans le paragraphe 2.2, à partir de l'année 2006, un numéro de bénéficiaire pseudonymisé est associé à chaque remboursement. Deux méthodes d'estimation de la couverture vaccinale ont donc été réalisées : 1) une qui exploite l'information disponible sur les bénéficiaires pour les années de 2006 à 2016 et qui permet de suivre la consommation de soins des individus et de connaître ainsi le nombre de doses délivrées par chacun ; 2) une autre qui, en défaut d'information sur le bénéficiaire (années de 2003 à 2005), considère le nombre agrégé de doses délivrées par département et estime le nombre d'individus vaccinés en le rapportant à la taille de la population cible du département.

A partir de 2006, le nombre de doses de vaccin Prevenar® remboursées pour chaque bénéficiaire a été calculé (méthode 1). Seule l'année de naissance est fournie au sein de la base à notre disposition, ainsi, l'âge au moment de la délivrance est disponible uniquement en année. Par simplification, la couverture vaccinale a été estimée par cohortes de naissance : le nombre d'enfants ayant reçu (c.à.d. eu une délivrance de) au moins trois doses (ou deux doses après 2008) l'année de leur naissance t ou l'année suivante t+1 ont été considérés comme correctement vaccinés l'année t+1 (cf. Formule 4.1).

Le statut vaccinal l'année *t*+1 d'un enfant *i*, né l'année *t*, du département *d*, $VACC_{i,t,d}^{t+1}$, est défini par :

$$VACC_{i,t,d}^{t+1} = \begin{cases} 1 & \text{si} \sum_{t,t+1} doses_i / D_t \geq 1 \\ 0 & \text{si} \sum_{t,t+1} doses_i / D_t < 1 \end{cases} \tag{4.1}$$

avec $D_t = \begin{cases} 3 & si\ t < 2008 \\ 2 & si\ t \geq 2008 \end{cases}$ et $\sum_{t,t+1} doses_i$ représente le nombre de doses remboursées pour l'enfant i, pendant son année de naissance et celle qui a suivi.

Pour le département *d*, le nombre d'enfants nées l'année t et considérés comme vaccinés l'année t+1 est défini par :

$$NVACC_{t,d}^{t+1} = \sum_{i=1}^{N_{1,d}^{t+1}} VACC_{i,t,d}^{t+1} \tag{4.2}$$

où $N_{1,d}^{t+1}$ est le nombre d'enfants d'un an révolu l'année *t*+1 dans le département *d*.

Pour une année *t*+1 et un département *d*, le taux de couverture vaccinale, en %, est défini par :

$$CV_d^{t+1} = NVACC_{t,d}^{t+1} / N_{1,d}^{t+1} \times 100 \tag{4.3}$$

Pour les années avant 2006, pour un département *d*, le nombre d'enfants nés l'année *t* considérés comme vaccinés à *t*+1 a été simplement obtenu en divisant par 3 le nombre des doses délivrées l'année *t* aux individus nés la même année (méthode 2) :

$$NVACC_{t,d}^{t+1} = \sum_t doses^t / 3 \tag{4.4}$$

où $\sum_t doses^t$ représente le nombre de doses remboursés pendant l'année t aux enfants nés l'année t.

Comme précédemment, ce nombre a été rapporté à la population des enfants d'un an révolu à l'année *t*+1 pour obtenir la couverture vaccinale de l'année *t*+1 (cf. Formule 4.3)

Cependant, comparée à la méthode 1 où l'information avait pu être traitée au niveau du bénéficiaire, cette méthode surestime le nombre d'enfants vaccinés ; en effet, les doses remboursées pour les enfants pas entièrement vaccinés sont comptabilisées et ainsi participent dans le calcul des vaccinations complètes. Pour tenir compte de cela, les taux de couverture vaccinale estimés avant 2006 ont été corrigés par un ratio correctif. Ce ratio est égal au rapport des taux de couverture vaccinale de 2007 estimés par la méthode 1 et par la méthode 2.

4.2.c. Analyse Statistique

Statistiques Descriptives

Dans un premier temps, des simples statistiques descriptives ont été utilisées pour étudier la variabilité des MP et les caractéristiques des autres variables. Afin de tenir compte des différences des tailles de population et pouvoir ainsi effectuer des comparaisons directes entre les départements, des incidences pour 100 000 habitants ont été calculées. Les enfants de moins de 5 ans et les adultes à partir de 65 ans, ont été également considérées pour évaluer le poids de ces deux classes d'âge plus à risque dans la population générale et leur contribution aux variations géographiques. Les moyennes annuelles des incidences entre les départements et leurs écarts-types (σ), ainsi que les valeurs annuelles maximales ont été calculées pour chaque groupe sérotypique, pour la population générale et les deux classes d'âge déjà mentionnées. Le nombre de départements ayant reporté 0 cas de MP a été également calculé chaque année.

Les moyennes annuelles et leurs écart-types (σ), les valeurs minimales et maximales et les 25ème et 75ème percentiles ont été calculés pour la couverture vaccinale, ainsi que pour les autres variables quantitatives considérées dans cette étude (la consommation d'antibiotiques, considérée en nombre brut de prescriptions et en nombre pour 1000 habitants, et les 3 variables météorologiques : température, pluie et ensoleillement). La répartition des départements selon les catégories de densité démographique est également présentée.

Modèle de Poisson à effets mixtes

Pour les trois classes d'indicateurs de MP, un modèle de Poisson à effets mixtes a ensuite été construit pour estimer l'impact de la couverture vaccinale et des autres variables considérées sur la variabilité géographique. L'inclusion d'effets mixtes dans la régression du Poisson a été envisagée afin de de prendre en compte la variabilité liée à des caractéristiques de chaque département non explicitées dans l'analyse. Ces types de modèles sont composés d'une partie

fixe et d'une partie aléatoire : dans le cas de cette analyse, la partie fixe est identique pour chaque département et représente un effet au niveau national, alors que la partie aléatoire est propre à chaque département et traduit la variabilité liée à des caractéristiques locales. Trois modèles de Poisson ont principalement été considérés : un modèle vide (M1), un modèle univarié comprenant uniquement le taux de couverture vaccinale (M2) et un modèle multivarié (M3) qui, incluant le taux de couverture vaccinale, a testé les autres variables à l'aide d'une procédure pas à pas ascendante. Une analyse de sensibilité a été réalisé en considérant un modèle de Poisson « Zero-Inflaté » (ZIP, *Zero-Inlfated* en anglais, c.à.d. un modèle de Poisson avec surreprésentation de zéros).

Le modèle vide (M1) a été formulé de la façon suivante :

(M1)

$$y_{i,t,d} \sim P(\lambda_{i,t,d}) \tag{4.5}$$

$$\log(\lambda_{i,t,d}) = \underbrace{\alpha_i}_{Partie\ fixe} + log(pop_{t,d}) + \underbrace{\mu_{i,d} + \delta_{i,t}}_{Partie\ aléatoire}$$

Avec :

y = le nombre de MP
i = classe sérotypique : PCV7, Delta6 (PCV13-PCV7) et Nonvaccinaux
t = année, de 2001 à 2016
d = département, de 1 à 93
$pop_{t,d}$ = population pour chaque département *d* et chaque année *t* / 100 000

$y_{i,t,d}$ est le nombre de MP selon le groupe sérotypique *i* pour chaque département *d* et chaque année *t* ; la moyenne de ce nombre est estimée par la constante α_i. Les termes $\mu_{i,d}$ et $\delta_{i,t}$ constituent les effets aléatoires distribués autour d'une moyenne 0 suivant une loi normale : pour chaque groupe sérotypique *i*, le premier est associé au département *d* et le deuxième est associé à l'année *t*. Une variable « offset » $pop_{t,d}$ a été incluse afin de tenir compte de la taille de la population pour chaque département *d* et chaque année *t* : ce terme a été divisé par 100 000 afin d'obtenir des résultats directement interprétables comme des incidences.

Afin de pouvoir tenir compte de l'effet incrémentale attendu d'une couverture vaccinale qui s'améliore au cours du temps, le modèle M1 a été défini comme suit :

(M2)

$$log(\lambda_{i,t,d}) = \underbrace{\alpha_i + z_{i,t,d}}_{Partie\ fixe} + log(pop_{t,d}) + \underbrace{\mu_{i,d} + \delta_{i,t}}_{Partie\ aléatoire} \tag{4.6}$$

$$z_{i,t,d} = z_{i,t-1,d} + \beta_i \times CV_{t,d}^{7} + \gamma_i \times CV_{t,d}^{13}$$

où $CV_{t,d}^{7}$ et $CV_{t,d}^{13}$ sont, respectivement, la couverture vaccinale du vaccin PCV7 et du vaccin PCV13 pour chaque année *t* et département *d*. Sachant que les deux variables de couverture vaccinale sont mutuellement exclusives (c.à.d. la variable CV^{13} a une valeur nulle quand CV^{7} a une valeur positive et vice-versa), l'effet de la couverture vaccinale sur chaque groupe sérotypique *i* est exprimé par les coefficients β_i et γ_i, les deux inclus dans le terme $z_{i,t,d}$. Ce terme $z_{i,t,d}$ correspond à l'effet incrémentale de la couverture vaccinale sur les MP de classe *i* pour l'année *t* et pour chaque département *d*, et, pour une classe i et un département d donnés, il est conçu de la façon suivante :

$$\log(\lambda_{2001}) \underbrace{\underbrace{\underbrace{\underbrace{\xrightarrow[\beta\times CV_{2001}]{}}_{z_{2001}} \log(\lambda_{2002}) \xrightarrow[\beta\times CV_{2002}]{}}_{z_{2002}} \log(\lambda_{2003}) \xrightarrow[\beta\times CV_{2003}]{}}_{z_{2003}} \log(\lambda_{2004}) \cdots\cdots \xrightarrow[\gamma\times CV_{2016}]{}}_{\vdots\ z_{2016}} \log(\lambda_{2016}) \quad (4.7)$$

où $CV_t = CV^7$ pour $t < 2010$ et $CV_t = CV^{13}$ pour $t \geq 2010$.

L'effet cumulatif de la couverture vaccinale pour une année donnée correspond à la somme des effets moyens de la couverture vaccinale des années antérieures, l'effet moyen étant le produit du paramètre estimé et de la couverture vaccinale associée.

Pour les trois premières années de la période d'étude, la variable CV^{7} est nulle ; en conséquence, la constate du modèle M2 correspond au nombre moyen de MP par classe *i* pour 100 000 habitants pendant la période pré-vaccinale (2001–2003).

Ensuite, les autres variables considérés ont été incluses dans le modèle M2 (modèle M3). Pour étudier l'effet de la variable qualitative résumant la densité démographique, la catégorie de référence choisie a été celle des départements à densité basse/faible (Q1) ; trois variables indicatrices dichotomiques (ayant valeur 0 ou 1) représentant les autres catégories (Q2, Q3, Q4) ont été insérées dans le modèle. La constante du modèle M3 correspond alors au nombre moyen de MP/100 000 habitants pour chaque classe *i* pendant la période pré-vaccinale et dans les départements à basse densité démographique.

Le modèle M3 retenu pour la population générale, incluant uniquement les variables associées à un paramètre significatif, a été ensuite reproduit pour les deux autres classes d'âge considérées.

Analyse de sensibilité

La MP étant une maladie peu fréquente, un nombre important de 0 est attendu dans nos données. Dans ce cadre, un modèle ZIP pourrait être plus adapté qu'un simple modèle de Poisson. Ainsi, pour la population générale, un modèle ZIP (équivalent au modèle M3) a été estimé. Ce modèle suppose la présence de deux groupes sous-jacents : un groupe d'observations toujours égales à 0 et son groupe complémentaire. Le modèle ZIP considéré permet d'estimer simultanément deux modèles de régression distincts : un modèle logistique qui modélise la probabilité d'appartenir au groupe dont la moyenne=0, et un modèle de Poisson pour le groupe dont la moyenne ≥ 0.

Méthode d'estimation et interprétation

Les estimations des paramètres ont été réalisées dans un cadre bayésien en utilisant le logiciel JAGS (*Just Another Gibbs Sampler*), qui utilise les méthodes de Monte-Carlo par chaîne de Markov (MCMC). Les différents modèles ont été comparés à travers le critère d'information de la déviance ou DIC (*Deviance Information Criterion*) en anglais [230,231]. Les distributions *a priori* pour la constante et les paramètres ont été spécifiées comme gaussiennes, avec une moyenne = 0 et une précision $\sigma = 0.000001$. Les valeurs *a priori* de la précision (inverse de la variance) des deux effets aléatoires μ et δ ont été définies par une distribution gamma avec un paramètre de forme = 0.001 et un paramètre d'échelle = 0.001. Un total de 50.000 itérations ont été exécutées sur trois chaînes, après une période de chauffe (burn-in en anglais) de 5.000 itérations. La convergence des paramètres a été vérifiée visuellement sur les représentations graphiques des chaines de Markov simulées, des distributions et des autocorrélations des paramètres.

A partir des estimations des paramètres, les risques relatifs (RR) ou les risques relatifs ajustés (RRa) associés à chaque variable ont été obtenus en calculant les valeurs exponentielles des moyennes *a posteriori* estimées pour chaque coefficient du modèle. A l'exception des RR des constante, les RR(a) peuvent être interprétés comme le changement relatif du nombre moyen de MP attendu pour l'augmentation d'une unité de la (co)variable [232]. De manière générale :

- RR= 1 : pas de changement relatif du nombre de MP

- RR < 1 : réduction relative du nombre de MP, quantifiée par : (1-RR)%
- RR > 1 : augmentation relative du nombre de MP, quantifiée par : (RR-1)%

Les RR associés à la couverture vaccinale expriment l'écart de l'effet cumulé $z_{i,t,d}$ de la couverture vaccinale d'une année sur l'autre, d'après 4.6 :

$$exp^{z_t} = exp^{z_{t-1}} \times RR$$

Donc

$$RR = \exp(z_t - z_{t-1})$$

Puisque l'effet sur l'incidence des MP d'une augmentation d'une seule unité (c.à.d. 1%) de couverture vaccinale n'est pas très parlant, les RR présentés et discutés dans le texte pour les variables $CV_{t,d}^{7}$ et $CV_{t,d}^{13}$ correspondent à une augmentation de 10 unités (c.à.d. 10%) de couverture vaccinale.

Enfin, les exponentiels des moyennes *a posteriori* estimées pour chaque effet aléatoire fournissent les RR résiduels, ou inexpliqués, (RRr) associés à chaque département ou année. Les intervalles de crédibilité (ICr) à 95% de ces estimations ont été calculés.

Le logiciel SAS v9.4 (SAS Institute, http://www.sas.com/) a été utilisé pour la gestion initiale des données, le calcul des couvertures vaccinales et les statistiques descriptives. Toutes les analyses ont été ensuite effectuées sous R (version 3.2.5) avec le package R2jags (https://CRAN.R-project.org/package=R2jags).

4.3. Résultats

4.3.a. Statistiques descriptives

PM

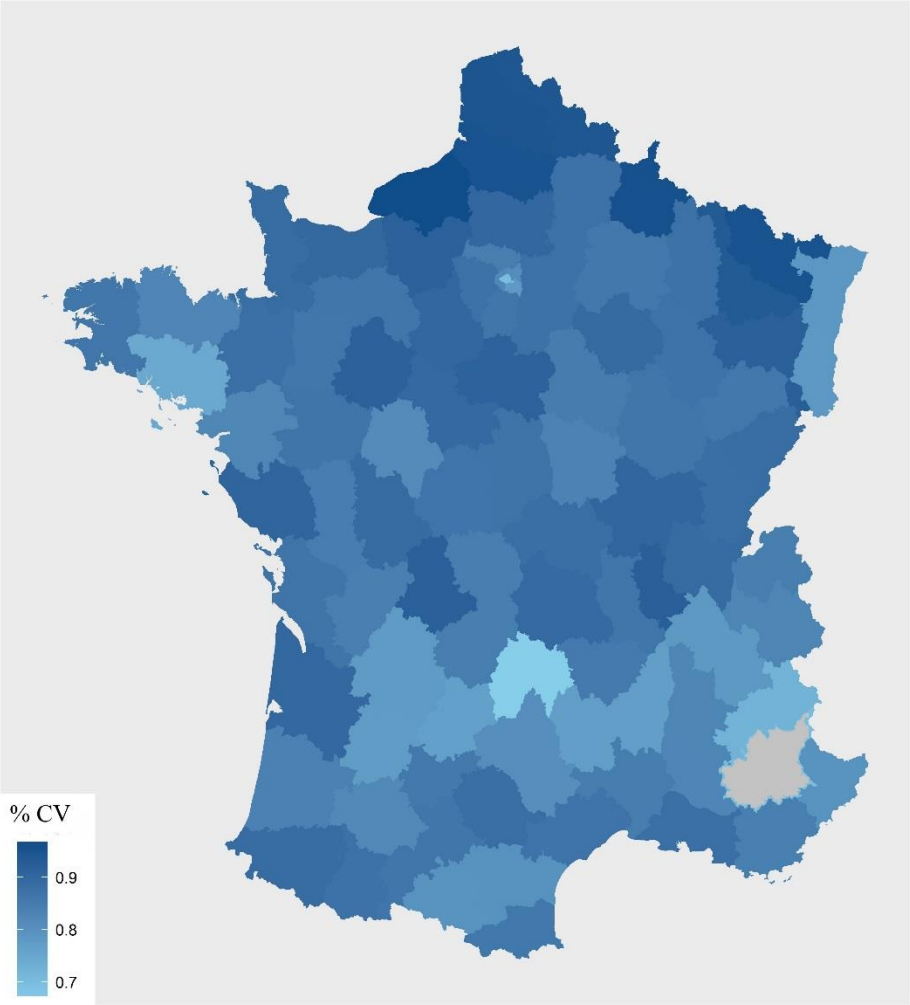
Sur la période d'étude, les moyennes (et les σ associés) des incidences départementales des MP pour les sérotypes PCV7, Delta6 et non vaccinaux ont été de, respectivement, 0,13 (0,29), 0,13 (0,23) et 0,28 (0,36) cas/100 000 habitants (cf. Tableau 4.7). Sur l'ensemble de la période étudiée, 32% des observations étaient des 0, c.à.d. des départements n'ayant observé aucun cas de MP sur une année donnée. Les cas de MP chez les enfants <5 ans et les adultes >64 ans représentent près de la moitié des cas totaux (Annexe B : Tableau 1 et Tableau 2). Par conséquent, les incidences moyennes (et leurs σ) ont été plus élevées pour ces groupes plus à risque et notamment pour les enfants (cf. Tableau 4.8 et Tableau 4.9) ; les taux d'incidence maximales étaient jusqu'à 3 fois plus élevés pour les adultes >64 ans et jusqu'à 8 fois plus élevés pour les enfants <5 ans que pour la population générale. Bien que la proportion d'individus >64 ans soit stable entre les départements et légèrement en augmentation de 16% en 2001 à 19% en 2016, la proportion d'enfants âgés <5 ans est restée stable à 6% de la population générale tout au long de la période d'étude et l'écart-type de cette proportion entre les départements est resté inchangé à une valeur négligeable (0.005% jusqu'en 2011 et 0.006% ensuite) (Annexe B : Tableau 3).

Couverture Vaccinale

Depuis l'introduction du vaccin PCV, la couverture vaccinale moyenne pour les enfants d'un an révolu a augmenté tous les ans jusqu'à atteindre un plafond à environ 80 % en 2009 et progresser à son niveau maximum observé de 85% en 2016 (Tableau 4.10). Les taux de couverture vaccinale pour le PCV7 ont varié entre 3% en 2004 et 99% en 2009 ; pour le PCV13, le taux le plus bas observé est de 53% en 2011 et le taux le plus élevé est de 97% en 2016. La variation de la couverture vaccinale entre les départements est restée stable tout au long de la période d'étude (σ=6%). Au cours de la dernière année étudiée (2016), les taux de couverture supérieurs à la valeur du 75ème percentile (89,17%) étaient principalement concentrés dans les départements au nord et nord-est de la France (Seine Maritime, Ardennes, Somme, Moselle) tandis que les taux inférieurs au 25ème percentile (82,55%) étaient principalement dans le sud (Cantal, Hautes-Alpes, Lot, Ardèche, Lozère), à l'exception des départements de la région

parisienne et de quelques départements dans le nord-ouest du pays, comme le Morbihan (cf. Figure 4.23).

Figure 4.23. Taux de couverture vaccinale estimés pour chaque département pour l'année 2016 à partir des données de l'Assurance Maladie.



CV : couverture vaccinale. En gris le département exclu de l'analyse.

Tableau 4.7. Nombre de cas annuels de MP/100 000 habitants parmi 93 départements en France.

Année	MP-sérotypes PCV7			MP-sérotypes Delta6*			MP-sérotypes Nonvaccinaux			*N*. zéro/*N*. obs
	Moy	Σ	Max	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max	
Période Entière	0,13	0,29	2,69	0,13	0,23	2,60	0,28	0,36	3,96	483/1488
2001	0,23	0,46	2,23	0,07	0,16	0,89	0,13	0,30	1,82	62/93
2002	0,22	0,36	1,52	0,08	0,19	1,06	0,09	0,22	1,20	52/93
2003	0,27	0,50	2,53	0,12	0,22	1,06	0,12	0,25	1,41	51/93
2004	0,19	0,32	1,41	0,07	0,17	0,87	0,14	0,24	1,14	46/93
2005	0,21	0,43	2,69	0,13	0,24	1,20	0,19	0,34	1,44	54/93
2006	0,18	0,39	2,63	0,11	0,24	1,30	0,15	0,29	1,56	47/93
2007	0,21	0,25	1,63	0,29	0,42	2,60	0,27	0,30	1,51	10/93
2008	0,10	0,16	0,72	0,17	0,22	1,18	0,26	0,26	1,33	22/93
2009	0,08	0,12	0,55	0,26	0,26	1,46	0,35	0,30	1,40	12/93
2010	0,06	0,14	0,81	0,19	0,23	1,30	0,33	0,31	1,30	16/93
2011	0,06	0,12	0,68	0,17	0,19	0,70	0,46	0,37	1,68	8/93
2012	0,05	0,11	0,69	0,13	0,21	1,30	0,33	0,36	1,97	18/93
2013	0,06	0,14	0,83	0,08	0,13	0,69	0,42	0,34	1,44	16/93
2014	0,03	0,10	0,83	0,06	0,12	0,62	0,32	0,46	3,57	25/93
2015	0,04	0,13	0,83	0,05	0,10	0,44	0,32	0,33	1,57	25/93
2016	0,04	0,10	0,69	0,07	0,14	0,74	0,50	0,56	3,96	19/93

*Le groupe Delta6 comprend les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour obtenir le PCV13
MP : méningites à pneumocoque ; moy : moyenne ; σ : écart-type; max : maximum ; N. zéro: nombre de départements ayant 0 cas de MP ;
N. obs : nombre de MP observées

Tableau 4.8. Nombre de cas annuels de MP/100 000 enfants <5 ans parmi 93 départements français

Année	MP-sérotypes PCV7			MP-sérotypes Delta6*			MP-sérotypes Nonvaccinaux		
	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max
Période Entière	0,52	1,81	18,99	0,50	1,44	24,46	0,94	2,19	29,21
2001	1,38	2,77	12,94	0,30	0,88	4,47	0,30	1,03	6,47
2002	1,18	2,40	13,18	0,33	1,04	6,44	0,13	0,71	6,08
2003	1,30	3,41	18,99	0,61	1,58	8,02	0,28	0,84	4,01
2004	1,24	2,64	14,11	0,43	1,31	6,72	0,49	1,39	8,83
2005	0,90	2,31	12,01	0,54	1,32	7,82	0,60	1,60	10,99
2006	0,63	1,71	10,84	0,64	1,53	6,82	0,77	1,98	12,68
2007	0,67	1,48	7,08	0,90	1,91	10,71	0,99	2,12	11,94
2008	0,23	0,77	4,26	0,95	1,61	5,86	0,77	1,33	5,93
2009	0,07	0,48	4,45	1,23	1,99	9,39	1,32	2,49	12,80
2010	0,23	1,33	12,40	1,17	2,96	24,46	0,95	2,07	12,20
2011	0,06	0,30	2,19	0,30	0,86	5,01	1,50	2,46	10,25
2012	0,07	0,33	1,92	0,31	0,82	3,53	1,16	2,25	12,98
2013	0,19	1,38	13,02	0,11	0,52	3,20	1,40	2,20	9,46
2014	0,01	0,09	0,85	0,02	0,11	0,89	1,06	3,26	27,27
2015	0,04	0,21	1,32	0,08	0,41	3,00	1,45	2,30	8,93
2016	0,20	1,27	11,69	0,10	0,69	6,09	1,913	3,80	29,21

*Le groupe Delta6 comprend les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour obtenir le PCV13
MP : méningites à pneumocoque ; moy : moyenne ; σ : écart-type ; max : maximum.

Tableau 4.9. Nombre de cas annuels de MP/100 000 adultes >64 ans parmi 93 départements français

Année	MP-sérotypes PCV7			MP-sérotypes Delta6*			MP-sérotypes Nonvaccinaux		
	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max
Période Entière	0,21	0,64	7,79	0,20	0,57	6,14	0,40	0,78	6,64
2001	0,35	0,85	4,90	0,12	0,35	2,07	0,20	0,58	3,42
2002	0,30	0,68	3,06	0,15	0,46	2,52	0,16	0,39	1,68
2003	0,45	1,04	5,80	0,16	0,58	3,97	0,16	0,48	3,04
2004	0,27	0,67	3,58	0,12	0,39	2,61	0,17	0,47	2,25
2005	0,34	0,84	4,42	0,21	0,64	3,89	0,32	0,77	3,89
2006	0,32	1,05	7,79	0,16	0,56	3,89	0,24	0,63	3,19
2007	0,39	0,77	4,74	0,51	1,08	6,14	0,35	0,75	4,55
2008	0,19	0,43	1,93	0,18	0,41	1,89	0,43	0,69	3,03
2009	0,21	0,47	2,16	0,47	0,79	4,42	0,42	0,76	3,55
2010	0,09	0,31	1,52	0,23	0,46	2,11	0,63	1,08	6,09
2011	0,07	0,24	1,26	0,25	0,60	2,86	0,57	0,94	3,82
2012	0,13	0,39	1,79	0,15	0,50	3,21	0,58	0,81	3,48
2013	0,10	0,39	3,05	0,16	0,55	4,19	0,68	0,95	4,19
2014	0,07	0,36	2,99	0,12	0,37	2,09	0,45	0,96	6,63
2015	0,07	0,37	3,22	0,07	0,24	1,38	0,38	0,57	2,90
2016	0,05	0,19	1,10	0,14	0,37	1,96	0,64	1,03	5,04

*Le groupe Delta6 comprend les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour obtenir le PCV13
MP : méningites à pneumocoque ; moy : moyenne ; σ : écart-type ; max : maximum.

Tableau 4.10. Taux de couverture du vaccin PCV pour les enfants d'un an révolu dans 93 départements français, estimé à partir des données de l'Assurance Maladie.

Année	Moyenne	σ	Minimum	Maximum
2004	13%	5%	3%	23%
2005	24%	6%	9%	37%
2006	29%	6%	16%	42%
2007	39%	6%	21%	50%
2008	48%	6%	27%	60%
2009	79%	8%	54%	99%
2010	74%	6%	54%	87%
2011	72%	6%	53%	83%
2012	72%	6%	54%	82%
2013	74%	6%	54%	84%
2014	79%	6%	62%	89%
2015	80%	6%	64%	90%
2016	85%	6%	66%	97%

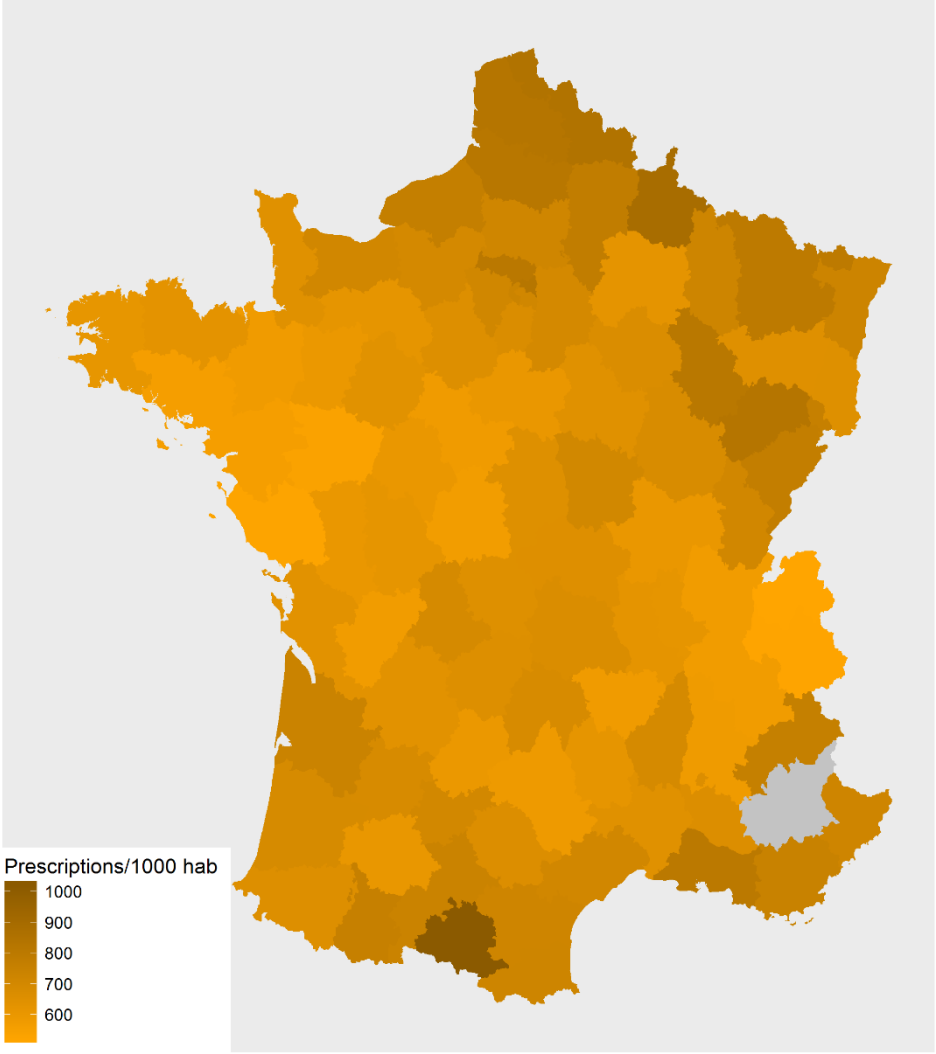
σ: écart-type

Consommation antibiotiques

Le nombre de remboursements de prescriptions d'antibiotiques (β-lactamines et macrolides) était élevé pendant les premières années de la période d'étude (presque 53 Millions de prescriptions dans les 93 départements étudiés, c.à.d. une moyenne de 867 prescriptions annuelles/1 000 habitants par département, σ=110,82). De 2002 à 2006 une diminution progressive a été observée, qui a mené au niveau le plus bas du nombre de prescriptions sur toute la période d'étude, à un peu plus de 39 Millions (en moyenne ± σ par départements, 616 prescriptions annuelles/1 000 habitants ± 74,55). Au cours des années suivantes, le nombre de prescriptions a de nouveau augmenté (jusqu'à 46 Millions de prescriptions, c.à.d. 714 prescriptions annuelles/1 000 habitants en moyenne par départements, σ=78,82), pour ensuite se stabiliser les dernières années autour de 44 Millions de prescription (en 2016, 681 prescriptions/1 000 habitants en moyenne ± 88,97). L'année 2016, une des plus variables en termes de prescriptions d'antibiotiques entre les départements avec l'année 2001, les départements avec un taux de prescriptions le plus importants (supérieures au 75ème percentile, c.à.d. 728,58/1 000 habitants) étaient surtout concentrés dans le nord et nord-est du pays (Ardennes, Nord, Pas-de-Calais), à l'exception de deux départements du sud, l'Ariège (présentant le taux le plus important) et les Bouches-du-Rhône. La même année, les

départements consommant le moins d'antibiotiques (inférieures à la valeur du 25ème percentile) étaient la Haute-Savoie, la Savoie et la Vendée (cf. Figure 4.24).

Figure 4.24. Prescriptions d'antibiotiques par département pour 1 000 habitants, estimés pour l'année 2016 à partir des données de l'Assurance Maladie.



En gris le département exclu de l'analyse

Variables Météorologiques

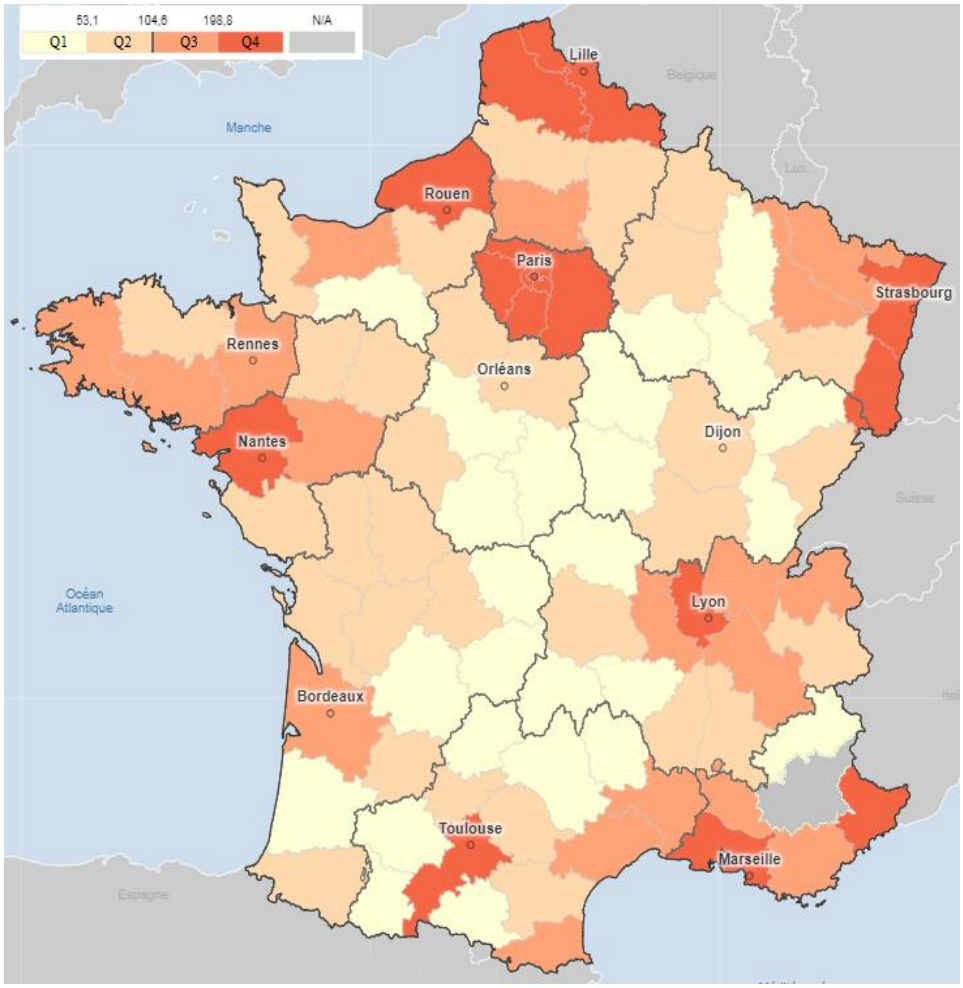
Les variables météorologiques (température moyenne annuelle, cumul journalier moyen de pluie en mm, nombre d'heures d'ensoleillement par jour) sont, comme attendu, restées homogènes d'une année sur l'autre ; elles présentent toutefois une variabilité entre les départements. La température moyenne annuelle sur le territoire a été de 12,15 °C ± σ= 1,50 sur la période d'étude. Le nombre d'heures d'ensoleillement, était, en moyenne, égal à 5,40 heures par jour, avec des maximums à 8 et des minimums à 2 heures. La hauteur moyenne du

cumul des précipitations par jour était de 2,15 mm ; à part certains départements du sud-est atteignant les 8 mm, assez peu de variabilité était observée pour cette variable dans le reste du pays. Les valeurs extrêmes se situent principalement dans un axe nord-sud, avec notamment les départements du sud-est (Alpes-Maritimes, Bouches du Rhône, Var) parmi les départements plus chauds, ensoleillés et pluvieux.

Densité démographique

La répartition des départements selon leur densité démographique est illustrée dans la Figure 4.25. Les départements à très haute densité sont majoritairement ceux qui abritent les plus grandes villes et métropoles française (notamment, Paris, Marseille, Lyon et Toulouse). Au contraire, les départements à densité basse se trouvent surtout dans le centre du pays.

Figure 4.25. Répartition des départements selon les quatre classes de densité démographique, 2015 (habitants/km²).



En gris le département exclu de l'analyse
Source : Insee, Recensement de la population (RP)..

4.3.b. Modèles à effets mixtes

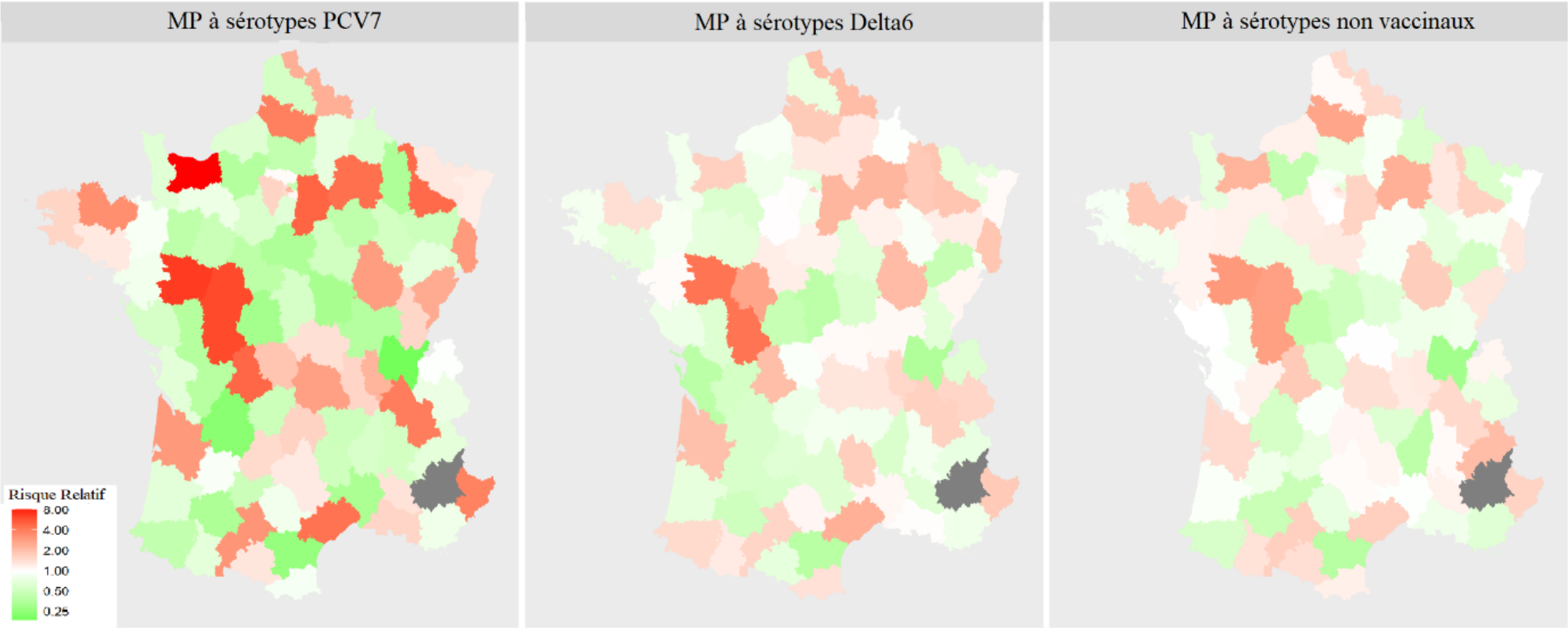
Population générale

Les estimations des paramètres effectuées par tous les modèles étudiés ont montré de bonnes convergences, permettant des interprétations fiables des paramètres. Les diagnostiques de convergences des estimations sont représentées graphiquement pour chaque paramètre du modèle M3 et se trouvent dans l'Annexe C.

Les estimations obtenues par le modèle vide M1 ont confirmé que, sur la période d'étude, les MP à sérotypes non vaccinaux ont présenté des incidences moyennes plus élevées (0,23/100 000 ; 95% ICr: 0,181 à 0,294) par rapport aux MP à sérotypes PCV7 (0,06/100.000 ; 95% ICr: 0,034 à 0,097) et à sérotypes Delta6 (0,10/100 000 ; 95% ICr: 0,074 à 0,133) (Table 3). La variance des effets aléatoires était plus importante pour la dimension géographique que temporelle. La *Figure 4.26* illustre les des RRr obtenus à partir des moyennes *a posteriori* estimés pour chaque département pour les trois groupes de sérotypes ; on observe une variabilité plus grande pour les sérotypes PCV7 que pour les deux autres groupes.

Avec l'introduction de la couverture vaccinale dans le modèle (M2), la valeur exponentielle de la moyenne *a posteriori* de la constante a augmenté pour les MP à sérotypes PCV7 (0,17 ; 95% ICr: 0,127 à 0,219) et Delta6 (0,09 ; 95% ICr: 0,075 à 0,115), mais elle a légèrement diminué pour les MP dues aux sérotypes non vaccinaux (0,15 ; 95% ICr: 0,123 à 0,180) (Tableau 4.11). L'effet de la couverture vaccinale PCV7 (CV^7) sur les MP a été confirmé pour les trois groupes sérotypiques. Une augmentation de 10 unités de la couverture vaccinale CV^7 a été associée, en moyenne sur la période d'étude, à une diminution supplémentaire de 6,1 % (95% ICr: 5,11% à 7,20%) des MP dues aux sérotypes PCV7 par rapport à l'année précédente, et à une augmentation des MP dues au sérotypes Delta6 et nonvaccinaux par rapport à l'année précédente de, respectivement, 3,4 % (95% ICr: 2,23% à 4,55%) et 3,1 % (95% ICr: 1,94% à 4,01%). En revanche, les variations de la couverture vaccinale du vaccin PCV13 (CV^{13}) ont été associées uniquement à des variations de MP dues aux sérotypes PCV7 et Delta6. Une augmentation de 10 unités de la couverture vaccinale CV^{13} a été associée à une diminution des MP à sérotypes PCV7 et Delta6 de 1,4 % (95% ICr: 0,69% à 2,14%) et 3,2 % (95% ICr: 2,44 % à 3,90 %).

Figure 4.26. Risque Relatifs résiduels (RRr) obtenus à partir des moyennes a posteriori estimées par le modèle vide (M1), 2001-2016.

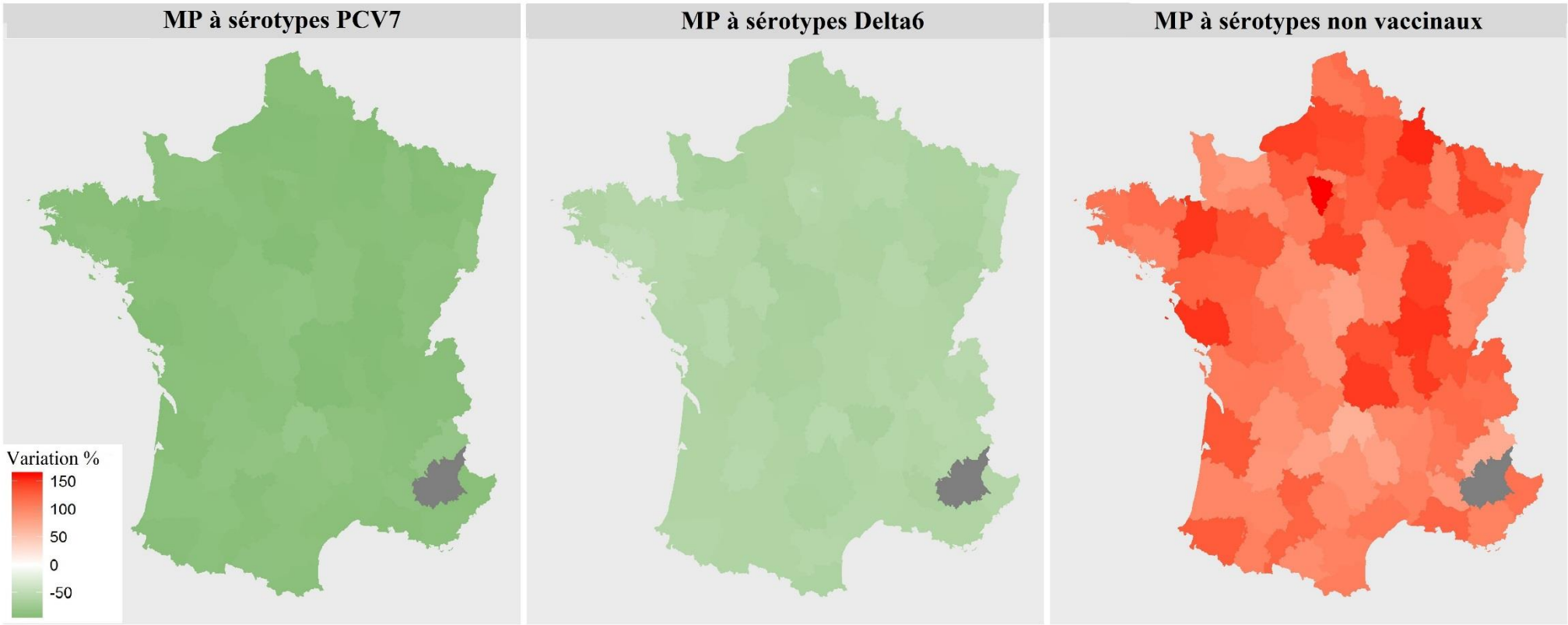


En gris le département exclu de l'analyse

La *Figure 4.27* montre la réduction en % des incidences des MP, par rapport à la période pré-vaccinale, dues aux effets cumulés jusqu'en 2016 de la couverture vaccinale dans chaque département. La médiane (et l'intervalle interquartile) de cette réduction entre les départements a été de 89% (87%, 91%) pour les MP dues aux sérotypes PCV7 et de 61% (58%, 63%) pour les MP à sérotypes Delta6.
Par rapport au modèle vide M1, la prise en compte de la couverture vaccinale a réduit les estimations des RRr associés aux zones géographiques mais la variance de l'effet aléatoire est restée stable pour les trois groupes sérotypiques considérés (*Figure 4.28* et Tableau 4.11). Pour les trois groupes sérotypiques, un regroupement de trois départements dans l'ouest de la France (Maine-et-Loire, Vienne et Indre-et-Loire) s'est démarqué par rapport aux autres départements avec des RRr particulièrement élevés. A l'inverse, les variances associées aux effets aléatoires temporels ont diminué de façon importante avec la prise en compte de la couverture vaccinale. Le DIC estimé a été supérieur à celui du modèle M1.

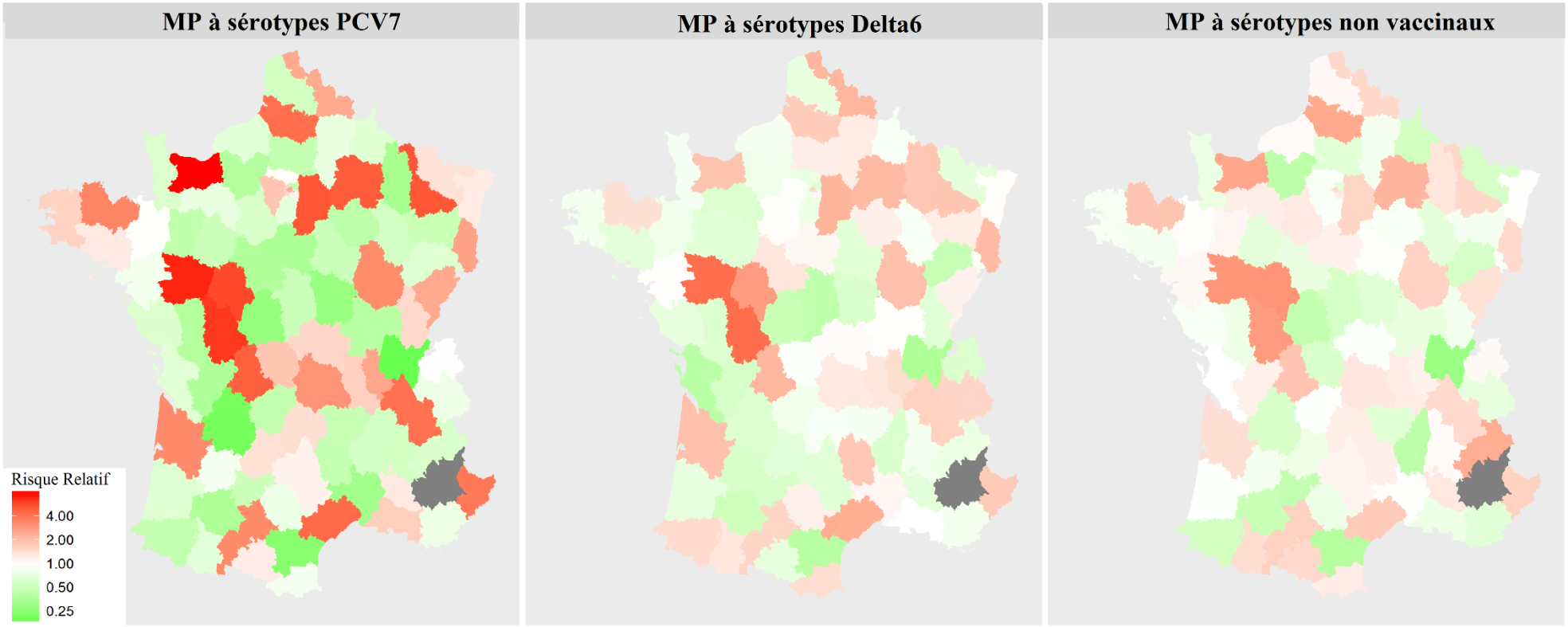
Parmi les autres variables étudiées, seule la densité des départements a été significativement associée aux MP (cf. Tableau 4.11 et Tableau 4.12). Les départements à moyenne, haute et très haute densité démographique sont plus exposés aux MP que les départements à densité démographique basse/faible. Les RRa estimés pour ces trois catégories de départements ont été de, respectivement, 1,46 (95% ICr: 1,159 à 1,864), de 1,72 (95% ICr: 1,349 à 2,226) et de 1,72 (95% ICr : 1,349 à 2,226). L'inclusion de cette variable dans le modèle n'a eu aucun impact sur les estimations des effets aléatoires (Annexe D : Figure 1)

Figure 4.27. Exponentiels des moyennes a posteriori estimées pour le terme $z_{i,16,d}$ (indiquant l'effet cumulé lié à la couverture vaccinale pour l'année 2016), estimées par le modèle M2.



En gris le département exclu de l'analyse

Figure 4.28. Risque Relatifs résiduels (RRr) obtenus à partir des moyennes a posteriori estimées par le modèle M2, 2001-2016.



En gris le département exclu de l'analyse

Tableau 4.11. Risques Relatifs (RR) ou des RR ajustés (RRa) obtenus des moyennes a posteriori estimées pour les effets fixes des différents modèles et variances des effets aléatoires.

Variable	Groupe sérotypique	Modèle							
		M1		M2		M3		M4 (Partie Poisson)	
Effets Fixes									
		RR	ICr 95%	RRa	ICr 95%	RRa	ICr 95%	RRa	ICr 95%
Constante	PCV7	0,058	0,034 à 0,097	0,167	0,127 à 0,219	0,118	0,088 à 0,158	0,178	0,129 à 0,238
	Delta6	0,100	0,074 à 0,133	0,093	0,075 à 0,115	0,064	0,049 à 0,084	0,101	0,077 à 0,132
	Non vaccinaux	0,230	0,181 à 0,294	0,148	0,123 à 0,180	0,104	0,080 à 0,135	0,157	0,124 à 0,202
CV[7]	PCV7			0,994	0,992 à 0,995	0,994	0,993 à 0,995	0,993	0,992 à 0,994
	Delta6			1,003	1,002 à 1,004	1,003	1,002 à 1,004	1,002	1,001 à 1,003
	Non vaccinaux			1,003	1,001 à 1,004	1,003	1,002 à 1,004	1,001	1,000 à 1,002
CV[13]	PCV7			0,999	0,998 à 0,999	0,999	0,998 à 0,999	0,998	0,998 à 0,999
	Delta6			0,997	0,996 à 0,998	0,997	0,996 à 0,997	0,997	0,996 à 0,997
	Non vaccinaux			1,000	0,999 à 1,001	1,000	0,999 à 1,001	1,000	0,999 à 1,001
Densité démographique									
basse	Tous					1		1	
moyenne	Tous					1,462	1,159 à 1,864	1,465	1,160 à 1,844
élevée	Tous					1,723	1,349 à 2,226	1,686	1,317 à 2,154
très élevée	Tous					1,725	1,349 à 2,226	1,671	1,319 à 2,115
Effets Aléatoires*									
Géographique (μ)	PCV7	1,053		1,064		0,963		0,682	
	Delta6	0,377		0,362		0,339		0,270	
	Non vaccinaux	0,283		0,278		0,290		0,241	
Temporel (δ)	PCV7	0,844		0,012		0,011		0,015	
	Delta6	0,238		0,025		0,025		0,017	
	Non vaccinaux	0,173		0,021		0,022		0,019	
Adéquation du modèle									
DIC		11058,2		11065,3		11052,0		12177,8	

*ICr : 95% Intervalle de Crédibilité ; DIC : Deviance Information Criterion ; M1: modèle vide ; M2 : modèle univarié (avec couverture vaccinale) ; M3 : modèle multivarié ; M4 : modèle Poisson avec surreprésentation de 0 ; CV: Couverture Vaccinale ; *Les estimations correspondent aux variances a posteriori*

Tableau 4.12. RR ajustés (RRa) obtenus des moyennes a posteriori estimées pour les effets fixes des différentes versions du modèle multivarié (M3) et variances des effets aléatoires.

Variable	Groupe sérotypique	Modèle multivarié (M3)							
Effets Fixes									
		RRa	**ICr 95%**	**RRa**	**ICr 95%**	**RRa**	**ICr 95%**	**RRa**	**ICr 95%**
Constante	*PCV7*	0,167	0,103 à 0,268	0,226	0,115 à 0,414	0,195	0,141 à 0,270	0,194	0,135 à 0,278
	Delta6	0,093	0,058 à 0,146	0,127	0,069 à 0,235	0,109	0,085 à 0,139	0,109	0,082 à 0,154
	Non vaccinaux	0,148	0,095 à 0,232	0,202	0,109 à 0,377	0,173	0,134 à 0,217	0,172	0,131 à 0,240
CV[7]	*PCV7*	0,994	0,993 à 0,995	0,994	0,993 à 0,995	0,994	0,993 à 0,995	0,994	0,993 à 0,995
	Delta6	1,003	1,002 à 1,005	1,003	1,002 à 1,004	1,003	1,002 à 1,005	1,003	1,002 à 1,004
	Non vaccinaux	1,003	1,002 à 1,004	1,003	1,002 à 1,004	1,003	1,002 à 1,004	1,003	1,002 à 1,004
CV[13]	*PCV7*	0,998	0,998 à 0,999	0,999	0,998 à 0,999	0,998	0,998 à 0,999	0,999	0,998 à 0,999
	Delta6	0,997	0,996 à 0,997	0,997	0,996 à 0,998	0,997	0,996 à 0,997	0,997	0,996 à 0,997
	Non vaccinaux	1,000	0,999 à 1,001	1,000	1,000 à 1,001	1,000	0,999 à 1,000	1,000	0,999 à 1,000
Antibiotiques	*Tous*	1,000	0,999 à 1,001	—		—		—	
Température	*Tous*			0,976	0,930 à 1,023	—		—	
Pluie	*Tous*			—		0,930	0,861 à 1,009	—	
Ensoleillement	*Tous*			—		—		0,972	0,923 à 1,010
*Effets Aléatoires**									
Géographique (μ)	*PCV7*	1,075		1,081		1,092		1,078	
	Delta6	0,367		0,371		0,352		0,370	
	Non vaccinaux	0,281		0,284		0,273		0,283	
Temporel (δ)	*PCV7*	0,011		0,012		0,009		0,012	
	Delta6	0,026		0,027		0,021		0,028	
	Non vaccinaux	0,021		0,020		0,018		0,021	
Adéquation du modèle									
DIC		11051,0		11043,8		11060,4		11057,3	

ICr : 95% Intervalle de Crédibilité ; DIC : Deviance Information Criterion ; CV : Couverture Vaccinale.
**Les estimations correspondent aux variances a posteriori*

Enfants <5 ans et adultes >64 ans

Comme on pouvait s'y attendre, les valeurs exponentielles des moyennes *a posteriori* pour les constantes du modèle M3 étaient supérieures pour les enfants que celles estimées pour la population générale et les personnes plus âgées (cf. Tableau 4.7). L'impact de la couverture vaccinale sur le nombre des MP a été confirmé pour ces deux classes d'âge. Pour les enfants, les RRa associés à la couverture vaccinale du PCV7 étaient plus importants comparés à ceux de la population générale, alors que pour les personnes âgées les RRa étaient sensiblement identiques. En outre, pour cette classe d'âge des plus jeunes la seule association trouvée avec la couverture vaccinale du vaccin 13-valent est celle des sérotypes Delta6. Pour les deux classes d'âge, les variances des effets aléatoires géographiques étaient légèrement supérieures pour le groupe des sérotypes PCV7, par rapport à ce qui avait été observé dans la population générale, mais elles sont restées quasiment les mêmes pour les deux autres groupes sérotypiques. Comme dans la population générale, les variances des effets aléatoires temporels sont restées basses pour les enfants et les adultes plus âgés. Comparés à la population générale, les estimations des RRr des effets aléatoires géographiques ont été modifiées pour quelques départements dans ces groupes d'âge (cf. Figures 2 et 3 de l'Annexe D).

4.3.c. Analyse de sensibilité

Un modèle ZIP a été estimé (M4), en incluant les variables retenues dans le modèle M3, c.à.d. la couverture vaccinale et la densité démographique. Les estimations de la composante poisonnienne ont été très proches des estimations du modèle M3 ; toutefois, l'estimation du DIC a été supérieure à celle du modèle M3, ce qui suggère un modèle ZIP moins parcimonieux. Les Figures 4 et 5 de l'Annexe D montrent que RR obtenus à partir des moyennes a posteriori estimées par le modèle ZIP, ainsi que la variation cumulée $z_{i,16,d}$ des MP liée à la couverture vaccinale sont similaires à celles estimées par le modèle de Poisson. Cette analyse a permis de confirmer que le modèle de Poisson, et par-delà les estimations qui en sont découlées, a été bien adaptée pour modéliser les cas de MP.

Tableau 4.7. RR ajustés (RRa) obtenus des moyennes des estimations a posteriori estimées pour les effets fixes et variances des effets aléatoires du modèle multivarié (M3) selon les classes d'âge.

Variable	Groupe sérotypique	Population générale		Enfants <5 ans		Adultes >64 ans	
Effets Fixes							
		RRa	**ICr 95%**	**RRa**	**ICr 95%**	**RRa**	**ICr 95%**
Constante	PCV7	0,118	0,088 à 0,158	0,462	0,298 à 0,713	0,160	0,108 à 0,233
	Delta6	0,064	0,049 à 0,084	0,219	0,147 à 0,321	0,089	0,061 à 0,126
	Novaccinaux	0,104	0,080 à 0,135	0,235	0,155 à 0,352	0,137	0,098 à 0,186
CV[7]	PCV7	0,994	0,993 à 0,995	0,989	0,987 à 0,991	0,996	0,994 à 0,997
	Delta6	1,003	1,002 à 1,004	1,004	1,003 à 1,005	1,003	1,002 à 1,005
	Novaccinaux	1,003	1,002 à 1,004	1,003	1,002 à 1,005	1,003	1,002 à 1,004
CV[13]	PCV7	0,999	0,998 à 0,999	0,999	0,997 à 1,001	0,998	0,997 à 0,999
	Delta6	0,997	0,996 à 0,997	0,993	0,992 à 0,994	0,997	0,996 à 0,998
	Novaccinaux	1,000	0,999 à 1,001	1,000	0,999 à 1,001	0,999	0,999 à 1,000
Densité démographique							
basse		1		1		1	
moyenne	Tous	1,462	1,159 à 1,864	1,798	1,253 à 2,598	1,674	1,230 à 2,301
élevée	Tous	1,723	1,349 à 2,226	2,245	1,541 à 3,291	1,839	1,324 à 2,554
très élevée	Tous	1,725	1,349 à 2,226	2,295	1,600 à 3,350	1,841	1,344 à 2,589
Effets Aléatoires*							
Géographique (μ)	PCV7	0,963		1,271		1,003	
	Delta6	0,339		0,456		0,293	
	Novaccinaux	0,290		0,230		0,301	
Temporel (δ)	PCV7	0,011		0,006		0,014	
	Delta6	0,025		0,012		0,033	
	Novaccinaux	0,022		0,049		0,010	
Adéquation du modèle							
DIC		11052,0		4875,4		5731,9	

ICr : 95% Intervalle de Crédibilité ; DIC : Deviance Information Criterion ; CV : Couverture Vaccinale
**Les estimations correspondent aux variances a posteriori*

4.4. Discussion

Ce travail a eu comme objectif d'explorer la variabilité du nombre de MP entre les départements en France et d'étudier et de quantifier l'effet de certains facteurs, *in primis* la couverture vaccinale. Les modèles de régression considérés dans cette analyse ont conduit à des résultats confirmant l'effet de la couverture vaccinale sur les MP à sérotypes vaccinaux (dont la diminution peut être supposée comme un effet « direct » de la vaccination), ainsi qu'un effet sur les MP à sérotypes non vaccinaux, indirectement favorisés par la vaccination en raison du phénomène (déjà présenté dans les chapitres précédents) de « remplacement sérotypique ». Dans la littérature, des variations des incidences de MP ont été globalement observées en France avec l'introduction du vaccin PCV7 et du vaccin PCV13 [49,54,184,233] ; comme mentionné dans les chapitres précédents, les MP dues aux sérotypes vaccinaux ont diminuées après l'introduction du vaccin mais cet effet a été contrebalancé par le phénomène de remplacement sérotypique (c.-à-d. augmentation des MP dues aux sérotypes nonvaccinaux). A notre connaissance, ce travail est le premier qui propose une estimation de l'association entre la couverture vaccinale du vaccin PCV et l'évolution des incidences de MP.

Les données des remboursements de l'Assurance Maladie, ont permis d'estimer la couverture vaccinale pour chaque département depuis son introduction en 2003 jusqu'à la fin de la période d'étude. Ainsi, l'association entre la variation du nombre des cas de MP et la couverture vaccinale a pu être estimée. Les résultats obtenus confirment l'efficacité du vaccin contre les MP à sérotypes vaccinaux. Une augmentation de 10 unités de la couverture vaccinale du PCV7 a été associée, en moyenne sur toute la période d'étude, à une augmentation de la réduction des MP à sérotypes PCV7 de 6,1 % par rapport à l'année précédente. De même, une augmentation moyenne de 10 unités de couverture vaccinale du PCV13 a été accompagnée, en moyenne sur toute la période d'étude, à une baisse des MP dues aux sérotypes Delta6 et PCV7, dont la réduction a été accélérée de, respectivement, 1,4 % et 3,2 % par rapport à l'année précédente.

Un remplacement sérotypique partiel, décrit dans d'autres études après l'introduction du vaccin PCV [54,233], a été également observé dans cette analyse. Avec une augmentation moyenne de 10 unités de la couverture vaccinale du PCV7, les sérotypes Delta6 et nonvaccinaux ont augmenté en moyenne de 3,4 % et de 3,1 % par rapport à l'année précédente. En revanche, l'augmentation des MP à sérotypes nonvaccinaux n'a pas été modifiée par l'amélioration de la couverture vaccinale du PCV13. Pour les MP dues aux sérotypes PCV7, les résultats ont suggéré une diminution cumulée en 2016 de 89% en moyenne entre tous les départements, par rapport à la période pré-vaccinale. Pour les MP dues aux sérotypes Delta6, la réduction obtenue

en moyenne entre tous les départements a été de 61% par rapport à la période pré-vaccinale. L'effet de la couverture vaccinale sur les MP vaccinaux (PCV7 et Delta6) a été assez homogène entre tous les départements, alors que le phénomène de remplacement sérotypique attribué à la couverture vaccinale a présenté un plus grand intervalle de variations entre les départements : ce résultat suggère que les effets indirects du vaccin, comme le remplacement sérotypique, sont sujets à plus de variabilité que ses effets directs.
L'incidence des MP a été également associée à la densité démographique des départements : les départements à densité démographique basse seraient associés à des incidences plus faibles comparés aux autres. Ce résultat confirme les conclusions de certaines études indiquant que les environnements à densité démographique élevée, étant caractérisés par des contacts fréquents entre les individus, peuvent favoriser la diffusion de maladies infectieuses, telles que la méningite [120,121,123,124].

Les estimations des effets aléatoires géographique et temporel ont permis d'étudier la contribution de chacune de ces dimensions à la variabilité des incidences de MP. Les variations entre départements ont été plus importantes que les variations observées d'une année sur l'autre. Alors que les variances des effets aléatoires temporels ont considérablement diminué avec l'introduction de la couverture vaccinale dans le modèle, les risques relatifs résiduels associés aux effets aléatoires géographiques et les variances de ces effets aléatoires sont restés stables. Ce résultat suggère que l'évolution de la couverture vaccinale locale a influé sur l'évolution temporelle des incidences des MP uniquement. Ainsi, d'autres facteurs pourraient intervenir dans la variabilité des incidences de MP entre les départements français. La présence d'un groupe de trois départements (Maine-et-Loire, Vienne et Indre-et-Loire) se démarquant des autres avec des risques relatifs particulièrement élevés suggère l'influence d'autres facteurs inexplorés qui pourraient intervenir sur les incidences de ces départements.

Les résultats concernant l'efficacité du vaccin ont été confirmés chez les enfants de moins de 5 ans, ainsi que son effet indirect sur les adultes de plus de 64 ans. Chez les enfants, les incidences de MP ainsi que les RR estimés pour l'effet du vaccin sont plus importantes que dans la population générale et chez les adultes plus âgés. La diminution des MP dues aux sérotypes du PCV7 associée à la couverture vaccinale de ce dernier a été donc particulièrement marquée dans cette classe d'âge, ce qui pourrait expliquer pourquoi la couverture vaccinale du PCV13 n'y aurait pas apporté de diminution supplémentaire.

Des différences de taille dans les structures d'âge entre les départements pourraient également contribuer aux variations géographiques. Cependant, ces deux classes d'âge sont représentées de manière homogène entre les départements et, à partir de l'effet aléatoire géographique, les risques relatifs estimés pour chaque département pour ces deux sous-groupes sont peu différents comparés à la population générale.

A travers le terme $z_{i,t,d}$, les modèles considérés dans cette analyse fournissent une description détaillée de l'effet incrémentale d'une variable en augmentation, telle que la couverture vaccinale, sur les MP dues aux sérotypes vaccinaux et nonvaccinaux. Cet effet a été supposée linéaire mais il s'agit d'une hypothèse discutable ; à la place, un effet par « paliers » d'efficacité, définis par un ou plusieurs niveaux de couverture vaccinale, pourrait être considéré.
Les effets sur les MP d'autres variables quantitatives et une variable qualitative ont pu être explorés. Bien que le nombre important de départements n'ayant eu aucun cas annuel de MP puisse justifier l'utilisation d'un modèle de Poisson avec surreprésentation de zéros (modèle ZIP), l'analyse de sensibilité a confirmé les résultats obtenus ainsi que le choix d'un modèle de Poisson seul.

Parmi les variables retrouvées dans la littérature comme ayant un impact sur les MP et qui ont pu être testées dans l'analyse, la consommation d'antibiotiques et les variables météorologiques n'ont pas montré de lien statistique avec les incidences annuelles de MP entre les départements [116,118–120,122,234]. L'échelle temporelle choisie, l'année, pourrait être responsable. En effet, cette échelle ne permet pas de mettre en évidence l'impact de variables présentant une forte saisonnalité annuelle, comme c'est le cas pour la consommation d'antibiotique et les facteurs météorologiques. En outre, en l'absence de données de qualité satisfaisante à l'échelle départementale, l'incidence des infections aux virus respiratoires, facteur ayant montré un lien étroit avec les incidences de MP [36, 37], n'a pas pu être étudiée. En effet, les incidences des syndromes grippaux issues du réseau Sentinelle sont bien documentées au niveau régional, alors qu'elles sont parcellaires au niveau départemental. Les facteurs météorologiques étant fortement corrélés aux syndromes grippaux [36,117,118,235], la prise en compte dans le modèle de ces derniers n'aurait probablement pas eu d'impact sur les incidences annuelles de MP entre les départements.

Une limite principale de ce travail porte sur l'estimation de la couverture vaccinale. En effet, cette couverture pourrait être sous-estimée car le nombre de doses délivrées calculé à partir des données de l'assurance maladie n'est pas exhaustif puisque ces données n'incluent pas les doses utilisées lors des vaccinations effectuées dans les services de Protection Maternelle et Infantile

(PMI). En effet, les vaccinations réalisées dans ces services étant gratuites, les doses utilisées ne sont pas remboursées (dont elles ne figurent pas dans les bases de données de de l'Assurance Maladie). La proportion de ces doses dispensées dans le secteur publique (et donc, non remboursées) a été estimée seulement à ~ 4.5% des ventes totales en 2009, [236], cependant, cela pourrait expliquer une partie des différences des couvertures vaccinales entre les départements, en particulier ceux de la région parisienne (Seine St-Denis et Val de Marne) où les taux de recours aux soins en PMI sont élevés [237].

4.5. Conclusions

Ce travail a confirmé l'efficacité du vaccin PCV contre les MP et a permis de quantifier i) la diminution des cas de MP dues aux sérotypes vaccinaux et ii) le remplacement sérotypique des sérotypes nonvaccinaux, associés à la couverture vaccinale départementales. Les niveaux temporel et géographique ont été pris en compte dans la modélisation : lors que les données à disposition le permettent, les modèles utilisés peuvent être facilement appliqués à des analyses multiniveaux et/ou être employés à une échelle (temporelle ou géographique) plus fine. De plus, la modélisation considérée permet d'estimer un effet incrémental et cumulatif d'une variable en augmentation telle que la couverture vaccinale. La prise en compte d'autres covariables a également été possible. Ce travail s'est concentré sur les méningites en tant que cible principale du programme de vaccination mais aussi parce que de les données fournies par le CNRP incluent l'information sur le sérotype responsable de la méningite et sont de bonne qualité (à la différence des autres IIP, pour lesquelles le taux de représentativité, outre qu'être plus faible, n'est, de plus, pas constant au cours du temps). Si de telles données étaient disponibles pour les autres IIP, des analyses similaires pourraient être réalisées pour l'ensemble de ces infections en considérant une échelle temporelle plus fine, ce qui permettrait, en outre, d'étudier un plus grand nombre de facteurs de risque.

5. Evaluation médico-économique des programmes de vaccination : modélisation dynamique.

5.1. Introduction

5.1.a. Contexte et littérature internationale

De nombreuses études se sont intéressées au rapport coût-efficacité ou coût-utilité des différentes formulations de vaccination antipneumococcique. Depuis son apparition sur les marchés, l'apport médico-économique de l'introduction du vaccin PCV conjugué a été évalué dans différents pays [134,135,145,154,171] ; en outre, ses différentes formulations (PCV7, PCV10, PCV13) ont été comparées entre elles [144,149,152,165,169,175,238,239] ou avec d'autres vaccinations antipneumococciques, comme le vaccin PHiD-CV[6] ou, pour les adultes, le vaccin polysaccaride PPV23. Dans de nombreux pays (comme la France, le Royaume Uni, les Etats Unis, la Belgique, l'Espagne ou la Grèce) le PPV23 est recommandé pour les personnes à risque et pour les adultes de plus de 65 ans ; ce vaccin, qui n'est pas efficace chez les enfants de moins de 2 ans, confère une protection contre l'infection par 23 sérotypes mais son immunogénicité décroit avec le temps et nécessiterait d'être renouvelée avec des rappels tous les 5 ans [177,240]. Depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vaccin PCV13 pour les enfants de moins de 2 ans et ses plus tardives extensions pour les adultes dans certains pays, de nouvelles stratégies de vaccination prévoyant l'administration du PCV13 pour les adultes ont donc été prises en considération. Le procédé de « conjugaison » qui associe le polysaccharide du pneumocoque à une protéine, et qui est à la base de ce vaccin, lui confère une efficacité plus élevée par rapport au vaccin 23-valent et une persistance pendant au moins cinq ans [178]. Cependant, sa couverture sérotypique est moindre par rapport au PPV23 et son coût plus élevé. Une étude prospective en population générale menée au Pays-Bas sur plus de 84 000 sujets âgés d'au moins 65 ans suivis pendant 4 ans (2008-2013) a pu fournir des données sur l'efficacité du vaccin PCV13 dans ce groupe d'âge [241]. Le design de cette étude (un essai clinique randomisé en double aveugle) garantit un niveau de preuve élevé de ses résultats, qui ont démontré l'efficacité du vaccin PCV13 contre toutes les IIP et les pneumonies acquises en communauté (PAC) à pneumocoque, avec, comme attendu, des taux d'efficacité particulièrement élevés contre les infections dues aux sérotypes vaccinaux. En se basant sur les résultats de cet essai, de nombreuses analyses médico-économiques ont pu comparer pour les

[6]vaccin contenant 10 sérotypes et une protéine de conjugaison –protéine D– qui induit l'apparition d'anticorps dirigés contre Haemophilus influenzae –Hi–

individus plus âgés la vaccination par PCV13 à celle par PPV23 ou à l'absence de vaccination [132,133,151,155,156,170,179,181,242,243]. Comme déjà mentionné dans le chapitre 1, ces études ont mené à des conclusions assez différentes d'un pays à l'autre ; par rapport à une stratégie ne prévoyant aucune vaccination pour les adultes à partir de 65 ans, l'introduction du PCV13 pour ces individus a été majoritairement considérée comme une utilisation efficace des ressources de soins de santé par rapport aux coûts [155,156,179,244], avec la seule exception d'une étude australienne qui n'a pas jugé le PCV13 coût-efficace en raison de son prix élevé [143]. Cette même étude est, en outre, la seule parmi celles considérées ici à conclure que le vaccin 13-valent offre un meilleur rapport coût-efficacité par rapport au vaccin 23-valent ; dans les autres cas, les analyses sur les données médico-économique à disposition en Belgique, au Royaume Uni et au Pays-Bas ont suggéré que la vaccination par PPV23 (seul ou associé au PCV13) pour les adultes de 50 ou 65 ans et plus est plus coût-efficace que la vaccination par PCV13 seul [133,170,181,243].

5.1.b. Le cas français

En France, suite à une extension d'AMM chez les adultes sur des critères d'immunogénicité en 2013, les recommandations vaccinales contre les IIP ont été révisées, ciblant une liste de personnes (adultes, adolescents ou enfants âgés de 2 ans et plus) présentant des facteurs de risque. Dans ces recommandations, le schéma vaccinal indiqué pour tous les adultes à risque non immunodéprimés prévoyait une seule dose de vaccin PPV23 ; pour les adultes à risque immunodéprimés, une dose de PCV13 suivie par une dose de PPV23 deux mois plus tard a été recommandée. Depuis, les conclusions d'une étude coût-utilité en France, réalisée par l'Université d'Anvers (Belgique), en collaboration avec Santé Publique France et des membres du Comité des Vaccinations (CVT) du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), ont mené en avril 2017 à une modification des recommandations, élargissant le schéma vaccinal aux adultes de tous âges non immunodéprimés à risque élevé d'IIP et de pneumopathies aigues communautaires (PAC) à pneumocoque [245].

5.1.c. Présentation de la problématique

Les nouvelles recommandations françaises s'appuient sur les résultats d'une analyse médico-économique effectuée par les mêmes auteurs ayant réalisé l'étude belge publiée en 2016 [133]. Leur choix méthodologique s'est porté sur un modèle statique de cohorte structuré par âge qui

sera décrit dans les paragraphes suivants. Avant la publication de ce rapport, j'avais réalisé une revue bibliographique sur l'apport médico-économique des différentes stratégies de vaccination antipneumococcique et, à la lecture de la littérature existante ainsi que des recommandations françaises et internationales sur l'évaluation économique en santé publique (et notamment au sujet des programmes d'immunisations) [129,130], il m'avait semblé intéressant de proposer une analyse s'appuyant sur une méthodologie différente : un modèle dynamique. Bien que plus complexe, cette modélisation peut intégrer certains aspects fondamentaux des dynamiques propres aux maladies infectieuses (tel que les interactions entre les individus, la transmission et l'immunité de groupe), qui ne sont classiquement pas pris en compte dans les modèles statiques. De plus, elle permet, de prendre en compte au sein du même modèle les effets des politiques vaccinales appliquées aux enfants et aux adultes de plus de 64 ans permettant ainsi d'étudier la configuration la plus coût-efficace. Un modèle dynamique a donc été construit dans le but d'évaluer le rapport cout-utilité de différentes stratégies de vaccination des personnes âgées plus de 64 ans. L'impact du choix de la modélisation (statique *vs* dynamique) pourra être étudié en comparant les résultats obtenus à ceux issus du rapport du HCSP.

Ce chapitre présente l'approche méthodologique d'un travail dont l'objectif final est d'évaluer le rapport cout-efficacité de différentes stratégies de vaccination des personnes âgées de plus de 64 ans, en comparant notamment l'effet du vaccin conjugué 13-valent (PCV13) à celui du vaccin 23-valent polysaccarides (PPV23). Après une description générale des méthodes de modélisation utilisées pour l'évaluation médico-économique, le modèle dynamique conçu en collaboration avec Lulla Opatowski sera présenté et le choix de ce modèle discuté. Ensuite, les stratégies vaccinales évaluées et les données utilisées pour calibrer le modèle seront présentées. Elles incluent les données sur le portage du pneumocoque et sur l'incidence des IIP en fonction de l'âge, les données de morbidité et mortalité associée aux IIP, les données sur l'efficacité vaccinale, les données sur les coûts de la vaccination et de la prise en charge des IIP. Les perspectives et les axes de progression de ce travail seront discutés dans la dernière partie.

5.2. Méthode

5.2.a. Principes et historique de la modélisation dynamique dans le domaine des maladies infectieuses

Les évaluations économiques en santé peuvent avoir recours à des techniques de modélisation mathématiques. La représentation mathématique est *a fortiori* une approximation de la réalité basée sur un ensemble d'hypothèses, dont la formulation doit essayer de prendre en compte les éléments fondamentaux du phénomène étudié sans trop complexifier le modèle ; en effet, la construction du modèle doit suivre le principe de parcimonie et adopter un niveau de complexité minimale. Historiquement, la première modélisation dynamique de la transmission de maladies infectieuses remonte à 1760, quand le français Daniel Bernoulli s'est servi d'un modèle mathématique décrivant l'infection et la transmission de la variole pour montrer le rapport bénéfice/risque de la variolisation, la pratique d'immunisation d'un sujet sain par inoculation de la variole prélevée d'un sujet faiblement malade, qui pouvait parfois entrainer la contraction de la maladie [246]. A ce premier travail de modélisation des maladies infectieuses certains associent la naissance même de l'épidémiologie comme discipline. C'est seulement au XXème siècle que la modélisation se développe et s'affirme comme un outil important d'évaluation en santé publique. Un travail de référence pour l'étude de maladies infectieuses à transmission vectorielle date du début des années 1910, quand le médecin écossais Roland Ross, après avoir réussi à décrire le cycle du parasite du paludisme dans le moustique, a pu prédire à travers un modèle mathématique un seuil critique pour la population des moustiques en dessous duquel le paludisme pourrait disparaitre. Au cours du XXème siècle le champ de la modélisation des maladies infectieuses s'est élargi et développé, notamment grâce aux contributions fondamentales des travaux de Anderson et May dans les années 80. Aujourd'hui, la modélisation mathématique permet de répondre à plusieurs objectifs [247] :

- la description théorique des dynamiques à la base de la diffusion des épidémies ;
- l'estimation des valeurs de paramètres qui ne peuvent être directement mesurés dans l'observation d'une expérience, dans le but de pouvoir faire des prédictions sur l'évolution des maladies ;
- l'aide à la compréhension de certains phénomènes épidémiologiques, comme par exemple l'existence de seuils épidémiques ou d'une saisonnalité des maladies infectieuses ;
- la planification, le test et l'optimisation des plans d'expérience ou d'études épidémiologiques.

En général, la modélisation des maladies infectieuses décrit les dynamiques selon lesquelles la population se répartit selon l'état de santé en sous-groupes, dont au moins un où les individus sont susceptibles d'attraper l'infection (S) et un où les individus sont infectés par la maladie (I).

5.2.b. Types de modèles

Différentes catégories de modèles ont été développées. Leurs principales caractéristiques sont décrites par la suite.

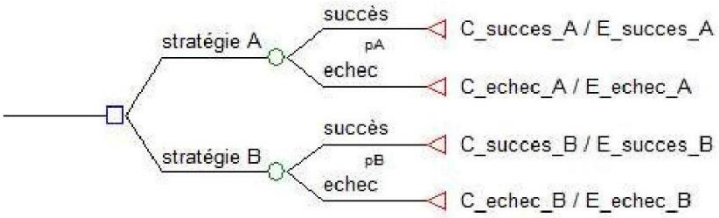
Modèles stochastiques ou déterministes

La prise en compte des aspects aléatoires dans le modèle différencie les modèles stochastiques des modèles déterministes. Les premiers intègrent des aspects aléatoires pour tenir compte de l'incertitude pouvant provenir de différentes sources telles que l'environnement, la démographie, le pathogène en cause etc. Les variables et les paramètres de ces modèles ne sont donc pas des constantes mais ils se définissent par des distributions de probabilité ; pour un même jeu de conditions initiales et des paramètres, chaque simulation produit alors des résultats différents. Dans les deuxièmes, les modèles déterministes, aucun élément du processus n'est sujet au hasard. Les paramètres sont des valeurs fixées, qui font reproduire toujours la même dynamique au modèle ; l'issue des simulations est donc entièrement déterminée par les conditions initiales et les paramètres. Ces modèles comportent un fonctionnement mécanique peu réaliste pour des dynamiques d'infection qui, en réalité, sont sujettes au hasard ; cependant, les évolutions moyennes qui en découlent peuvent être pertinentes lorsque la population à risque est grande, atténuant ainsi les effets aléatoires du phénomène (loi des grands nombres).

Modèles statiques ou dynamiques

La prise en compte des interactions entre les individus permet de distinguer deux types de modèles : les modèles statiques et les modèles dynamiques. La différence entre ces deux types de modèles réside surtout dans la formulation de la force de l'infection, qui est le paramètre clé des modèles décrivant l'épidémiologie des maladies infectieuses. Ce paramètre, que l'on désigne par λ, exprime la probabilité qu'un individu « susceptible » devienne infecté. Dans un modèle statique, les interactions entre les individus ne sont pas prises en comptes et la force de l'infection est constante. Les modèles statiques peuvent être formulés comme des arbres de décision ou des modèles de Markov. Les arbres de décision (cf. *Figure 5.29*) sont des modèles très simples qui permettent de simuler les conséquences de stratégies dans un instant donné, en tenant compte des probabilités de survenue dans chaque étape du processus.

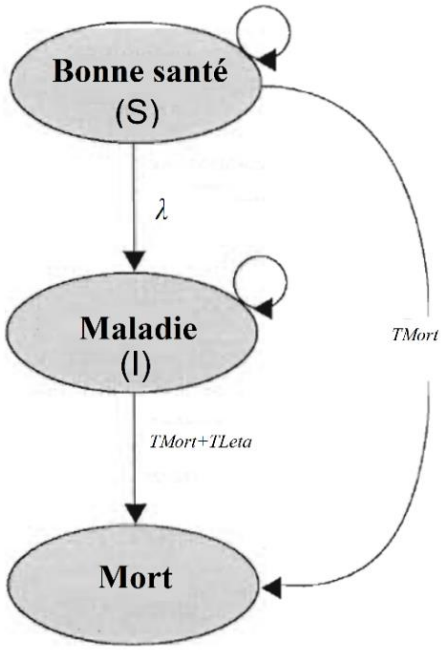
Figure 5.29. Exemple d'arbre de décision



Source : Isabelle Borget, Séminaire doctoral ED420, janv 2017

A la différence des arbres de décision, les modèles de Markov intègrent une dimension temporelle et reproduisent l'évolution d'une cohorte d'individus passant d'un état de santé à un autre par intervalles de temps de taille fixée (appelés "cycles de Markov") selon une probabilité de transition (cf. Figure 5.30). Ces probabilités de transitions peuvent s'appliquer à la distribution d'une population de patients (c'est le cas des modèles de cohorte ou agrégés) ou à des individus qui parcourent individuellement les étapes du modèle (dans le cas d'un modèle individus-centré). À chaque cycle, les individus peuvent rester dans le même état de santé qu'au cycle précèdent ou passer dans un autre état jusqu'à atteindre un état irréversible (par exemple, le décès).

Figure 5.30. Illustration d'un processus de Markov. Progression vers la maladie (avec une probabilité λ), la mort naturelle (avec une probabilité TMort) ou la mort suite à la maladie (avec une probabilité TMort + le taux de létalité de la maladie TLeta).

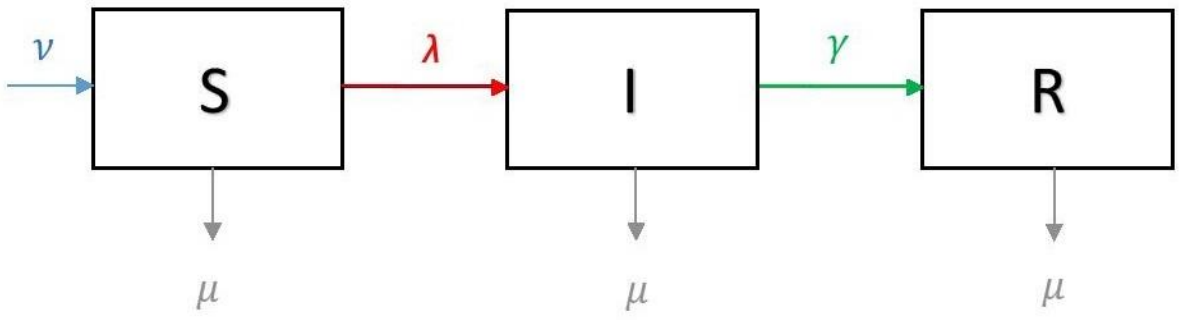


Adaptation de Briggs et Sculpher (1998)

L'horizon temporel du modèle est défini par le nombre total des cycles de Markov. Les probabilités de transition (qui découlent des taux d'incidences ou de mortalité issus de la littérature ou de données empiriques) sont généralement constantes dans le temps ; il est toutefois possible d'introduire une dépendance du temps en intégrant des étapes intermédiaires de progression de l'infection ou en formulant les probabilités de transition en fonction du nombre de cycles écoulées depuis le début du processus ou, dans le cas de modèles individus-centrés, du nombre de cycles passés dans un état de santé. La principale limite du modèle de Markov est d'être un modèle « sans mémoire », où tous les individus étant dans un même état de santé sont considérés identiques : les probabilités de transitions dépendent uniquement de l'état de santé au temps *t* et ne tiennent pas compte de l'état à *t*-1 (ce qu'on appelle l'« hypothèse markovienne »).

A la différence des modèles statiques, dans les modèles dynamiques les interactions entre les individus sont explicitement prises en compte. Selon que les dynamiques de transmission soient reproduites au niveau de la population ou au niveau de l'individu, on distingue les modèles compartimentaux et les modèles agents, respectivement. Les modèles compartimentaux sont des modèles markoviens où la population transite d'un « compartiment » (un état de santé) à un autre selon une dynamique décrite par un système d'équations différentielles ; l'utilisation de ces équations permet de décrire des évènements en continu, plutôt que dans des intervalles de temps discrets [248]. La formulation la plus connue du modèle compartimental prévoit trois compartiments, celui des individus susceptibles (S), celui des individus infectés (I) et celui des individus immunisé ou rétablis (R) et est nommé modèle SIR [249]. Ce modèle, enrichi de la dynamique démographique par les entrées des naissances (déterminés par le taux ν) et les sorties des décès (déterminés par le taux μ), est représenté schématiquement dans la *Figure 5.31*.

Figure 5.31. Représentation schématique du modèle SIR. Les individus transitent du compartiment S (susceptibles) au compartiment I (Infectés) avec un taux λ, qui représente la force de l'infection, et ensuite au compartiment R (rétablis) avec un taux de guérison γ. ν et μ sont, respectivement, les taux de natalité et de mortalité de la population.



Les passages entre les compartiments, à l'intérieur desquels les individus sont indiscernables les uns des autres, est déterminé par les paramètres λ, la force de l'infection, et γ, le taux de guérison. Le système d'équations différentielles décrivant les dynamiques de transmission, de guérison, et tenant compte des flux de naissances et des décès est le suivant :

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \nu N - \lambda S - \mu S \\ \frac{dI}{dt} = \lambda S - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R \end{cases} \tag{5.1}$$

où $N = S + I + R$ correspond à la population totale.

Par rapport aux modèles statiques, l'apport des modèles dynamiques réside dans l'introduction des interactions entre individus dans la dynamique de transmission ; dans ces modèles, la force de l'infection, qui représente le taux d'acquisition de l'infection par personne, dépend du taux de transmission β et du nombre d'individus *infectieux* (susceptible de transmettre[7] le pathogène) au sein de la population. Ce paramètre peut s'écrire de deux façons [249] : si la transmission est susceptible d'augmenter avec la densité de la population (c'est le cas du pneumocoque), on parle de *transmission densité dépendante* :

$$\lambda = \beta \times I \tag{5.2}$$

Si la force d'infection est proportionnelle à la proportion des individus infectieux dans la population (ex. le virus du VIH) on parle de *transmission fréquence dépendante* :

$$\lambda = \beta \times \frac{I}{N} \tag{5.3}$$

À la différence des modèles statiques, l'évolution de la force de l'infection au cours du temps, conséquence de l'évolution du nombre d'individus infectieux dans la population, est ici explicitement prise en compte.

À partir des équations5.1 5.1 et 5.2, il est possible de définir les conditions pour lesquelles les paramètres décrivent une épidémie, c'est à dire que les individus entrant dans le compartiment I (les nouveaux malades) sont plus nombreux que ceux en sortant (les guéris ou les morts) :

$$\lambda S > (\gamma + \mu) I$$

[7] En fonction des pathogènes, la transmission peut se produire pendant la période de latence avant les symptômes de l'infection, pendant l'infection ou encore lors du portage asymptomatique (colonisation).

$$\beta IS > (\gamma + \mu)I \tag{5.4}$$

$$\frac{\beta S}{\gamma + \mu} > 1$$

La quantité $\frac{\beta S}{\gamma+\mu} = R_t$ est appelée nombre de reproduction effectif au temps t et est égal au nombre de cas secondaires provenant d'un cas infectieux au temps t. Le principe selon lequel une épidémie se produit si $R_t > 1$ est appelé le théorème du seuil [250,251]. Au contraire, si $R_t = 1$, le processus est dans un état d'équilibre appelé *endémique*, pour lequel le nombre d'infections tend à se stabiliser vers une valeur non nulle. L'objectif à atteindre pour contrôler une épidémie est donc de ramener la valeur R_t, en dessous de 1 afin de faire diminuer l'incidence de l'infection.

La valeur initiale de ce nombre, connue comme le nombre de reproduction de base R_0, correspond au nombre de cas secondaires générés par un premier cas dans une population homogène, totalement susceptible et de taille infinie et se déduit de l'expression de R_t car :

$$R_t = R_0\, S \tag{5.5}$$

d'où :

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \tag{5.6}$$

R_0 est un paramètre clé dans la dynamique de l'épidémiologie des infections. Il permet par exemple de calculer le seuil critique de la proportion d'individus immunisés au-dessus duquel l'incidence de l'infection commence à diminuer, ce qui permet de définir des objectifs à atteindre dans le cadre des programmes de vaccination. En effet, si on réfléchit en termes de proportions (donc $s = S/N$) on déduit de la formule 5.5 que l'équilibre endémique où $R_t = 1$ est atteint si la proportion des individus susceptibles s vérifie $s = 1/R_0$; si cette proportion est inférieure, alors $R_0 > 1$ et l'incidence de l'infection va augmenter ; si cette proportion est supérieure, alors $R_0 < 1$ et l'incidence va diminuer. Par exemple, dans un modèle à deux compartiments (susceptibles S et immunisés R), la proportion d'individus susceptibles peut être exprimée par son inverse, c.à.d. la proportion d'individus immunisés : $r = 1 - s$. Le seuil critique de proportion d'individus immunisés à partir duquel l'incidence de l'infection décroit est donc défini par :

$$r_s = 1 - \frac{1}{R_0} \tag{5.7}$$

5.2.c. Choix du modèle

Tous les modèles présentés peuvent être complexifiés afin de reproduire au mieux le phénomène étudié ; la population peut être scindée en classes d'âge, différents états de santé (ou compartiments) peuvent être ajoutés ou encore il est possible d'inclure des facteurs d'immunisation ou de traitement tels que la vaccination ou la prise d'antibiotiques. Dans le cas des maladies infectieuses, la démarche de modélisation peut permettre d'estimer le fardeau de la maladie ou de prévoir l'impact de l'introduction d'une vaccination. Le type de modèle retenu est fonction des choix réalisés concernant quatre caractéristiques principales [130,252] :

- La manière dont le temps est intégré dans le modèle : implicite *vs.* explicite (arbre de décision *vs.* les autres modèles), temps discret *vs.* continu (modèle de Markov *vs*. modèles dynamiques)
- La prise en compte de l'incertitude (modèles déterministes *vs.* stochastiques)
- L'existence d'interactions (modèle dynamiques *vs*. statiques)
- Le niveau d'analyse (modèle de cohorte *vs* individu-centré)

Un résumé des typologies de modèles selon leurs caractéristiques est illustré dans le *Tableau 5.13* :

Tableau 5.13. Typologies de modèle en fonction de leurs caractéristiques

				Modèles de cohorte / agrégés		Modèles individus-centrés
				Déterministes	Stochastiques	Stochastiques
Prise en compte du temps	Implicite		Sans interactions	Arbre de décision	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 2nd ordre)	Arbre de décision (simulation Monte Carlo 1er et 2nd ordres)
	Explicite	Discret		Modèle de Markov	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 2nd ordre)	Modèle de Markov (simulation Monte Carlo 1er et 2nd ordres)
			Avec interactions	Modèles dynamiques (systèmes d'équations différentielles)	Chaîne de Markov à temps discret (CMTD)	Micro simulations
		Continu			Chaîne de Markov à temps continu (CMTC)	Modèles à événements discrets

Source HAS 2011, d'après Brennan et al. (2006)

5.3. Modélisation de la vaccination des adultes >64 pour l'évaluation médico-économique

5.3.a. Sorties du modèle

Le but d'une analyse médico-économique est de comparer les coûts et les conséquences de différentes stratégies possibles. Comme déjà mentionné dans le chapitre 1, les conséquences peuvent être mesurées en unités monétaires, en unités physiques (années de vie gagnées, nombre de récidives évitées, nombre de diagnostics corrects, etc.) ou en QALY (Quality Adjusted Life Years, c.à.d. années de vie pondérées par la qualité de vie). Dans le but de comparer différentes stratégies de vaccination pour les adultes de plus de 64 ans, l'unité appropriée pour mesurer les conséquences sont les QALY et le rapport à considérer est celui du coût-utilité. En effet, dans les cas des IIP, les séquelles associées peuvent être telles que la qualité de vie en est impactée ; il est donc important de le prendre en compte dans l'évaluation de l'intervention étudiée (dans ce cas, la vaccination). La sortie d'intérêt est donc le nombre de cas d'infections dues au pneumocoque (qui seront pondérés par le score d'utilité associé aux IIP afin d'obtenir les QALY perdus), ainsi que le nombre de décès associés. Le modèle à utiliser doit donc prédire le nombre de cas et de décès pour chaque stratégie vaccinale et permettre ainsi de déduire les coûts associés à ladite stratégie. Les coûts et les QALY incrémentaux de chaque nouvelle stratégie (Sn) peuvent être calculés par comparaison avec la stratégie de référence (S0), de cette façon :

$$\Delta Couts_{Sn} = Co\hat{u}ts_{Sn} - Co\hat{u}ts_{S0} \qquad (5.8)$$
$$\Delta QALY_{Sn} = QALY_{Sn} - QALY_{S0}$$

La représentation des résultats

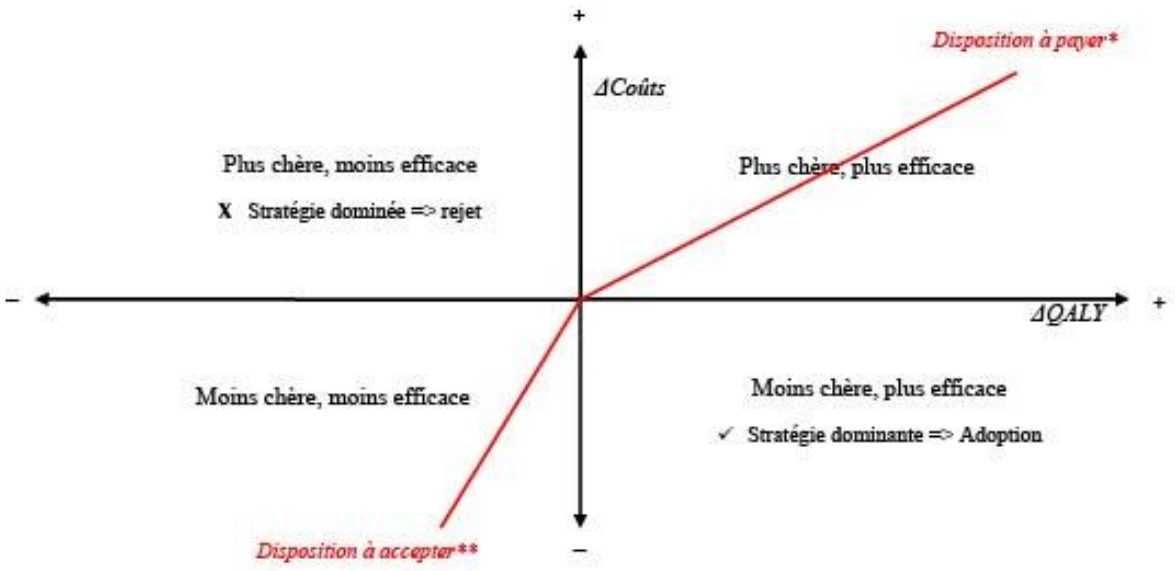
Les résultats sont ensuite exprimés en termes de ratio coût-efficacité incrémental (RCEI), qui est le rapport entre la différence des coûts et la différence des conséquences entre une nouvelle stratégie *Sn* et celle de référence *S0* :

$$RCEI = \frac{\Delta Couts_{Sn}}{\Delta QALY_{Sn}} \qquad (5.9)$$

Le RCEI obtenu pour chaque stratégie étudiée (exprimé en unités coût/QALY) est comparé à une valeur seuil (nommé « disposition à payer ») qui permet de conclure sur la pertinence de

chacune d'un point de vue médico-économique ; en France, un seuil de coût-efficacité de 50 000 euros par QALY est généralement supposé. Chaque nouvelle stratégie étudiée, représentée par un couple coûts-QALY incrémentaux, est représentée dans un cadran coût-efficacité (tel que représenté dans la *Figure 5.32*) afin de pouvoir les comparer entre elles.

Figure 5.32. Cadran coûts-QALY incrémentaux



**combien est-on prêt à payer en plus pour avoir plus d'efficacité ?*
***combien est-on prêt à perdre en efficacité pour réduire le coût ?*

5.3.b. Choix méthodologique et construction du modèle

Dans son rapport, l'OMS pointe l'importance du choix entre un modèle statique et un modèle dynamique dans les études coût-efficacité appliquées aux programmes de vaccination contre les maladies infectieuses [129]. Dans le cas des IIP, comme pour toutes les maladies infectieuses, le taux de transmission évolue avec le nombre d'individus infectieux (comprenant, dans le cas du pneumocoque, non seulement les individus infectés mais aussi les individus sains *colonisés* par le pneumocoque). Les interactions entre les individus rentrent donc en jeu dans la dynamique de diffusion de la maladie. L'introduction d'une vaccination produit, comme déjà vu dans les chapitres précédents, des effets indirects tels que l'immunité de groupe (réduction des incidences dans les classes d'âge non vaccinées résultant de la diminution survenue chez les individus vaccinés) et le remplacement sérotypique (augmentation des sérotypes non vaccinaux suite à la réduction des sérotypes vaccinaux). Pour cela, les modèles dynamiques, incluant explicitement ces interactions, sont en principe les plus pertinents pour modéliser les

IIP et prédire notamment l'effet de l'introduction d'un vaccin antipneumococcique ; en effet, des études antérieures ont démontré que le coût-efficacité du vaccin antipneumococcique dépend beaucoup de ses effets indirects mentionnés ci-dessus [159,253]. Cependant, d'après les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les évaluations économiques des programmes d'immunisation, les modèles statiques peuvent être un choix acceptable lorsque l'immunité de groupe n'est pas susceptible d'intervenir dans l'effet du vaccin et, par conséquent, l'efficacité additionnelle d'un individu supplémentaire vacciné est constante ; c'est notamment le cas des infections à transmission vectorielle (comme la rage ou le tétanos) ou des programmes de vaccination dirigés vers des groupes à risque ou n'ayant pas un rôle essentiel dans la transmission du pathogène [129]. La vaccination antipneumococcique pour les adultes âgés plus de 64 ans rentre donc dans cette catégorie : selon le principe de parcimonie, un modèle statique est le plus simple pour reproduire l'effet de la vaccination de ce groupe d'âge. C'est le choix qui a été fait dans la seule analyse médico-économique, à notre connaissance, ayant porté sur la vaccination des adultes en France et qui a conduit aux plus récentes modifications des recommandations vaccinale [245,254]. Le modèle retenu est un modèle multi-cohorte de Markov, statique et déterministe, stratifié par âge et trois groupes à risque (faible risque, risque modéré et haut risque). Des cohortes d'individus entre 18 et 84 ans ont été suivies simultanément dès la vaccination jusqu'à la mort du dernier survivant. Le modèle a été ensuite reproduit pour chacun des trois groupes à risque, considérés comme des populations indépendantes, et les résultats des trois groupes ont finalement été réunis afin d'obtenir les issues des 6 différentes stratégies vaccinales :

- SC0 (stratégie de référence avant 2013) : vaccination des sujets à risque âgés de 18 à 84 ans avec la faible couverture actuelle : PPV23 pour les sujets immunocompétents ; VPP23 + VPC13 pour les sujets immunodéprimés.
- SC1 : Vaccination par le PCV13 de toutes les personnes âgées de 65 à 84 ans (quel que soit le niveau de risque).
- SC2 : Vaccination par le PPV23 de toutes les personnes âgées de 65 à 84 ans (quel que soit le niveau de risque).
- SC3 : Vaccination par le PPV23 et le PCV13 de toutes les personnes âgées de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque (SC1 + SC2).
- SC4 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen par le VPC13.
- SC5 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen par PPV23 + PCV13.

- SC6 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen et des personnes de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque par PCV13 + PPV23 (SC 3 + SC5).

A l'exception des données d'évolution des sérotypes qui intègre l'impact du vaccin PCV13 chez les enfants, l'effet d'immunité de groupe de la vaccination déjà en vigueur chez les enfants n'a pas été pris en compte. L'effet de la vaccination des adultes sur les classes d'âge des plus jeunes n'a pas non plus été considéré.

Un travail a donc été initié visant à reproduire une analyse médico-économique de la vaccination antipneumococcique pour les adultes de plus de 64 ans basée sur une modélisation dynamique. Cette démarche de recherche a été motivée par la volonté d'approfondir certains aspects des scénarios de vaccination des adultes qui n'ont pas été investigués dans le travail du HCSP [245,254]. Tout d'abord, en considérant toutes les cohortes d'âge composant la population à un moment donné, il est possible de prendre en compte les effets indirects de la vaccination ; en particulier, l'effet d'immunité de groupe résultant de la vaccination des enfants avec le vaccin 13-valent pourrait sur le long terme amener à une réduction des sérotypes vaccinaux dans la population générale et estomper l'efficacité du vaccin PCV13 chez les adultes. Ensuite, il serait intéressant d'observer ce qui pourrait se produire au niveau du remplacement sérotypique (qui semblerait modéré sur la période post-PCV13) avec l'extension du vaccin PCV13 chez les >64. Enfin, le vaccin conjugué étant efficace contre la colonisation (à la différence du vaccin polysaccaride PPV23), il est nécessaire de prendre en compte cet état de santé dans la dynamique de transmission et d'immunisation.

Une première version du modèle, susceptible d'être enrichie ultérieurement, est présentée. Le modèle conçu est un modèle compartimental structuré sur trois classes d'âge : les enfants jusqu'à 5 ans exclu (i=1), les individus entre 5 et 64 ans (i=2), et les adultes à partir de 65 ans (i=3). Les valeurs des paramètres sont définies sur un pas de temps annuel. Ce modèle comporte plusieurs compartiments :

- Les individus susceptibles (S)
- Les individus colonisés par un sérotypes vaccinal[8] (C^V) ou par un sérotype non vaccinal[9] (C^{NV})
- Les individus infectés par un sérotypes vaccinal (I^V) ou par un sérotype non vaccinal (I^{NV})
- Les individus vaccinés (V)

[8] Inclus dans le vaccin PCV13.
[9] Non inclus dans le vaccin PCV13.

- Les individus vaccinés colonisés par un sérotype vaccinal ($\bar{\bar{C}}^{V}$) ou par un sérotype non vaccinal ($\bar{\bar{C}}^{NV}$)
- Les individus vaccinés infectés par un sérotype vaccinal ($\bar{\bar{I}}^{V}$) ou par un sérotype non vaccinal ($\bar{\bar{I}}^{NV}$)

Les infections considérées sont les IIP dans leur ensemble sans distinction entre les méningites et les bactériémies. Le modèle prend en compte la démographie en incluant les naissances (avec un taux de naissances ν), les morts (avec un taux de mortalité naturelle μ) et le vieillissement de la population, c.à.d. le passage de la classe d'âge 1 à la classe d'âge 2 par le taux ω_1 et le passage de la classe 2 à la classe 3 par un taux ω_2. Dans cette première formulation du modèle, seule la vaccination des adultes de la classe d'âge *i*=3 (obtenue par un taux de couverture vaccinale CV) est prise en compte ; l'effet des années de politique vaccinale chez les enfants est supposé avoir abouti à un équilibre, avec un nombre de sérotypes vaccinaux très faible et un nombre de sérotypes non vaccinaux stable (voir détails plus bas). Puisque la durée d'immunisation du vaccin PPV23 est limitée à 5 ans, les individus immunisés par ce vaccin reviennent à un état susceptible avec un taux $\rho = 1/5$ et ils peuvent se revacciner avec un taux CV_ρ.

La population pour les deux premières classes d'âge, i=1,2, est donc égale à :

$$POP_i = S_i + C_i^V + C_i^{NV} + I_i^V + I_i^{NV} \tag{5.10}$$

et pour la dernière classe (i=3) :

$$POP_3 = S_3 + C_3^V + C_3^{NV} + I_3^V + I_3^{NV} + \overline{\overline{POP}}_3 \tag{5.11}$$

où $$\overline{\overline{POP}}_3 = V_3 + \bar{\bar{C}}_3^V + \bar{\bar{C}}_3^{NV} + \bar{\bar{I}}_3^V + \bar{\bar{I}}_3^{NV}$$

Et $POP_{tot} = POP_1 + POP_2 + POP_3$

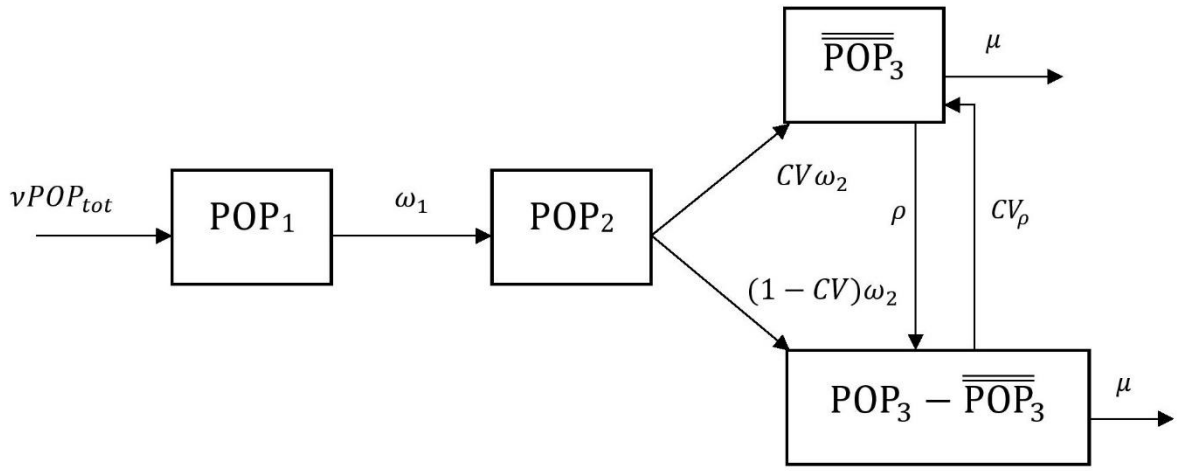
Pour simplifier le modèle, la mortalité naturelle a été concentrée dans la classe d'âge 3 et elle a été calculée en fonction du taux de natalité comme d'après l'équation 5.12 afin d'obtenir une population stable.

$$\frac{dPOP_{tot}}{dt} = \nu\, POP_{tot} - \mu POP_3 = 0 \tag{5.12}$$

L'évolution des individus dans le modèle d'un point de vue démographique est décrite dans la *Figure 5.33*.

Le pas de temps choisi pour le modèle est l'année et comme point de départ l'année 2016. L'hypothèse selon laquelle la situation de départ est caractérisée par un « équilibre endémique », où l'incidence des infections dues au pneumocoque se stabilise à une valeur constante a été faite. En effet, comme suggéré par d'autres travaux [179], la protection de la population induite par l'immunité de groupe suite à la vaccination des enfants par les deux vaccins conjugués devrait amener à un nouvel équilibre caractérisé par une incidence relativement basse d'IIP due aux sérotypes vaccinaux. En outre, les résultats des travaux présentés dans les chapitres précédents indiquent que, au moins dans les méningites, les incidences des cas à sérotypes non vaccinaux se sont stabilisées depuis 2010-2011 (Voir chapitre 3) et que l'introduction du vaccin PCV13 n'a pas été associée à un phénomène de remplacement sérotypique comparable à celui qui a suivi l'introduction du vaccin PCV7.

Figure 5.33. Structure démographique du modèle, caractérisée par un taux de naissance ν, un taux de mortalité μ et trois classes d'âge POP_i , alimentées par un taux de veillessement ω_i. La population de la dernière classe d'âge se répartit entre sujets vaccinés et sujets non vaccinés selon un taux de couverture vaccinale CV. Les individus immunisés par ce vaccin reviennent à un état susceptible avec un taux ρ=1/5 et ils peuvent se revacciner avec un taux CV_ρ.



Les détails de la structure du modèle incluant la population vaccinée et non vaccinée sont présentés dans la *Figure 5.34*. En l'absence de vaccination, les individus susceptibles de chaque groupe d'âge *i* acquièrent un pneumocoque de sérotype vaccinal avec un taux λ_i^V et un pneumocoque de sérotype non vaccinal avec un taux λ_i^{NV}. Ces taux correspondent à la force de l'infection, qui exprime le taux d'acquisition de la bactérie par personne. Pour chaque classe d'âge *i*, la force de l'infection est fonction de la probabilité de transmission lors d'un contact β_i et de la somme des individus infectieux dans chaque classe *j*=1,2,3 pondérée par le taux des contacts entre la classe *i* et la classe *j*. Selon le groupe sérotypique pris en considération, λ_i s'écrit :

$$\lambda_i^k = \beta_i^k \left[\sum_{j=1}^{3} \xi_{i,j} \hat{C}_j^k \right] \tag{5.13}$$

avec :

k=V ou NV, V pour les sérotypes vaccinaux, NV pour les sérotypes non vaccinaux

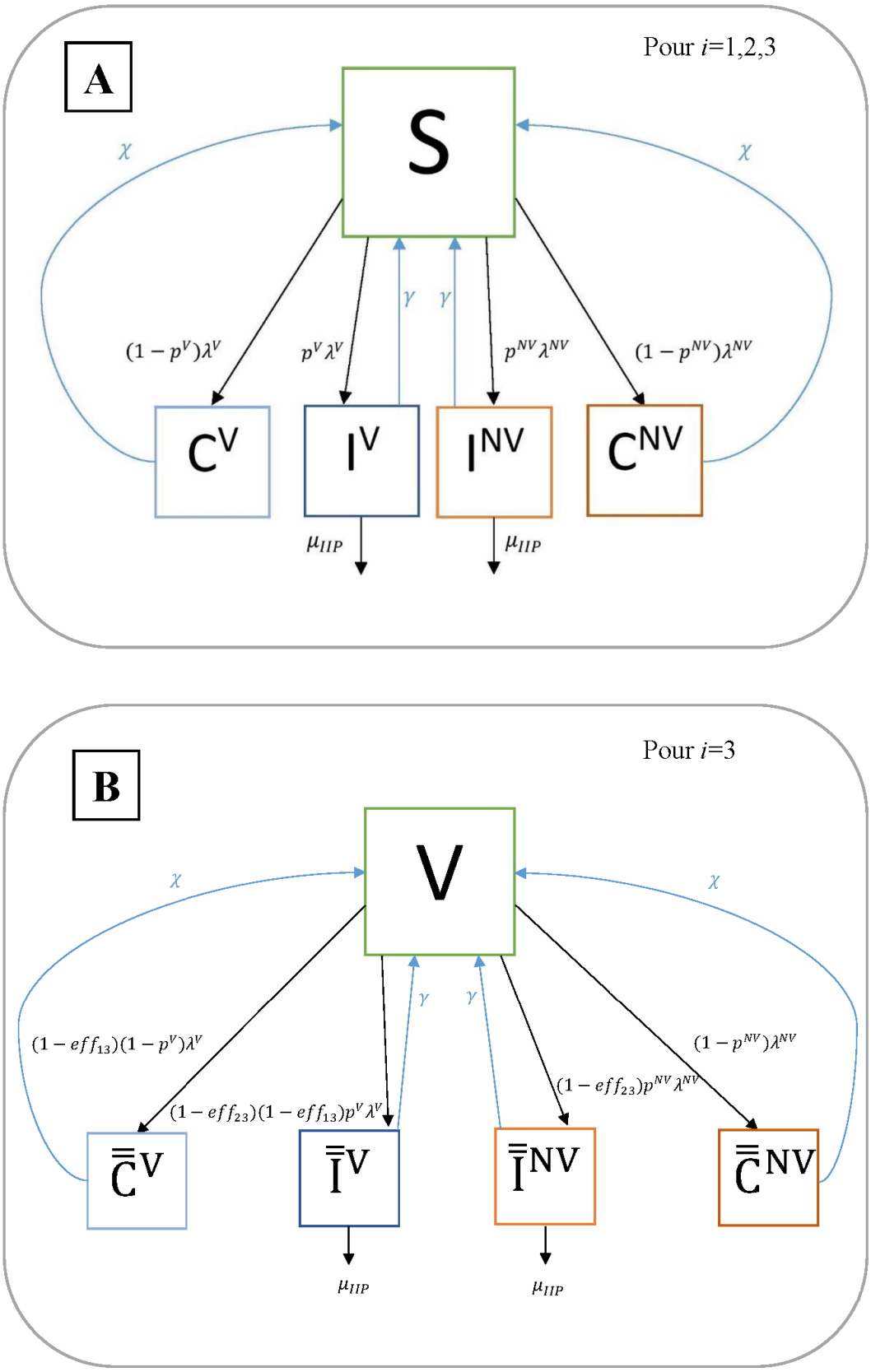
β_i^k= probabilité de transmission des sérotypes k lors d'un contact, pour chaque classe d'âge i ;

$\xi_{i,j}$= matrice symétrique des taux de contact entre les individus des classes d'âge i=1,2,3 et j=1,2,3 ;

$\hat{C}_i^k = C_i^k + \bar{\bar{C}}^k =$ nombre total d'individus colonisés par des sérotypes k.

La matrice symétrique des taux annuels de contacts entre les classes d'âge est issue de l'étude de Beraud et al. [12]. A partir des équations du modèle et de la prévalence du portage (elle-même estimée à partir des données de la littérature [185,255]), les probabilités de transmission ont été calculées afin d'obtenir les valeurs à l'équilibre. Les sujets infectieux à la base de la dynamique de transmission comportent uniquement les individus sains colonisés ; les individus infectés sont supposés ne pas être infectieux, car ils sont traités et isolés. Au moment de l'acquisition de la bactérie, les individus ont une probabilité p_i de développer une IIP et une probabilité $(1 - p_i)$ de devenir des porteurs sains. Les porteurs sains éliminent la bactérie avec un taux de clearance χ, correspondant à l / la durée de la colonisation ; de même, les malades guérissent avec un taux de guérison γ correspondant à 1/durée d'infection. Enfin, les individus infectés peuvent mourir avec un taux de létalité μ_{IIP}. Les dynamiques de transmission pour les individus non vaccinés pour tous les classes d'âge sont illustrés dans le carré A de la *Figure 5.34*.

Figure 5.34. Représentation schématique du modèle. A) Les individus susceptibles dans S acquièrent le pneumocoque avec un taux λ^V ou λ^{NV} selon que le sérotype soit vaccinal (inclus dans le PCV13) ou non. Avec une probabilité (1-p) ils deviennent des porteurs sains (C) et avec une probabilité p ils développent l'infection (I). Les individus colonisés redeviennent susceptibles avec un taux de clearance χ et les individus infectés guérissent avec un taux γ. B) Les mêmes dynamiques de transmission sont reproduites pour les individus vaccinés, protégés de l'acquisition de la bactérie par le vaccin PCV13 avec une efficacité eff_{13} et/ou par le vaccin PPV23 avec une efficacité eff_{23}.



Les équations décrivant les compartiments des individus susceptibles pour les trois classes d'âge sont donc :

$$\begin{aligned}
\frac{dS_1}{dt} &= \nu\, POP_{tot} - (\lambda_1^V + \lambda_1^{NV} + \omega_1)\, S_1 + \chi(C_1^V + C_1^{NV}) + \gamma(I_1^V + I_1^{NV}) \\
\frac{dS_2}{dt} &= \omega_1 S_1 - (\lambda_2^V + \lambda_2^{NV} + \omega_2)\, S_2 + \chi(C_2^V + C_2^{NV}) + \gamma(I_2^V + I_2^{NV}) \\
\frac{dS_3}{dt} &= (1 - CV)\omega_2 S_2 - (\lambda_3^V + \lambda_3^{NV} + \mu) S_3 + \chi(C_3^V + C_3^{NV}) + \gamma(I_3^V + I_3^{NV}) \\
&\quad + \rho V - CV_\rho S_3
\end{aligned} \tag{5.14}$$

Les compartiments des individus colonisés, selon le groupe sérotypique *k* et la classe d'âge *i* sont définis pas les équations suivantes :

$$\begin{aligned}
\frac{dC_1^K}{dt} &= (1 - p_1^K)\lambda_1^K S_1 - (\chi + \omega_1) C_1^K \\
\frac{dC_2^K}{dt} &= (1 - p_2^K)\lambda_2^K S_2 - (\chi + \omega_2) C_2^K + \omega_1 C_1^K \\
\frac{dC_3^K}{dt} &= (1 - p_3^K)\lambda_3^K S_3 - (\chi + \mu) C_3^K + (1 - CV)\omega_2 C_2^K
\end{aligned} \tag{5.15}$$

i=1,2,3 ;
k=V,NV.

Pour les compartiments des individus infectés :

$$\begin{aligned}
\frac{dI_1^K}{dt} &= p_1^K \lambda_1^K S_1 - (\gamma + \omega_1 + \mu_{IIP}) I_1^K \\
\frac{dI_2^K}{dt} &= p_2^K \lambda_2^K S_2 - (\gamma + \omega_2 + \mu_{IIP}) I_2^K + \omega_1 I_1^K \\
\frac{dI_3^K}{dt} &= p_3^K \lambda_3^K S_3 - (\gamma + \mu + \mu_{IIP}) I_3^K + \omega_2 I_2^K
\end{aligned} \tag{5.16}$$

i=1,2,3
k=V,NV.

Les compartiments des individus vaccinés âgés de plus de 64 ans (classe d'âge *i*=3) sont représentés dans la partie B de la *Figure 5.34*. Avec l'arrivée des individus âgés de [5-64] ans (*i*=2) dans la classe des plus de 64 ans (*i*=3), une proportion définie par le taux de couverture vaccinale *CV* transite dans les compartiments des individus vaccinés (cf. *Figure 5.33*) ;

l'hypothèse a été faite que le passage à un statut de vacciné ne concerne que les individus susceptibles (S) ou porteurs (C), puisqu'il est peu probable que les individus se vaccinent au cours d'un épisode d'IIP. L'effet du vaccin PCV13 est modélisé par une réduction du taux d'acquisition des sérotypes vaccinaux à hauteur du terme ε_{13}, qui désigne l'efficacité du vaccin. L'effet du vaccin PPV23, inefficace contre le portage, est reproduit via une réduction du taux d'infection p d'une proportion des sérotypes vaccinaux et d'une proportion des sérotypes non vaccinaux, correspondant à la couverture sérotypique du vaccin : les groupes sérotypiques (vaccinaux, non vaccinaux) étant définis en fonction du PCV13, le terme ε_{23} tient donc compte également de la couverture sérotypique de ce dernier, estimée à 58% pour les sérotypes non vaccinaux et à 92% pour les sérotypes vaccinaux [256]. Les différentes stratégies de vaccination, par PCV13 (n=13) ou par PPV23 (n=23), ou les deux, seront simulées en jouant sur les valeurs de ε_n (e.g., en absence de la vaccination n, $\varepsilon_n = 0$).

Les équations différentielles décrivant les entrées et sorties des compartiments des individus vaccinés de la classe i=3 sont :

$$\frac{dV}{dt} = CV\omega_2 S_2 - \left((1-\varepsilon_{13})\lambda_3^V + \lambda_3^{NV} + \mu + \rho \right)V - \chi\left(\bar{\bar{C}}_3^V + \bar{\bar{C}}_3^{NV}\right) + \gamma\left(\bar{\bar{I}}_3^V + \bar{\bar{I}}_3^{NV}\right) - \rho V + CV_\rho S_3 \tag{5.17}$$

Les compartiments des individus vaccinés et colonisés de la classe i=3 :

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{\bar{C}}^V}{dt} &= (1-\varepsilon_{13})(1-p_3^V)\,\lambda_3^V V - (\chi+\mu)\bar{\bar{C}}^V + CV\omega_2 C_2^V \\ \frac{d\bar{\bar{C}}^{NV}}{dt} &= (1-p_3^{NV})\,\lambda_3^{NV} V - (\chi+\mu)\bar{\bar{C}}^{NV} + CV\omega_2 C_2^{NV} \end{aligned} \tag{5.18}$$

Les compartiments des individus vaccinés et infectés de la classe i=3 :

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{\bar{I}}^V}{dt} &= (1-\varepsilon_{23})p_3^V(1-\varepsilon_{13})\lambda_3^V V_3 - (\gamma+\mu+\mu_{IIP})\bar{\bar{I}}^V \\ \frac{d\bar{\bar{I}}^{NV}}{dt} &= (1-\varepsilon_{23})p_3^V\lambda_3^V V_3 - (\gamma+\mu+\mu_{IIP})\bar{\bar{I}}^V \end{aligned} \tag{5.19}$$

5.4. Valeurs initiales et paramètres

Les nombres d'individus pour chaque classe d'âge pour l'année 2016 proviennent de l'INSEE. Les données concernant le portage, données non disponibles en France pour les individus de plus de 5 ans, ont été complétées avec les données de la littérature existante sur la période post-PCV13 pour d'autres pays d'Europe et les Etats Unis [3,8,50,255,257]. L'incidence des infections invasives à pneumocoque par groupe de sérotypes a été estimée en appliquant les proportions de chaque groupe de sérotypes rapportées par le CNRP aux données du réseau EPIBAC de Santé Publique France. A partir de ces valeurs et des équations du modèle, les paramètres de transmission (β_i^V et β_i^{NV}) et de pathogénicité du pneumocoque (p_i^V et p_i^{NV}) ont été calibrés afin d'obtenir une situation d'équilibre où le modèle prédit un nombre moyen constant et en adéquation avec les données françaises de IIP à chaque temps *t*. Les valeurs de ces paramètres, ainsi que des autres paramètres utilisés dans le modèle sont détaillées dans le *Tableau 5.14*. Les valeurs de la couverture vaccinale et d'efficacité du vaccin feront l'objet de différents scénarios à comparer.

La valeur considérée pour la perte de QALY pour les IIP proviennent des estimations faites par les chercheurs de l'Université d'Anvers qui ont été utilisées dans les études appliquées au cas belge et au cas français [133,245]. Ces valeurs ont été estimées à partir des données de l'étude française PNEUMOCOST [258], dont l'objectif est estimer les coûts de traitement et les répercussions des cas de pneumonie à pneumocoque hospitalisés sur la qualité de vie. En spécifique, la perte de QALY sur une année pour les IIP chez les patients âgés de plus de 65 ans est de 0,1741.

En ce qui concerne les données économiques sur les coûts associés aux cas d'IIP, les données utilisées et décrites par le travail de la HCSP seront employées afin de pouvoir obtenir des résultats comparables [245].

Tableau 5.14. Paramètres du modèle, exprimés par personne et par année (sauf mention contraire).

Paramètre	définition	Classe d'âge	formule	Valeur	source
γ	taux de guérison		1/ durée moyenne du portage	1/(3/52) année^{-1}	Opatowski et al. (2013) [35]
χ	taux de clearance		1/durée moyenne de l'infection	1/(1/12) année^{-1}	Bin-Chia Wu et al. (2012) [259]
ν	taux de naissance			0,0125	INSEE (2016) [260]
μ	taux de mortalité		$\nu \frac{POP_3}{POP_{tot}}$	0,0656	calculé
μ_{IIP}	taux de létalité/IIP			0,125/MP	Cohen et al. (2010), Atwood et al. (2017), Melegaro et al. (2004), Marbaix et al. (2018) [50,132,156,159]
ω	Taux de vieillissement	i=1		$^1/_5$ année^{-1}	calculé
		i=2		$^1/_{60}$ année^{-1}	
β^*	taux de transmission pour sérotypes V et NV	i=1		0,00693	calibré
		i=2		0,00350	
		i=3		0,01259	
p^V	taux de pathogénicité pour les sérotypes vaccinaux	i=1		2,04E-05	calibré
		i=2		1,84E-05	
		i=3		1,45E-04	
p^{NV}	taux de pathogénicité pour les sérotypes non vaccinaux	i=1		2,44E-05	calibré
		i=2		8,59E-06	
		i=3		4,39E-05	
ρ	Taux de perte d'immunité PPV23		1/durée immunité	$^1/_5$ année^{-1}	Andrews et al. (2012), Ochoa-Gondar et al. (2014) [177,240]

**les valeurs calculées pour le taux de transmission β sont similaires pour les sérotypes vaccinaux et non vaccinaux*

5.5. Perspectives

Le modèle présenté précédemment sera utilisé dans le but de simuler les conséquences liées à plusieurs stratégies de vaccination pour les adultes à partir de 65 ans. Les simulations obtenues des nombres de cas et de décès seront rapprochées aux données économiques afin d'obtenir les coûts associées à chaque stratégie. Ensuite, les conséquences médicales seront exprimées en termes de perte de QALY et rapportés aux coûts et comparées avec la stratégie de référence actuelle (qu'on nommera S0), décrite dans les paragraphes précédents : une dose de PCV13 suivie par une dose de PPV23 deux mois plus tard pour les adultes de tous âges (indépendamment de leur statut immunologique) à risque élevé d'IIP et de PAC. En se basant sur les stratégies qui ont été proposées dans l'étude du HCSP [245,254], celles qui seront considérées dans ce travail avec la formulation actuelle du modèle vont prévoir initialement :

S1 : Vaccination par le PCV13 de toutes les personnes âgées de 65 à 84 ans (quel que soit le niveau de risque).

S2 : Vaccination par le PPV23 de toutes les personnes âgées de 65 à 84 ans (quel que soit le niveau de risque).

S3 : Vaccination par le PPV23 et le PCV13 de toutes les personnes âgées de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque (SC1 + SC2).

Ensuite, en se basant sur les estimations des nombres des personnes à risque fournies par l'étude du HCSP, les stratégies suivantes pourront aussi être prise en considération :

SC4 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen par le VPC13.

SC5 : Vaccination de tous les adultes (18 à 84 ans) à risque moyen et des personnes de 65 à 84 ans quel que soit le niveau de risque par PCV13 + PPV23 (SC 3 + SC5).

Trois axes de progression principaux sont envisagés sur le travail de modélisation déjà réalisé : le premier est d'inclure un nouveau compartiment pour les infections non invasives à pneumocoque, notamment les PAC ; ces infections sont en effet importantes à prendre en compte dans la balance coût-efficacité car elles sont fréquentes chez les adultes plus âgés et elles présentent un impact économique élevé [258]. Deuxièmement, le modèle sera enrichi en ajoutant la vaccination par PCV13 qui est prévue par les recommandations pour tous les enfants de moins de 2 ans. C'est avec cette implémentation supplémentaire que le modèle pourra effectivement prendre en compte l'effet d'immunité de groupe que la vaccination des enfants

produit sur les adultes et les synergies éventuelles de la mise en place d'un programme de vaccination dans ces deux classes d'âge.

L'objectif de ce travail est donc de proposer une méthode de modélisation dynamique, non encore été exploitée dans cette thématique, qui permet de prendre en compte des aspects non intégrés dans les méthodes classiques de modélisation statique considérées dans la littérature. L'analyse qui sera réalisée ultérieurement à partir du modèle proposé permettra d'évaluer le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de vaccination pour les adultes ; en outre, les résultats obtenus pourront être confrontés avec ceux présentés par le travail du HCSP permettant ainsi de comparer les deux différentes approches méthodologiques utilisées.

6. Conclusions et perspectives

6.1. Résultats principaux de la thèse

Ce travail de thèse a eu comme objectif de déterminer les impacts des politiques de santé sur les infections invasives à pneumocoques (IIP), et notamment les méningites (MP), en France, en considérant les échelles temporelle et géographique et en envisageant la dimension économique. Une première partie porte sur l'impact de la politique vaccinale sur la dynamique temporelle des MP. En utilisant des techniques de séries temporelles, l'évolution du nombre moyen de MP par mois sur la période allant de janvier 2001 à juin 2014 a été étudiée afin de détecter les changements qui ont caractérisés les périodes postérieures à l'introduction des deux vaccins conjugués PCV7 et PCV13, dans la population générale et dans les deux classes d'âge les plus à risque : les enfants de moins de 5 ans et les adultes à partir de 64 ans. Ce travail a mis en évidence des dynamiques complexes. Après l'introduction du premier vaccin PCV7 en 2003, les MP à sérotypes vaccinaux ont rapidement diminué dans la population générale ainsi que chez les enfants de moins de 5 ans ; un effet d'immunité de groupe a conduit chez les adultes âgés de plus de 64 ans à une réduction des MP à sérotypes vaccinaux, mais seulement 4 ans après l'introduction du premier vaccin. En parallèle, dans la population générale et chez les enfants les MP dues aux six sérotypes additionnels inclus dans le vaccin 13-valent ainsi qu'aux sérotypes non vaccinaux ont augmenté par rapport à la période pré-vaccinale à partir de 2006–2007 ; chez les adultes âgés de plus de 64 ans, l'augmentation des sérotypes non vaccinaux a été plus précoce, débutant déjà l'année après l'introduction du PCV7. Cette augmentation peut s'inscrire parmi les deux effets indirects du vaccin désormais connus et décrit dans la littérature : outre l'immunité de groupe déjà mentionnée, le remplacement sérotypique des souches vaccinales (en diminution à cause de la pression vaccinale) par des souches non vaccinales. La somme de ces variations a eu comme résultat en 2008–2009 et 2009–2010 une augmentation de 22% et 18% (soit 6 et 5 cas additionnels en moyenne par mois) de MP tous sérotypes confondus par rapport à la période pré-vaccinale dans la population générale ; chez les enfants, cette augmentation a été significative uniquement l'année 2008–2009 et elle a été aussi de l'ordre de 21% par rapport au niveau de l'époque pré-vaccinale. Les sérotypes responsables de cette hausse ont été surtout le 19A, le 7 et le 3, faisant partie des six sérotypes additionnels inclus dans le PCV13.

L'augmentation de ce groupe de sérotypes s'est finalement arrêtée en 2011–2012, un an après le remplacement du PCV7 par le PCV13 dans les programmes de vaccination pour les enfants

de moins 2 ans. Cette même année le nombre mensuel moyen de MP global chez les enfants a diminué de 20% par rapport à la période pré-vaccinale, ce qui s'est produit seulement en 2013–2014 dans la population générale (-25%) et chez les adultes âgés plus de 64 ans (-30%). Depuis 2010–2011, soit après un an de politique vaccinale par PCV13, l'augmentation des sérotypes non vaccinaux par rapport à la période pré-vaccinale a atteint un maximum (presque +14 cas en moyenne pas mois dans la population générale), et s'est stabilisée entre 2011 et 2013 pour ensuite ralentir dans la population générale ainsi que dans les deux classes d'âge au cours de la dernière année d'étude 2013–2014. Les principaux sérotypes non vaccinaux de l'ère post-PCV13, plus nombreux mais moins virulents par rapport à ceux de l'ère post-PCV7, ont été le 12F et le 24F (surtout chez les enfants), le 10A, le 23B et le 6C (notamment chez les adultes plus âgés). Certains sérotypes vaccinaux, comme le 19F (inclus dans le PCV7) et le 3 (inclus dans le PCV13) sont restés parmi les sérotypes les plus fréquents dans les souches de MP isolées par le CNRP.

Ce travail fourni une rétrospective de 11 ans d'épidémiologie des MP ; les évolutions qui ont été observées depuis l'ère pré-vaccinale, dont la significativité a pu être testée avec des méthodes statistiques appropriées, suggèrent que la politique de prévention des IIP mise en place a été efficace dans la réduction des MP à sérotypes vaccinaux mais qu'elle n'a pas été assez prévoyante quant aux effets écologiques indirects possibles (dont certains indésirables) du vaccin. La hausse importante (telle à compenser la diminution des sérotypes vaccinaux) et la virulence de certains sérotypes non inclus dans le PCV7, comme le 19A, étaient inattendues. Encore plus intéressant est de remarquer qu'avec presque le même nombre d'années de recul, l'introduction du vaccin PCV13 n'a pas été accompagnée d'effets inattendus de la même ampleur ; c'est en revanche à l'époque post-PCV13 que l'on remarque la recrudescence de certains sérotypes inclus dans le vaccin. Plusieurs hypothèses ont été avancées dans ce travail pour essayer de comprendre les évolutions observées. Une partie de ces résultats pourrait s'expliquer par les différences déjà connues des sérotypes en termes d'épidémicité, transmissibilité et potentiel invasif [1,15–18,261] ; cela pourrait en partie justifier l'augmentation importante de certains sérotypes, comme le 7F ou le 19A, de l'ère post-PCV7 mais ne suffirait pas à comprendre pourquoi des augmentations similaires n'ont pas été reproduites par d'autres sérotypes non vaccinaux, tout aussi invasifs, après l'introduction du PCV13. D'autres facteurs externes pourraient donc être entrés en jeu. L'influence notamment des virus hivernaux, comme la grippe, a pu être prise en compte dans notre analyse grâce à l'insertion d'une variable (représentant les syndromes grippaux) qui s'est révélé significative et importante dans l'expression des résultats des modèles utilisés. Un autre facteur susceptible

d'avoir interféré avec le processus de remplacement sérotypique associé au vaccin et avec les évolutions écologiques des sérotypes est l'exposition aux antibiotiques ; cette dernière, qui était particulièrement importante en France au début des années 2000, a fait l'objet d'une intervention de santé publique peu avant l'introduction du vaccin 7-valent et a connu une baisse de plus de 25% en 5 ans [48]. Ceci pourrait avoir favorisé certaines souches sensibles aux antibiotiques qui, désavantagées en cas d'importants niveaux d'exposition aux antibiotiques, deviennent plus épidémiques que les souches résistantes (qui payent le coût lié aux mécanismes d'acquisition de la résistance) lorsque l'exposition aux antibiotiques diminue [234]. Dans ce cadre, cependant, l'augmentation et le caractère invasif du sérotype 19A, principalement résistant, serait alors non expliquée. Enfin, des niveaux de couverture vaccinale différents ont caractérisé les programmes de vaccination des deux vaccins ; si cette différence ne semble pas avoir impacté l'efficacité du vaccin 7-valent sur les sérotypes vaccinaux, il n'est pas évident d'identifier dans quel sens cela pourrait avoir joué sur le mécanisme de remplacement sérotypique. En outre, si la couverture vaccinale a été meilleure pour le vaccin 13-valent, la persistance de certaines souches vaccinale demeure étonnante et inexpliquée.

Dans ce premier travail nous avons pu décrire en détails les évolutions des MP au cours de 11 années emblématiques car caractérisées par des interventions importantes de santé publique en matière de prévention d'IIP et de combat contre la diffusion de la résistance aux antibiotiques. Même si confiants de nos résultats car issus de méthodes d'analyse rigoureuses et adaptées au type de données, leur interprétation a soulevé un certain nombre de questionnements et d'hypothèses à vérifier. C'est dans ce but que nous avons effectué le deuxième travail présenté dans cette thèse. La première intention a été celle d'approfondir l'association entre les évolutions observées et le vaccin antipneumococcique conjugué. Par rapport à l'étude précédente prenant uniquement en compte le vaccin de façon dichotomique comme un facteur absent ou présent, dans ce deuxième travail une prise en compte « quantitative » et plus approfondie de la pression vaccinale a été considérée. Non seulement la couverture sérotypique du vaccin (qui avait déjà été prise compte dans la façon dont les séries des cas de MP étudiées ont été construites) mais aussi sa couverture vaccinale ont été envisagées : cette dernière a été obtenue notamment grâce à un travail effectué au préalable sur les données des remboursements des doses vaccinales provenant des données de l'Assurance Maladie et son association avec le nombre de MP a pu être étudiée dans un modèle. En outre, l'étude de cette association a été réalisée en exploitant une dimension des données qui n'avait pas été considérée dans la première étude, où le focus était sur la dimension temporelle : la dimension géographique, obtenue grâce à la prise en compte du département de chaque souche isolée aux données du CNRP. Les

nombres de cas de MP par an et par département ont donc été utilisés dans ce deuxième travail. Dans l'optique d'explorer, dans la mesure du possible, d'autres facteurs ayant pu intervenir dans les évolutions observées lors de notre première étude et discutées en début du paragraphe, l'exposition aux antibiotiques a été également considérée au moyen de la consommation d'antibiotiques en ville ; les données des remboursements des β-lactamines et macrolides issus des données de l'Assurance Maladie ont servi à approcher cette exposition. Le rôle de certains facteurs suggérés par la littérature (comme des éléments météorologiques et la densité démographique), ont été investigués. Le modèle utilisé, un modèle de Poisson estimé dans le cadre bayésien, a inclus des effets aléatoires afin de prendre en compte la variabilité liée à des caractéristiques de chaque département et de chaque année étudiés non explicitées dans l'analyse ; en outre, la couverture vaccinale a été insérée dans le modèle afin de prendre en compte un effet cumulatif de cette variable en augmentation. L'hypothèse principale investiguée a porté sur le rôle de la couverture vaccinale dans la variabilité des évolutions du nombre de MP durant l'époque vaccinale ; la question posée a donc été : à quel point les variations observées des incidences des MP dans le temps et entre les départements peuvent être attribuées à la couverture vaccinale ? Quels autres facteurs pourraient être intervenus ? Les résultats de cette deuxième analyse confirment l'association entre la couverture vaccinale des deux vaccins conjugués et la diminution des MP à sérotypes vaccinaux, ainsi qu'une association avec l'augmentation des MP à sérotypes non vaccinaux, indirectement favorisés par la vaccination en raison du phénomène de « remplacement sérotypique ». En ce qui concerne l'exploration des sources possibles de variabilité des incidences de MP, notre analyse suggère que les variations géographiques observées (c.à.d. entre départements) ont été plus importantes que les variations temporelles (c.à.d. d'une année sur l'autre) et que, entre ces deux dimensions, ce serait uniquement au niveau temporel que l'évolution de la couverture vaccinale locale aurait influée sur l'évolution des incidences des MP. Si l'effet de la couverture vaccinale sur la variabilité des incidences dans le temps était attendu, il est cependant plus surprenant que, malgré une certaine variabilité du taux de couverture vaccinale estimés entre les départements, l'effet de cette couverture sur les MP à sérotypes vaccinaux (le 7 premiers ainsi que les 6 additionnels du vaccin 13 valent) a été assez homogène entre tous les départements. En revanche, le phénomène de remplacement sérotypique attribué à la couverture vaccinale a présenté un plus grand intervalle de variations entre les départements. Ce résultat serait en accord avec des effets indirects du vaccin (ici le remplacement sérotypique) sujets à plus de variabilité que ses effets directs. En effet, de la même manière pour l'autre effet indirect connu du vaccin (l'immunité de groupe), l'analyse des classes d'âge le plus à risque a confirmé pour

les enfants des associations très importantes entre la couverture vaccinale et les incidences des sérotypes vaccinaux ainsi qu'une association, même si plus estompée, avec les incidences chez les adultes de plus de 64 ans. Que cet effet indirect d'immunité de groupe soit plus sujet à variabilité que l'effet direct du vaccin sur la population vaccinée est suggéré aussi par l'analyse de la variabilité temporelle : pour les MP à sérotypes vaccinaux, elle en effet plus élevée dans ce groupe d'âge que chez les enfants, alors qu'elle est moindre pour les MP à sérotypes non vaccinaux. Ces résultats suggèrent donc que si l'impact direct du vaccin sur les sérotypes vaccinaux n'est pas lié aux aléas d'une couverture vaccinale imparfaite, l'association entre la couverture vaccinale et les effets indirects du vaccin est moins immédiate et que ces effets pourraient dépendre d'autres facteurs non pris en compte dans notre analyse. Par ailleurs, à l'exception de la densité démographique, l'étude des autres facteurs d'intérêts n'a pas abouti à des résultats significatifs. Ainsi, un rôle de la consommation d'antibiotique, de la grippe ou encore des variables météorologiques sur les dynamiques annuelles des MP n'a pas été mis en évidence. Dans notre étude, la présence d'autres facteurs pouvant intervenir dans la variabilité des incidences de MP est d'autant plus suggérée par la présence d'un groupe de trois départements (Maine-et-Loire, Vienne et Indre-et-Loire) se démarquant des autres avec des risques relatifs particulièrement élevés mais non expliqués dans notre analyse.
A notre connaissance, ce travail est le premier qui propose une estimation de l'association entre la couverture vaccinale du vaccin PCV et l'évolution des incidences de MP.

Le long délai qui a été nécessaire après l'introduction de la vaccination pour observer une effective réduction du nombre de MP sur la population totale pourrait engendrer des questionnements quant à l'efficacité du vaccin d'un point de vue médico-économique. Une modélisation dynamique a été proposée afin de prédire l'impact de différentes stratégies de vaccination pour les adultes à partir de 65 ans et ainsi évaluer leur rapport coût-utilité. Même si ce travail original n'a pas encore abouti à des conclusions chiffrées, une synthèse de la littérature a été réalisée et présentée. Cette synthèse a permis de présenter la problématique et d'expliciter la démarche de l'analyse qui sera réalisée ultérieurement. En outre, la construction du modèle dynamique retenu a été détaillée et, son fonctionnement et ses avantages ont été explicités.

6.2. Discussion et perspectives

Les résultats de ces travaux permettent d'éclairer l'historique de presque 13 ans de vaccination en France en ayant recours à des techniques d'analyse statistique appropriées. D'un point de vue méthodologique, certaines limites liées parfois aux moyens à disposition doivent être mentionnées.

Tout d'abord les études réalisées sont de nature écologique, puisque portant sur des données agrégées, et par-delà, des liens de causalité entre les phénomènes étudiés sont difficiles, voire impossible, à démontrer. En outre, comme déjà discuté dans le Chapitre 3, l'absence d'étude comparative sur une série contrôle, ne permet pas d'argumenter sur la causalité des associations identifiées. Par ailleurs, bien que de bonne qualité, les données du CNRP proviennent d'un système de surveillance passif qui repose donc sur une participation volontaire des laboratoires envoyant les souches des IIP. Ainsi, bien que ce système ait le mérite d'inclure une information détaillée sur les souches des cas isolées, tel que le sérotype, le biais de recrutement (sous-estimation du nombre de cas), inhérent à tout système passif, n'est pas stable au cours du temps pour les IIP autres que les méningites. En conséquence, la portée des analyses réalisées est limitée à ces infections. Si une stabilité du biais de recrutement étaient atteinte pour les autres IIP (c.à.d. les bactériémies), des analyses de plus grandes envergures sur les effets des politiques vaccinales pourraient être réalisées pour l'ensemble des infections invasives. Des échelles temporelles et géographiques plus fines et un plus grand nombre de facteurs de risque, pourraient ainsi être considérés. Une autre limite liée aux données à disposition concerne l'absence de données de portage en France, à l'exception de quelques études locales ou centrées sur le portage des enfants atteints d'une otite moyenne aiguë) [50,68,78,79]. Une surveillance du portage plus large et réalisée de manière régulière pourrait en effet permettre de mieux appréhender l'effet du vaccin conjugué (efficace justement contre le portage) et ainsi de mettre en évidence certaines spécificités des sérotypes en termes de transmissibilité, épidémicité et invasivité. Notamment dans le cadre d'études de modélisation mathématique des effets du vaccin, telle que la dernière analyse considérée dans ce travail de thèse, des données sur le portage permettraient de mieux calibrer le modèle et d'améliorer la pertinence des simulations effectuées.

Les données étant disponibles, l'étude des évolutions temporelles des MP, qui a été menée uniquement jusqu'en 2014 mériterait d'être enrichie des périodes ultérieures. Très récemment, une étude a été effectuée à partir des données de l'Observatoire des méningites bactériennes

(présenté dans le chapitre 2) afin de déterminer les effets de long terme des vaccins PCV sur les cas de MP en France chez les enfants de moins de 15 ans [262]. Cette étude, qui couvre une période allant jusqu'en 2016, a confirmé les tendances illustrées dans notre travail jusqu'en 2014 mais elle a mis en évidence un léger rebond des incidences au cours des 2 derniers années étudiées (2015-2016). Cette augmentation est notamment causée par la hausse des cas de MP de sérotype non vaccinale 24F, déjà identifié parmi les sérotypes les plus fréquents dans nos résultats. Il serait donc intéressant d'élargir notre analyse à ces deux années afin d'étudier si cette hausse concerne également la population générale et les autres classes d'âge et confirmer ou non la prédominance du sérotype 24F. En outre, il est également essentiel, par la suite, de surveiller certains sérotypes vaccinaux sur lesquelles le vaccin semble avoir des effets mitigés.

Dans notre deuxième analyse, bien que l'effet de la couverture vaccinale soit modélisé par un effet incrémental et cumulatif d'une variable en augmentation, le lien entre la couverture vaccinale et le nombre de MP a été supposée linéaire. Cette hypothèse est discutable et, afin de s'approcher de la réalité, un effet par « paliers » d'efficacité, définis par un ou plusieurs niveaux de couverture vaccinale, pourrait être considéré.

Enfin, les perspectives de développement du modèle dynamique construit pour simuler des scénarios de vaccination des adultes sont multiples. A long terme, un modèle incluant la vaccination pour les enfants et pour les adultes pourrait permettre de prédire, de façon adéquate, les effets indirects des programmes de vaccination et ainsi d'estimer de façon la plus exhaustive possible leurs rapports cout-efficacité.

Productions Scientifiques

Articles Publiés

Alari A, Chaussade H, Domenech De Cellès, Le Fouler L, Varon E, Opatowski L, Guillemot D,Watier L. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. BMC Medicine, 2016 ; 14(1) : 211.

Résumé vidéo complémentaire : https://www.youtube.com/watch?v=H22iMP1yW1Q

Alari A, Cheysson F, Le Fouler L, Varon E, Opatowski L, Guillemot D, Watier L. Pneumococcal conjugate vaccine efficacy against pneumococcal meningitis in France 2001–2016: a geographic analysis. (En révision).

Conférences

Alari A et al. Pneumococcal Meningitis Dynamics in France: Fluctuations Hidden Behind a First Significant Decrease 11 Years Post-Vaccination. 10th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases - ISPPD - Glasgow, 26 au 30 Juin 2016 - Communication affichée.

Alari A et al. Effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in France between 2001 and 2016: a geographical analysis. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology - ESCAIDE – Saint Julian's, Malta, 21 au 23 Novembre 2018 – Communication orale et affichée.

Alari et al. BMC Medicine (2016) 14:211
DOI 10.1186/s12916-016-0755-7

BMC Medicine

RESEARCH ARTICLE Open Access

Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis

Anna Alari[1†], Hélène Chaussade[2†], Matthieu Domenech De Cellès[1], Lénaig Le Fouler[1], Emmanuelle Varon[3,4], Lulla Opatowski[1], Didier Guillemot[1,5†] and Laurence Watier[1*†]

Abstract

Background: Pneumococcal meningitis (PM) is a major invasive pneumococcal disease. Two pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) have been introduced in France: PCV7 was recommended in 2003 and replaced in 2010 by PCV13, which has six additional serotypes. The impact of introducing those vaccines on the evolution of PM case numbers and serotype distributions in France from 2001 to 2014 is assessed herein.

Methods: Data on 5166 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from cerebrospinal fluid between 2001 and 2014 in the 22 regions of France were obtained from the National Reference Center for Pneumococci. The effects of the different vaccination campaigns were estimated using time series analyses through autoregressive moving-average models with exogenous variables ("flu-like" syndromes incidence) and intervention functions. Intervention functions used 11 dummy variables representing each post vaccine epidemiological period. The evolution of serotype distributions was assessed for the entire population and the two most exposed age groups (<5 and > 64 years old).

Results: For the first time since PCV7 introduction in 2003, total PM cases decreased significantly after starting PCV13 use: −7.1 (95% CI, −10.85 to −3.35) cases per month during 2013–2014, and was confirmed in children < 5 years old (−3.5; 95% CI, −4.81 to −2.13) and adults > 64 years old (−2.0; 95% CI, −3.36 to −0.57). During 2012–2014, different non-vaccine serotypes emerged: 12F, 24F in the entire population and children, 6C in the elderly; serotypes 3 and 19F persisted in the entire population.

Conclusions: Unlike other European countries, the total PM cases in France declined only after introduction of PCV13. This suggests that vaccine pressure alone does not explain pneumococcal epidemiological changes and that other factors could play a role. Serotype distribution had changed substantially compared to the pre-vaccine era, as in other European countries, but very differently from the US. A highly reactive surveillance system is thus necessary not only to monitor evolutions due to vaccine pressure and to verify the local serotypic appropriateness of new higher-valent pneumococcal vaccines, but also to recognise and prevent unexpected changes due to other internal or external factors.

Keywords: Pneumococcal meningitis, Pneumococcal conjugate vaccine, Surveillance data, Times series modelling, Serotype replacement

* Correspondence: laurence.watier@inserm.fr
†Equal contributors
[1]Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Inserm, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© The Author(s). 2016 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Streptococcus pneumoniae, a Gram-positive commensal bacterium of the nasopharynx, usually colonises the respiratory tract or nasal cavity. It can cause non-invasive community diseases (i.e. otitis media and sinusitis), invasive pneumococcal diseases (IPDs, i.e. meningitis, bacteraemia) and pneumonia. Before pneumococcal conjugate vaccine (PCV) introduction, the incidence of these IPDs in children aged under 2 years was 44.4/100,000 per year in Europe and 167/100,000 in the United States, and only 11 serotypes caused 70% of them worldwide [1]. In France, the 7-valent PCV (PCV7, including 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F serotypes) was introduced and recommended in January 2003. In parallel, a nationwide campaign was initiated to promote better-targeted antibiotic use, which reduced prescriptions by 25% over 5 years [2]. On the one hand, PCV7 led to significantly fewer IPDs due to vaccine serotypes but was associated with more IPDs due to non-vaccine serotypes (especially 19A) because of serotype replacement [3, 4]. On the other hand, the decreased antibiotic use interfered with vaccine-induced serotype replacement by favouring penicillin-susceptible strains (e.g. 7F and 3) probably because of their higher transmissibility and greater invasiveness [5]. The interaction between PCV7 introduction and antibiotic reduction led to important increases of non-vaccine and penicillin-susceptible strains, resulting in an overall rise of the number of pneumococcal meningitis (PM) cases [5]. In other neighbouring countries that introduced PCV7 without lowering antibiotic use, PCV7 introduction had different effects according to the country and the age group: in Germany, Switzerland, England and Wales a substantial reduction in IPDs was achieved [6–8], while in Spain, the impact of PCV7 was attenuated by the increase of non-PCV7 serotypes [9]. Despite these differences, some homogeneity concerning emerging serotypes (19A, 7F, 3) was observed [6, 8, 10, 11]. In the US, overall IPD incidence rates in adults and children declined significantly during the first 3 years of PCV7 use and stabilised thereafter [12, 13]. Nevertheless, PM incidence rates increased among adults, for which non-PCV7-serotype PM increase was greater than PCV7-serotype PM reduction [12].

In July 2010, the French High Council for Public Health recommended replacing PCV7 with the 13-valent PCV13, which covers six additional serotypes (Delta6: 1, 3, 5, 6A, 7F, 19A). To enlarge PCV coverage further, in December 2013, the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23; adding 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 33F) was also recommended for at-risk children above 6 years old. Its clinical and serologic responses in at-risk children above 2 years old were recently evaluated in the US [14]. A higher valency PCV targeting 15 serotypes (adding 22F and 33F: Delta2) is being evaluated and has shown promising preclinical results but its production is more complex and costs more [15].

Using time-series analyses, we analysed PM trends in France from 2001 to 2014. Differences in PM case numbers were quantified and compared to the pre-vaccine era for each epidemiological period, for the total PM series and by age group and serotype class. Annual numbers and percentages of the main isolated PCV and non-vaccine serotypes for all the periods considered were analysed to study their evolution.

Methods

Data sources

PM data for metropolitan France were available from January 2001 to December 2014 from the French National Reference Center for Pneumococci (NRCP), which, since 2001, has received all *S. pneumoniae* strains isolated from cerebrospinal fluid (meningitis) collected through the Observatoires Régionaux du Pneumocoque, a network of about 400 laboratories located in the 13 French regions (67% of public and private French laboratories and around 60% of the French population over the period considered). Serotyping is performed using latex particles sensitised with antisera marketed by the Statens Serum Institute as described in previous publications [4]. Serotypes 6A and 6C were retrospectively identified for the 2001–2009 years using the two new respective factor sera marketed by the Statens Serum Institute in 2010. For each isolate, date of infection, patient's age, serotype and penicillin G susceptibility, defined by Minimum Inhibitory Concentration (penicillin-non-susceptible is defined as > 0.06 mg/L) were recorded. Because the NRCP database is not exhaustive and to assess the stability of data-system recording, i.e. to ensure that recruitment bias did not evolve over time, we compared NRCP PM data with those provided by Epibac, a non-independent national surveillance network, for which a constant coverage around 74% of the French metropolitan population since 1999 was proved [16]. From Epibac, serotype and penicillin G susceptibility of *S. pneumoniae* strains was not available. The number of "flu-like" syndromes was provided by the French Sentinelles Network (http://sentiweb.org, accessed: 10 October 2015); demographic data were obtained from the French National Institute of Statistics and Economic Studies (http://www.insee.fr, accessed: 2 October 2015). Vaccine coverage was provided by Santé Publique France (http://www.santepubliquefrance.fr/, accessed: 28 September 2016) and community consumption of antibiotics (beta-lactams and macrolides) expressed in Defined Daily Dose (DDD) per 1000 inhabitants and per day were provided by the European Centre for Diseases

prevention and Control (http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx, accessed: 28 September 2016).

Statistical analysis

Temporal variations of PM cases were estimated using time-series analysis through a generalisation of autoregressive–moving-average (ARMA) models (named ARMAX or intervention-transfer–function model), which allows the introduction of input variables. We estimated monthly PM case differences compared to the pre-vaccine era, defined as January 2001–June 2003, as a vaccination effect during the 6 months following PCV introduction was deemed unrealistic because of that lag time. Since PM incidence exhibits seasonality with winter peaks, 12-month periods were defined starting 1 July of year n and finishing on 30 June of year $n + 1$, yielding 11 "epidemiological periods" between July 2003 and June 2014. During the baseline period, the monthly number of PM cases expected without any vaccination effect, for a given population size, was estimated. To take into account demographic evolution, the monthly number of PM cases was weighted by the ratio of the mean population size during the baseline period divided by the year n population size.

Because of seasonal fluctuations, a trigonometric function had to be estimated and removed to make the series non-seasonal. Assuming that vaccination did not modify seasonal fluctuations, i.e. the post baseline PM series followed the same seasonality as baseline, but affected only the mean, we removed from the entire series (2001–2014) a periodic trigonometric function estimated on the baseline period. We fitted to the non-seasonal series an ARMAX, including 11 dummy variables representing each post vaccine epidemiological period and "flu-like" syndromes incidence, according to previous findings that suggested an IPD–influenza virus interaction [17, 18]. The FLS incidence was added to this model, using a simple transfer function. To check the fitness of the model, we first tested the independence of the residual series (Ljung and Box test) and its Gaussian distribution (Shapiro–Wilk test). The construction and the writing of the model were partly described previously (see Supporting Text S1 in reference [19]).

We quantified the estimated difference in absolute number and percent change of monthly PM cases for each epidemiological period versus the corresponding baseline period, meaning that we calculated the difference between the estimated number predicted by the model and the one expected under the assumption of no change since the baseline period. The same procedure was applied to following PM groups: PCV7-serotype PM cases (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), PCV13 Delta6-serotype PM cases (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A), other non-vaccine-serotype PM cases and the two most exposed age groups (<5 and > 64 years old).

The evolution of serotype distributions was assessed for the entire population and the two age groups by computing the frequency of each capsular type of *S. pneumoniae* for each epidemiological period.

Analyses were computed with SAS v9.3 (SAS Institute, http://www.sas.com/) and R 3.1.0. All statistical tests were two-tailed and $P < 0.05$ defined significance.

Results

Vaccine coverage

After PCV7 introduction, the vaccine coverage was initially modest (56% of children vaccinated at 24 months in the 2004 birth cohort), but gradually increased to 83% in 2006. The vaccine coverage was 94% when PCV7 was replaced by PCV13 in 2010, and remained stable until the end of the study period (Fig. 1).

Antibiotic consumption

Community consumption of beta-lactams and macrolides averaged 21.23 DDD per inhabitant per day during the baseline period (2001–2003). The national campaign initiated to promote better-targeted antibiotic use led to a marked decline in the consumption of these two antibiotic classes, with 16.27 DDD per inhabitant per day in 2004. Community consumption then plateaued until 2010, before it started increasing to reach 20.11 DDD per inhabitants per day in 2014 (Fig. 1).

Between January 2001 and December 2014, 6025 and 5166 PM cases were recorded in the Epibac and NRCP databases, respectively. In accordance with that stated by Lepoutre et al. [16], comparisons between Epibac and NRCP PM cases enabled us to confidently conduct time-series analyses of NRCP data. Indeed, the comparison with Epibac data indicated stable reporting fidelity of the NRCP surveillance system (regression slope −0.82 (CI), $P = 0.32$). An ARMAX model fulfilling goodness-of-fit criteria was obtained for each series, enabling reliable interpretation of the estimations (Fig. 2, for all serotypes and age series, and Additional file 1: Figure S1 for age-class series).

PM cases in the entire population

Results for model-estimated deviations are reported in Table 1 and relative PM percent changes in Fig. 3.

All serotypes

Total PM numbers were globally stable over time, except for the epidemiological periods in 2008–2009 and 2009–2010, when they increased significantly by 22% (95% CI, 9.0 to 34.4) and 18% (95% CI, 5.2 to 31.2), respectively. Thereafter, PM numbers returned to the baseline level until 2013–2014, when they finally decreased by −7.1 per month (95% CI, −10.8 to −3.35) compared to the pre-vaccine era.

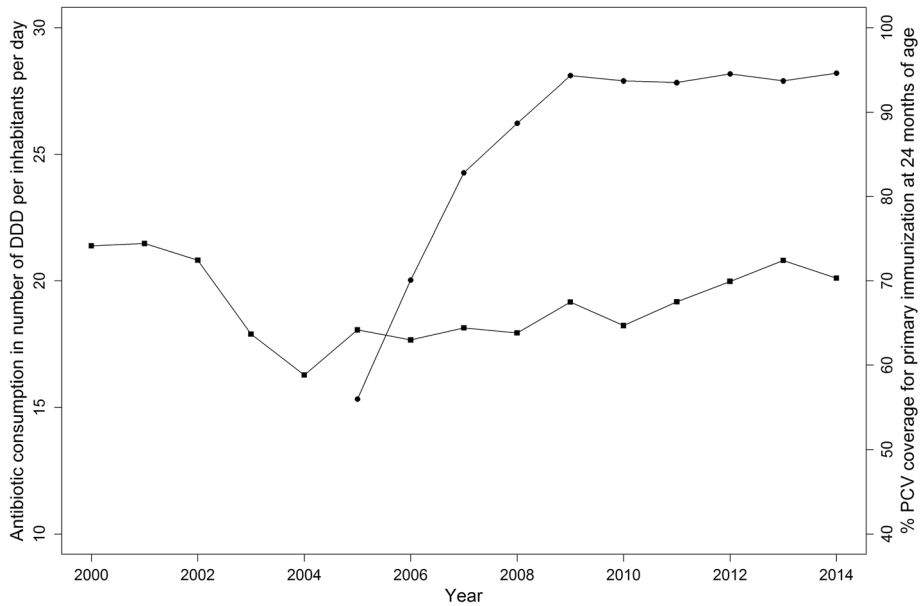


Fig. 1 Antibiotic consumption in number of defined daily dose per inhabitants and per day and percentage pneumococcal conjugate vaccine (PCV) coverage. Squares are beta-lactams and macrolides consumption in the community (primary care sector) and dots are PCV coverage percent for primary immunisation at 24 months of age in France from 2000 to 2014

PCV7 serotypes

The monthly numbers of PCV7-serotype PM cases declined gradually from 2004–2005 until 2009–2010 (when they reached their maximum diminution of −86% (95% CI, −92.1 to −79.0) from baseline) and remained stable thereafter, at an estimated average of 2 PCV7-PM cases per month.

Delta6 serotypes

The number of PM cases due to the PCV13 Delta6 started to increase significantly in 2006–2007, reaching a maximum of almost 15 (95% CI, 13.2 to 16.3) PM cases (baseline + period deviation) per month in 2008–2009, nearly three times the number expected. Their number began to decline the following year, with a statistically significant 43% (95% CI, −71.1 to −14.7) reduction from baseline in 2012–2013 that remained stable in 2013–2014.

Non-vaccine serotypes

The monthly numbers of non-vaccine serotype PM cases have risen significantly since 2006–2007. After having

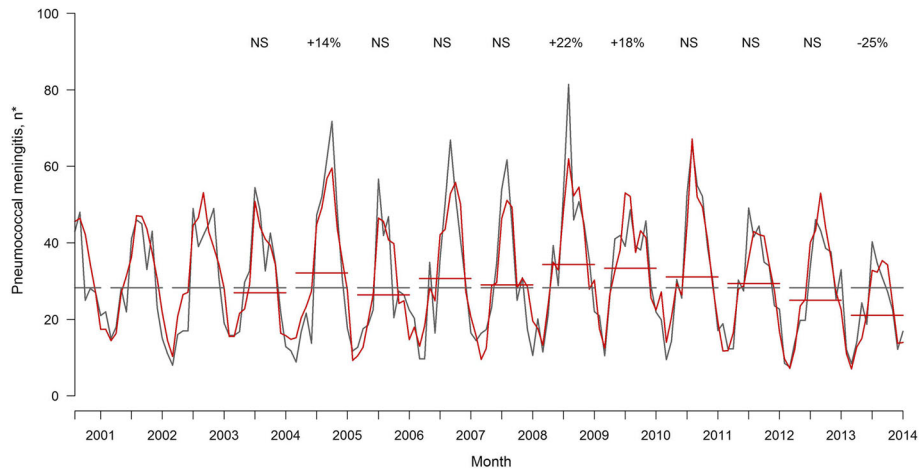


Fig. 2 Total monthly pneumococcal meningitis (PM; grey), ARMAX model predictions (red) and estimated percent changes, 2001–2014. Grey lines are the numbers of expected PM cases during epidemiological periods under the assumption of no change compared to the baseline period (2001–2003). Red lines are the model-estimated PM numbers during epidemiological periods. The percentages indicated above the curves are significant relative changes compared to baseline. NS: nonsignificant. *Stable population

Table 1 Model-estimated deviations[a] between numbers of monthly pneumococcal meningitis (PM) cases, according to serotype and compared to baseline

Epidemiological	number of PM cases per month							
Period	PCV7 Serotype	*P* value[b]	Delta6 Serotype[c]	*P* value	Non-vaccine Serotype	*P* value	Total	*P* value
Baseline[d]	15.3	–	5.5	–	7.5	–	28.2	–
2003–2004	−0.1 (−0.66 to 0.78)	0.87	+0.2 (−1.22 to 1.65)	0.77	−0.9 (−2.64 to 0.90)	0.33	−1.3 (−3.87 to 1.22)	0.30
2004–2005	−2.4 (−3.17 to −1.70)	<0.001	+0.9 (−0.61 to 2.41)	0.24	+3.7 (1.88 to 5.50)	<0.001	+3.9 (0.69 to 7.15)	0.017
2005–2006	−4.0 (−4.89 to −3.06)	<0.001	+1.4 (−0.10 to 2.86)	0.07	+1.5 (−0.41 to 3.39)	0.12	−1.9 (−5.36 to 1.62)	0.29
2006–2007	−6.4 (−7.29 to −5.48)	<0.001	+4.4 (2.86 to 5.89)	<0.001	+3.4 (1.50 to 5.27)	<0.001	+2.5 (−1.06 to 5.98)	0.17
2007–2008	−8.0 (−9.01 to −7.09)	<0.001	+2.7 (1.19 to 4.28)	<0.001	+5.0 (3.13 to 6.94)	<0.001	0.7 (−2.82 to 4.33)	0.68
2008–2009	−11.0 (−11.99 to −10.05)	<0.001	+9.2 (7.76 to 10.79)	<0.001	+9.0 (7.11 to 11.00)	<0.001	+6.1 (2.55 to 9.70)	<0.001
2009–2010	−13.1 (−14.11 to −12.09)	<0.001	+5.4 (3.80 to 6.94)	<0.001	+9.6 (7.65 to 11.61)	<0.001	+5.2 (1.47 to 8.79)	0.006
2010–2011	−12.6 (−13.58 to −11.66)	<0.001	+3.6 (2.15 to 5.11)	<0.001	+13.6 (11.74 to 15.56)	<0.001	+2.9 (−0.66 to 6.44)	0.11
2011–2012	−12.9 (−13.88 to −11.94)	<0.001	+1.3 (−0.18 to 2.77)	0.08	+11.2 (9.21 to 13.11)	<0.001	+1.1 (−2.46 to 4.72)	0.53
2012–2013	−12.8 (−13.87 to −11.79)	<0.001	−2.4 (−3.91 to −0.81)	0.003	+11.3 (9.30 to 13.30)	<0.001	−3.2 (−6.85 to 0.47)	0.08
2013–2014	−13.7 (−14.85 to −12.54)	<0.001	−1.6 (−3.08 to −0.06)	0.041	+8.8 (6.68 to 10.88)	<0.001	−7.1 (−10.85 to −3.35)	<0.001

[a]The number of PM cases/month predicted by the model for a fixed population size without vaccination. Estimates were adjusted to flu-like syndrome frequency, for each 12-month period from 1 July to 30 June, followed by their 95% confidence interval
[b]*P* values are for the comparison of each epidemiologic period's value versus baseline
[c]Delta6 refers to the six serotypes added to PCV7 to obtain PCV13
[d]Baseline values are expected PM cases per month

increased almost two-fold in 2010–2011 from the baseline, they stabilised thereafter. The 2013–2014 diminution of the increase did not differ significantly from the previous year (+8.8; 95% CI, 6.68 to 10.88 vs. +11.3; 95% CI, 9.30 to 13.30 in 2012–2013).

PM cases among age groups

Children under 5 years old

PM cases number trends among children younger than 5 years old were similar to those observed for the overall population. After an estimated rise of almost +2 (95% CI, 0.31 to 3.05) cases/month in 2008–2009, total PM number for children under 5 years started to decrease in 2011–2012 and displayed a reduction of 43% (95% CI, −60.0 to −25.5) in 2013–2014 (Table 2 and Fig. 4). PCV7-serotype PM cases began to decrease in 2004–2005 and they have almost been eradicated since 2007–2008. The number of PCV13-serotype PM cases rose between 2008 and 2010 but decreased thereafter and returned to pre-vaccine era numbers. Non-vaccine serotype PM cases

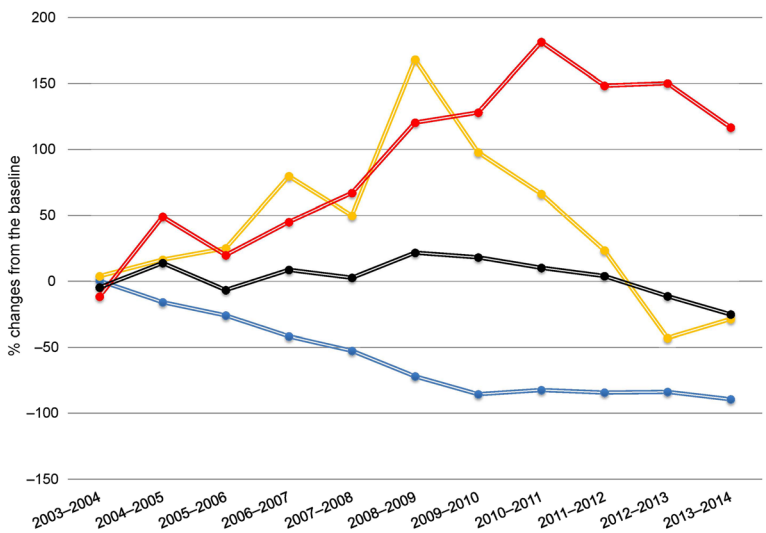


Fig. 3 Estimated percent changes compared to the baseline period (2001–2003) during epidemiological periods. Total pneumococcal meningitis cases (black), PCV7 (blue), the six added to PCV7 to obtain PCV13 (yellow) and non-vaccine (red) serotypes

Table 2 Model-estimated deviations[a] between monthly numbers of pneumococcal meningitis (PM) cases in children under 5 years old, compared to baseline

Epidemiological	Number of PM cases per month							
Period	PCV7 serotype	*P* value[b]	Delta6 serotype[c]	*P* value	Non-vaccine serotype	*P* value	Total	*P* value
Baseline[d]	5.5	–	1.6	–	0.8	–	8.0	–
2003–2004	+0.2 (−0.26 to 0.67)	0.39	−0.1 (−0.76 to 0.56)	0.76	−1.2 (−1.74 to −0.65)	<0.001	+1.3 (−0.02 to 2.70)	0.05
2004–2005	−1.2 (−1.69 to −0.75)	<0.001	+0.3 (−0.36 to 0.97)	0.37	+0.8 (0.23 to 1.42)	0.007	+1.0 (−0.39 to 2.36)	0.16
2005–2006	−3.0 (−3.51 to −2.59)	<0.001	+0.1 (−0.54 to 0.78)	0.72	+0.3 (−0.26 to 0.91)	0.28	−1.1 (−2.47 to 0.20)	0.09
2006–2007	−3.2 (−3.64 to 2.70)	<0.001	+1.5 (0.84 to 2.16)	<0.001	+0.3 (−0.22 to 0.93)	0.23	+0.2 (1.11 to 1.58)	0.73
2007–2008	−4.2 (−4.64 to −3.71)	<0.001	+0.4 (−0.26 to 1.07)	0.23	+1.2 (0.61 to 1.77)	<0.001	−1.0 (−2.38 to 0.32)	0.14
2008–2009	−5.1 (−5.56 to −4.56)	<0.001	+1.8 (1.14 to 2.49)	<0.001	+1.0 (0.42 to 1.65)	<0.001	+1.7 (0.31 to 3.05)	0.016
2009–2010	−4.6 (−5.14 to −4.15)	<0.001	+1.5 (0.82 to 2.19)	<0.001	+2.0 (1.44 to 2.65)	<0.001	+1.0 (−0.34 to 2.45)	0.13
2010–2011	−4.8 (−5.27 to −4.35)	<0.001	+0.7 (0.01 to 1.34)	0.045	+3.3 (2.74 to 3.92)	<0.001	−0.6 (−1.93 to 0.75)	0.38
2011–2012	−5.4 (−5.82 to −4.90)	<0.001	+0.5 (−0.15 to 1.16)	0.13	+2.1 (1.56 to 2.71)	<0.001	−1.6 (−2.92 to −0.26)	0.019
2012–2013	−4.7 (−5.24 to −4.21)	<0.001	−0.3 (−1.04 to 0.33)	0.31	+3.9 (3.31 to 4.54)	<0.001	−2.7 (−4.14 to −1.36)	<0.001
2013–2014	−5.2 (−5.71 to −4.62)	<0.001	−0.3 (−0.93 to 0.39)	0.42	+1.7 (1.09 to 2.37)	<0.001	−3.5 (−4.81 to −2.13)	<0.001

[a]The number of PM cases/month predicted by the model for a fixed population size without vaccination. Estimates were adjusted to flu-like syndrome frequency, for each 12-month period from 1 July to 30 June, followed by their 95% confidence interval
[b]*P* values are for the comparison of each period's value versus baseline
[c]Delta6 refers to the six serotypes added to PCV7 to obtain PCV13
[d]Baseline values are the numbers of expected PM cases per month

significantly increased since 2007–2008 and until 2012–2013, when they reached their maximum growth of +3.9 PM cases (95% CI, 3.31 to 4.54) per month. This increase was significantly minor in 2013–2014 (+1.7; 95% CI, 1.09 to 2.37 vs. +3.9; 95% CI, 3.31 to 4.54 in 2012–2013, $P = 0.01$).

Adults above 64 years old

For total PM cases among individuals above 64 years old, a significant monthly PM reduction of −2.0 (95% CI, −3.36 to −0.57) was estimated in 2013–2014 (Table 3 and Additional file 1: Figure S2). The number of PCV7-serotype PM cases reached its maximum diminution in 2009–2010 (−2.8 PM cases; 95% CI, −3.39 to −2.28). After steadily increasing until 2009–2010, the number of PCV13-serotype PM cases successively declined (−87%; 95% CI, −152.5 to −21.5) since 2012–2013. The non-vaccine serotype PM cases reached their maximum increase in 2011–2012 (+4.5; 95% CI, 3.64 to 5.36) and then stabilised.

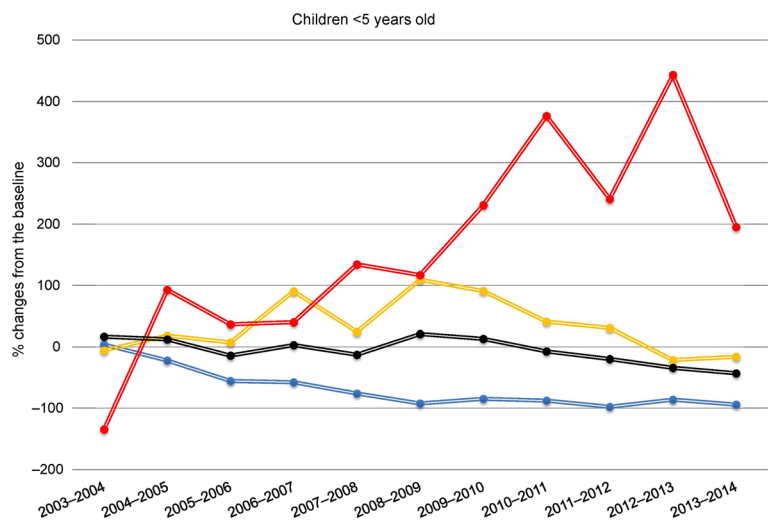


Fig. 4 Estimated pneumococcal meningitis (PM) cases percent changes compared to baseline (2001–2003) for children under 5 years old. Total PM cases (black), PCV7 (blue), the six added to PCV7 to obtain PCV13 (yellow) and non-vaccine (red) serotypes

Table 3 Model-estimated deviations[a] between monthly numbers of pneumococcal meningitis (PM) cases in adults above 64 years old, compared to baseline

Epidemiological	Number of PM cases per month							
Period	PCV7 serotype	*P* value[b]	Delta6 serotype[c]	*P* value	Non-vaccine serotype	*P* value	Total	*P* value
Baseline[d]	3.7	–	1.3	–	2.0	–	6.7	–
2003–2004	−0.03 (−0.50 to 0.44)	0.89	+0.3 (−0.51 to 1.19)	0.43	+1.2 (0.34 to 2.03)	0.006	−1.2 (−2.60 to 0.18)	0.09
2004–2005	−0.2 (−0.75 to 0.26)	0.35	+0.5 (−0.35 to 1.41)	0.24	+1.8 (0.94 to 2.62)	<0.001	+0.6 (−0.82 to 2.00)	0.41
2005–2006	−0.6 (−1.18 to −0.10)	0.021	+0.5 (−0.30 to 1.40)	0.20	+1.6 (0.73 to 2.44)	<0.001	−0.4 (−1.79 to 1.01)	0.58
2006–2007	−0.1 (−0.68 to 0.40)	0.60	+1.3 (0.49 to 2.19)	0.002	+2.1 (1.23 to 2.93)	<0.001	+1.5 (0.16 to 2.95)	0.03
2007–2008	−0.9 (−1.47 to −0.39)	<0.001	+1.1 (0.28 to 2.00)	0.009	+2.4 (1.50 to 3.23)	<0.001	+0.3 (−1.11 to 1.69)	0.68
2008–2009	−1.5 (−2.06 to −0.93)	<0.001	+3.7 (2.83 to 4.55)	<0.001	+3.3 (2.41 to 4.18)	<0.001	+1.3 (−0.07 to 2.77)	0.06
2009–2010	−2.8 (−3.39 to −2.28)	<0.001	+2.7 (1.81 to 3.56)	<0.001	+3.1 (2.23 to 4.02)	<0.001	+0.3 (−1.14 to 1.71)	0.69
2010–2011	−3.1 (−3.59 to −2.52)	<0.001	+0.7 (−0.18 to 1.54)	0.12	+3.6 (2.74 to 4.45)	<0.001	+0.6 (−0.66 to 6.44)	0.11
2011–2012	−2.2 (−2.78 to −1.73)	<0.001	−0.4 (−1.26 to 0.45)	0.35	+4.5 (3.64 to 5.36)	<0.001	+0.5 (−0.84 to 1.93)	0.43
2012–2013	−2.7 (−3.28 to −2.15)	<0.001	−1.2 (−2.03 to −0.29)	0.009	+3.3 (2.42 to 4.20)	<0.001	+0.5 (−0.92 to 1.94)	0.48
2013–2014	−3.1 (−3.70 to −2.47)	<0.001	−1.1 (−1.96 to −0.25)	0.010	+2.8 (1.98 to 3.73)	<0.001	−2.0 (−3.36 to −0.57)	0.006

[a] The number of PM cases/month predicted by the model for a fixed population size without vaccination. Estimates were adjusted to flu-like syndrome frequency, for each 12-month period from 1 July to 30 June, followed by their 95% confidence interval
[b] *P* values are for the comparison of each period's value versus baseline
[c] Delta6 refers to the six serotypes added to PCV7 to obtain PCV13
[d] Baseline values are the numbers of expected PM cases per month

Change of serotype distributions

Before the vaccine (2001–2003), PCV7 serotypes were the most frequent (53% of total PM cases) and they were principally penicillin-non-susceptible (Fig. 5). After PCV7 introduction, serotypes 19A, 7F and 3 became dominant, while 12F, 23B, 24F and 35B significantly emerged, with rankings increased by at least 10 positions within the serotype pattern, regardless of penicillin susceptibility. In 2012–2014, 4 years after introducing PCV13, other serotypes appeared in the top serotype-distribution ranks. Among non-vaccine serotypes, 12F became dominant (from 2% of PM cases in 2007–2009 to 8%), while the emerging 24F serotype confirmed its position among the most recurrent non-vaccine serotypes, and serotypes 23B, 10A, 15A and 6C clearly became more widespread. The second most common serotypes 3 and 19A, both included in the PCV13, remained relatively high even after its introduction (8% and 6% of the total PM cases, respectively). Surprisingly, PCV7-serotype 19F rose again after its first post-PCV7 reduction and became the third most frequent serotype (and first among the penicillin-resistant serotypes) in 2012–2014. Delta2-serotypes 22F and 33F, which are expected to be added to the future possible PCV15, accounted for only 5% and 2%, respectively, of the total serotypes isolated in 2012–2014. Percentages and numbers of the main serotypes isolated from PM cases are shown in Additional file 1: Table S1.

For children under 5 years old (Fig. 6), PCV13 introduction led to the remarkable dominance of non-vaccine serotypes, with 24F, 10A, 12F and 15A responsible for approximately 39% of the PM cases in 2012–2014. Vaccine serotype 3 was rare (2%), while the PCV15 Delta2-serotypes 33F and 22F represented 5% and 4%, respectively, of this age group's total PM cases. For adults above 64 years old (Additional file 1: Figure S3), serotype 6C showed the most remarkable rising to the dominant rank in 2012–2014 (10% of PM cases). Non-vaccine serotypes 23B (9%) and 24F (6%) and vaccine serotypes 19F (8%), 3 (7%) and 7F (6%) were the most frequently observed in this age group during 2012–2014. The PCV15 Delta2-serotypes accounted for 6% (22F) and 3% (33F) of the total PM cases.

Discussion

The first evident benefit of the cumulative effects of PCV7 and PCV13 on the entire French population appeared 11 years after the former's introduction, with a significant 25% decrease of the total PM cases. We did not observe population-wide reductions in total PM numbers following PCV7 introduction, although vaccine-specific serotypes did reduce. In contrast, following PCV13 introduction in 2010, a reduction of 25% in all PM numbers in the population was observed in 2013–2014. We confirmed the positive PCV7 impact on young children and its herd-immunity effect on the entire population, as well as partial serotype-replacement phenomena. The significant increase observed in 2008–2009 (caused by nonPCV7 serotypes) for total PM cases suggested that PCV7 benefits were quickly overtaken by serotype replacement, among others (see below). During the following periods,

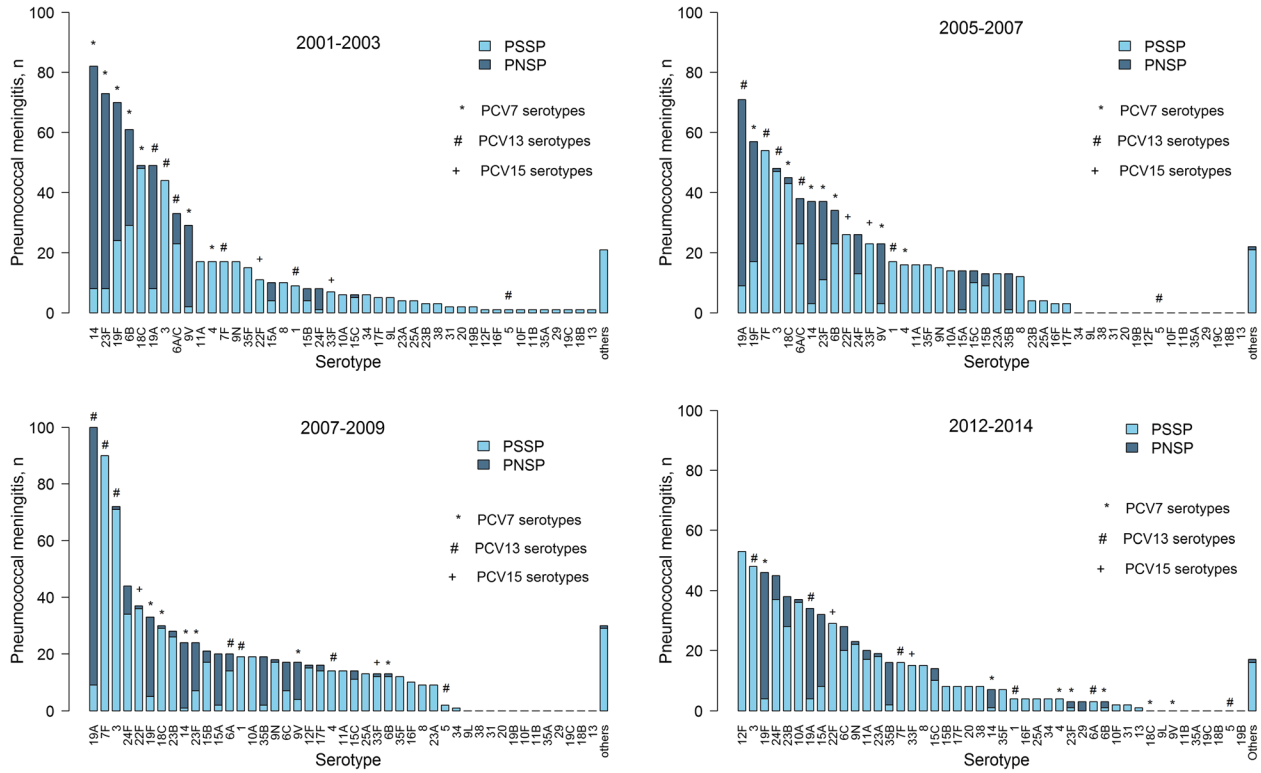


Fig. 5 Numbers of pneumococcal meningitis according to serotype and penicillin susceptibility. PSSP denotes penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and PNSP penicillin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*

PCV13 effectively offset this augmentation, despite non-vaccine-serotype reinforcement, which counterbalanced and attenuated the PCV13 diminution effect on total PM cases. This decline was already evident in 2011–2012 for children under 5 years, in accordance with previous studies [16, 20]. Furthermore, adults above 64 years old also benefited from herd immunity [21].

The reasons for the long delay between the first PCV introduction and effective reduction of total PM numbers, and why a second vaccine (PCV13) was necessary to remedy the consequences of the first, could be different. When PCV7 was introduced in 2003, the proportion of PM cases caused by its serotypes in the French population was lower than in other countries [22] and its coverage was only 56% in children born in 2004 [16]. In contrast, PCV13 composition included the most virulent serotypes in the postPCV7 period and PCV coverage was above 90%. Other factors, like antibiotic consumption or natural pneumococcal ecologic evolution, could also have had different and unexpected consequences on PM evolution. During the PCV7 immunisation period, antibiotic consumption decreased, whereas it remained stable during PCV13 introduction. These circumstances could explain the prolonged interval required to achieve effective PM diminution.

Although PCV13 use outcome has been positive, its impact on some vaccine serotypes remains controversial. As for other high-income countries that introduced PCV13 [6, 7, 23–25], in France, serotype 3 remained among the most frequent in older adults 4 years after PCV13 introduction, probably because of the absence of herd protection for this penicillin-susceptible serotype, which is rare in young children more frequently exposed to antibiotic consumption [26]. A recent study of the impact of PCV13 on PM cases in US children 3 years following vaccine introduction revealed that PM case numbers remain unchanged in the study sample and serotype 19A continued to be the most common serotype [27]. In our study, we observed a decrease of serotype 19A only in 2012–2013 in France. For this serotype the expected cross-protection from PCV7 because of the inclusion of the serogroup 19 by serotype 19F was limited and a delayed effect of the vaccine on this intrinsically more epidemic serotype, which was still in full expansion when the vaccine was introduced, was also reported in other countries [6, 28]. In the last few years, a resurgence of PCV7-serotype 19F was also observed, making it the most frequent serotype responsible for PCV7 failure in France [29]. This penicillin-resistant serotype might have been driven by high antibiotic exposure

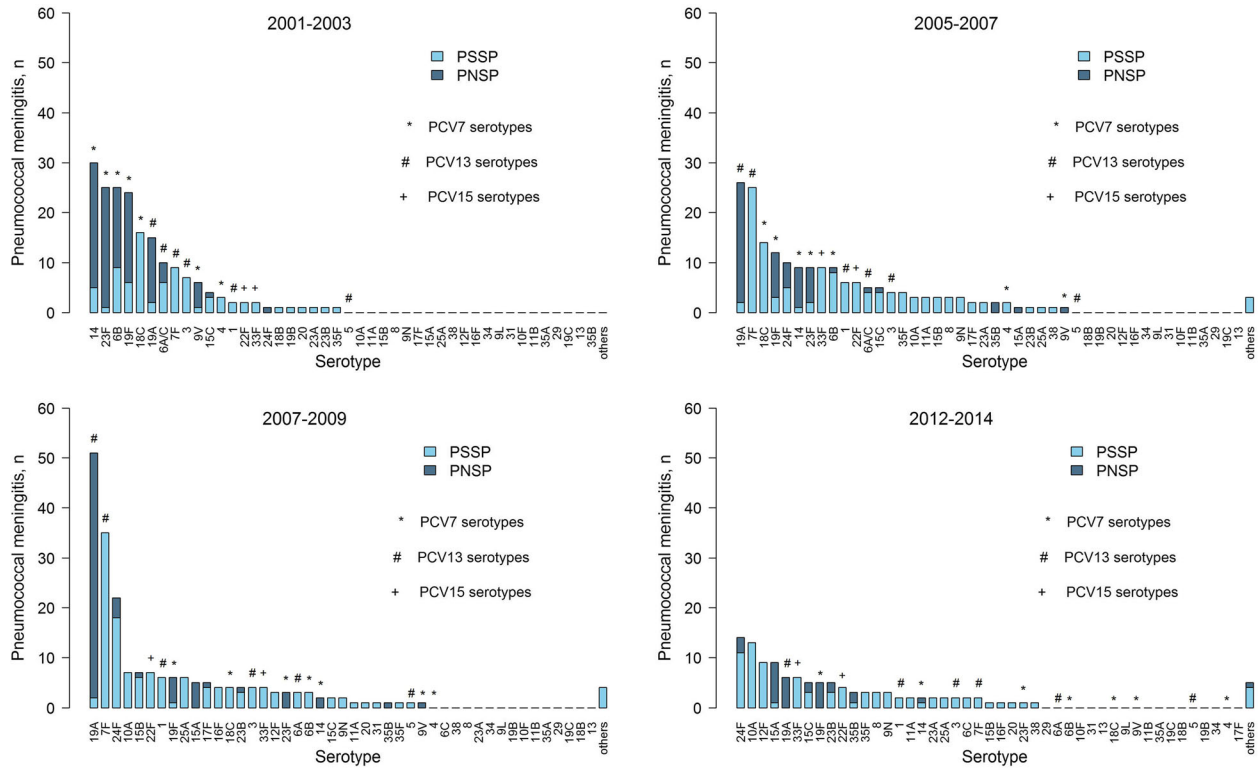


Fig. 6 Number of pneumococcal meningitis (PM) cases occurring in children under 5 years old according to serotype and penicillin susceptibility. PSSP denotes penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and PNSP denotes penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

and vaccine-induced antibodies weaker than for the remaining serotypes [30].

Post PCV13 serotype replacement was highly variable across countries: in England and Wales an important increase of IPD due to non-PCV13-serotypes was observed (especially in children under 5 years old) [31]; in contrast, in other countries, such as Denmark, Spain, and the US, serotype replacement was limited, so that an overall decrease in IPD incidence was observed after the introduction of PCV13 [23, 25, 32]. In France, PCV13 favoured the emergence of other new emerging serotypes not included in the vaccine [16]. Our analysis of serotype distributions demonstrated that 12F, 24F, 23B and 10A were the most frequent non-vaccine serotypes that emerged in the entire French population during the post-PCV13 period. Serotype 12F reached the dominant position in 2011–2013 for the entire population and for children under 5 years old, thereby confirming earlier findings in France [33, 34] and other countries reporting its outbreak or hyperinvasivity [35–38]; its highly invasive disease potential was also recently shown in France for children under 2 years old [39]. With the same elevated invasive disease potential as 12F, we reported serotype 24F emergence in France [39], as in many other European countries [6, 40]. Despite the expected cross-protection between 6C and PCV13-serotype 6A [24, 41], we confirm a marked expansion of serotype 6C among adults above 64 years, previously observed in France [42] and other countries [6, 31].

Several limitations of this study should be noted. Due to the absence of a control group and limited pre-intervention data, a cause–effect relationship between the PCV introduction and PM evolution cannot be proved. Even though non-vaccine serotypes became dominant, other vaccine serotypes remained frequent, so vaccine impact cannot completely explain serotype evolution. Other factors, like specific natural competition, vaccination-induced cross-immunity, serotype-specific intrinsic epidemicity or periodic trend in serotype-colonisation turnover cannot be excluded [11, 25, 43, 44]. Furthermore, the selection of circulating pneumococcal strains can also be influenced by antibiotic exposure, which can interfere with the vaccine-induced serotype replacement. The lower intrinsic epidemic fitness of resistant pneumococcal strains [45] could explain why the antibiotic-susceptible strains are disadvantaged in a context of high level of antibiotic exposure but become more epidemic than resistant strains when antibiotic use declined. In France, the National campaign “Keep antibiotics working” led to a decrease of antibiotic exposure by at least 25% [2], the highest diminution among

the developed nations, which has been suggested to have an impact on the incidence of severe infections caused by non-vaccine antibiotic-susceptible pneumococcal strains [5]. Because of lack of monthly data, we did not include antibiotic consumption series in our model.

Conclusions

Vaccine preventable diseases like IPD require the development of an efficient surveillance system to monitor pre- and post-vaccination trends. In countries that have just introduced a new vaccine, the assessing of its impact is possible only if surveillance data had been collected both before and after vaccine introduction. Only an excellent surveillance system can allow to asses vaccine impact and therefore set up a future immunisation policy adequately. In countries with a settled immunisation program, because of the rapid ecologic modifications that we observed also in our analysis, a highly reactive surveillance system focusing on infections and colonisation is required. Public health decision-makers should be aware of the continuous evolution of the local PM epidemiology and they should demand that manufacturers rapidly adapt vaccines to the target population. Our study results highlight the emergence in France of a group of non-vaccine serotypes very different from those emerging in the US, especially among young children [27]. Despite the PCV15 vaccine covering an additional 21% of IPD cases among children in the US [23], in France, where 22F and 33F accounted for only 9% of PM cases in 2012–2014, this vaccine is not useful. If the observed non-vaccine serotype emergence continues a different formulation of a higher valent vaccine will be required.

Additional file

Additional file 1: Table S1. Percentages (number) of isolated pneumococcal meningitis (PM) cases of the main pneumococcal serotypes, 2001–2014. **Figure S1** Total PM (grey) and model-estimated prediction (red) in children under 5 and adults above 64 years old, 2001–2014. **Figure S2.** Estimated PM cases percent changes compared to baseline (2001–2003) for adults above 64 years old. **Figure S3.** Number of PM cases occurring in adults above 64 years old according to serotype and penicillin susceptibility. (DOCX 751 kb)

Abbreviations

IPD: invasive pneumococcal disease; NRCP: National Reference Center for Pneumococci; PCV13: 13-valent PCV; PCV7: 7-valent pneumococcal conjugate vaccine; PM: pneumococcal meningitis; PPV23: 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine

Acknowledgments

We are grateful to Michael Padget for his help in writing. We thank all the microbiologists who participated in the Observatoires Régionaux du Pneumocoque Network. We also thank Santé Publique France to provide Epibac PM data. Finally, this article has benefited from constructive comments made by Dr Kobayashi, Dr Regev-Yochay and Dr Simonsen, whose help is gratefully acknowledged.

Funding

This work was supported by the Fondation pour la Recherche Biomédicale (FRM) (grant number IMD20131229052); French Government's Investissement d'Avenir program, Laboratoire d'Excellence "Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases" (grant number ANR-10-LABX-62-IBEID), and Université Versailles – St-Quentin. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Availability of data and materials

An aggregated dataset (monthly time series constructed by age-group and summaries by serotype) was used for this publication. Authors do not have access to the non-nominal individual database, which is located at the European Georges-Pompidou hospital at the National Reference Center of Pneumococci. Upon request, only aggregated data used for this paper could be available for the sake of transparency.

Authors' contributions

AA and HC contributed equally to the work: literature search, figures, data analysis, data interpretation and writing. MDC participated in writing and data interpretation. LF contributed to data analysis. EV performed the data collection and participated in writing. LO participated in writing and data interpretation. DG and LW contributed equally to the work conceiving the study design and participating in literature search, figures, data analysis, data interpretation and writing. LW had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

Emmanuelle Varon received support for travel to meetings from Wyeth/Pfizer and Bayer, and was a speaker for Pfizer. All other authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval and consent to participate

Because of aggregated data, no ethical approval and consent to participate were required.

Author details

[1]Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Inserm, UVSQ, Institut Pasteur, Université Paris-Saclay, Paris, France. [2]Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Hôpital Bretonneau CHRU de Tours, Tours, France. [3]National Reference Center for Pneumococci, APHP, Paris, France. [4]Hôpital Européen Georges-Pompidou, Laboratoire de Microbiologie Clinique, APHP, Paris, France. [5]APHP, Hôpital Raymond-Poincaré, Unité Fonctionnelle de Santé Publique (D.G.), Garches, France.

Received: 8 July 2016 Accepted: 23 November 2016
Published online: 21 December 2016

References

1. World Health Organization. Pneumococcal vaccines. WHO position paper - 2012. Weekly Epidemiological Record. 2012;87(14):129–44. pmid:24340399.
2. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. PLoS Med. 2009;6:2002–7.
3. Dortet L, Ploy M-C, Poyart C, Raymond J. Emergence of Streptococcus pneumoniae of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65:49–57.
4. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-bruhl D. Infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. Euro Surveill. 2008;13:367–72.
5. Domenech de Cellès M, Pons-Salort M, Varon E, Vibet M-A, Ligier C, Letort V, et al. Interaction of vaccination and reduction of antibiotic use drives unexpected increase of pneumococcal meningitis. Sci Rep. 2015;5:11293.
6. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of infant pneumococcal conjugate vaccination on serotype distribution in invasive

pneumococcal disease among children and adults in Germany. PLoS One. 2015;10, e0131494.
7. Meichtry J, Born R, Küffer M, Zwahlen M, Albrich WC, Brugger SD, et al. Serotype epidemiology of invasive pneumococcal disease in Swiss adults: a nationwide population-based study. Vaccine. 2014;32:5185–91.
8. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2011;11:760–8.
9. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. Clin Microbiol Infect. 2009;15:1013–9.
10. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae. N Engl J Med. 2006;14:1455–63.
11. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. PLoS Med. 2013;10, e1001517.
12. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. J Infect Dis. 2010;201:32–41.
13. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein–polysaccharide conjugate vaccine. N Engl J Med. 2009;348(18):1737–46.
14. Estrada J, Najera M, Pounds N, Catano G, Infante AJ. Clinical and serologic response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine in children and teens with recurrent upper respiratory tract infections and selective antibody deficiency. Pediatr Infect Dis J. 2016;35:205–8.
15. Ginsburg AS, Alderson MR. New conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal disease in developing countries. Drugs Today. 2011;47:207–14.
16. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. Vaccine. 2015;33:359–66.
17. McCullers JA, McAuley JL, Browall S, Iverson AR, Boyd KL, Henriques NB. Influenza enhances susceptibility to natural acquisition of and disease due to Streptococcus pneumoniae in ferrets. J Infect Dis. 2010;202:1287–95.
18. Opatowski L, Varon E, Dupont C, Temime L, van der Werf S, Gutmann L, et al. Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics: insights from statistical and mathematical models. Proc Biol Sci. 2013;280:20130519.
19. Bernier A, Ligier C, Guillemot D, Watier L. Did Media Attention of the 2009 A(H1N1) Influenza epidemic increase outpatient antibiotic use in France?: A time-series analysis. PLoS One. 2013;8, e69075.
20. Chapoutot AG, Dessein R, Guilluy O, Lagrée M, Wallet F, Varon E, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. Epidemiol Infect. 2016;144:607–11.
21. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2005;294:2043–51.
22. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med. 2009;360:244–56.
23. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. Lancet Infect Dis. 2015;15(3):301–9.
24. Steens A, Riise Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine. 2013;31:6232–8.
25. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin Infect Dis. 2014;59:1066–73.
26. Bernier A, Delarocque-Astagneau E, Ligier C, Vibet M-A, Guillemot D, Watier L. Outpatient antibiotic use in France between 2000 and 2010: after the nationwide campaign, it is time to focus on the elderly. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:71–7.
27. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Lin PL, Romero JR, Tan TQ, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in US children. Clin Infect Dis. 2015;61:767–75.
28. Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine. 2010;28:4249–59.
29. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal meningitis vaccine breakthroughs and failures after routine 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in children in France. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:e260–3.
30. Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2010;125:866–75.
31. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2015;15:535–43.
32. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. Vaccine. 2014;32:2553–62.
33. Grall N, Hurmic O, Al Nakib M, Longo M, Poyart C, Ploy M-C, et al. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae in France before introduction of the PCV-13 vaccine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30:1511–9.
34. Levy C, Varon E, Picard C, Béchet S, Martinot A, Bonacorsi S, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. Pediatr Infect Dis J. 2014;33:1216–21.
35. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol Infect. 2010;138:61–8.
36. Rakov AV, Ubukata K, Robinson DA. Population structure of hyperinvasive serotype 12 F, clonal complex 218 Streptococcus pneumoniae revealed by multilocus boxB sequence typing. Infect Genet Evol. 2011;11:1929–39.
37. Schillberg E, Isaac M, Deng X, Peirano G, Wylie JL, Van Caeseele P, et al. Outbreak of invasive Streptococcus pneumoniae serotype 12 F among a marginalized inner-city population in Winnipeg, Canada, 2009-2011. Clin Infect Dis. 2014;59:651–7.
38. Antonio M, Dada-Adegbola H, Biney E, Awine T, O'Callaghan J, Pfluger V, et al. Molecular epidemiology of pneumococci obtained from Gambian children aged 2–29 months with invasive pneumococcal disease during a trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine. BMC Infect Dis. 2008;8:81.
39. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. Vaccine. 2015;33:6178–85.
40. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. BMC Infect Dis. 2015;15:419.
41. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to Streptococcus pneumoniae serotypes 6C and 7A. Vaccine. 2011;29:7207–11.
42. Janoir C, Cohen R, Levy C, Bingen E, Lepoutre A, Gutmann L, et al. Clonal expansion of the macrolide resistant ST386 within pneumococcal serotype 6C in France. PLoS One. 2014;9, e90935.
43. Lipsitch M, Abdullahi O, Amour AD, Xie W, Daniel M, Tchetgen Tchetgen E, et al. Estimating rates of carriage acquisition and clearance and competitive ability for pneumococcal serotypes in Kenya with a Markov transition model. Epidemiology. 2013;23:510–9.
44. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. Clin Infect Dis. 2010;50:329–37.
45. Maher MC, Alemayehu W, Lakew T, Gaynor BD, Haug S, Cevallos V, et al. The fitness cost of antibiotic resistance in streptococcus pneumoniae: insight from the field. PLoS One. 2012;7, e29407.

Annexe A

***Tableau 1**. Pourcentage (et nombres) de principaux sérotypes isolés de cas de méningites à pneumocoque (MP) en France, 2001–2014.*

MP	**Année Epidémiologique**											
Sérotypes	**2001–2003**	**2003–2004**	**2004–2005**	**2005–2006**	**2006–2007**	**2007–2008**	**2008–2009**	**2009–2010**	**2010–2011**	**2011–2012**	**2012–2013**	**2013–2014**
PCV7												
4	2% (17)	3% (11)	1% (6)	2% (7)	2% (9)	2% (9)	1% (5)	0% (2)	0% (1)	1% (2)	1% (2)	1% (2)
6B	9% (61)	9% (34)	7% (29)	7% (22)	3% (12)	2% (7)	1% (6)	1% (3)	0% (2)	1% (5)	1% (3)	0% (0)
9V	4% (29)	7% (25)	5% (19)	4% (13)	3% (10)	2% (9)	2% (8)	1% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
14	11% (82)	7% (26)	8% (31)	5% (16)	5% (21)	4% (16)	2% (8)	1% (4)	1% (3)	1% (3)	2% (6)	0% (1)
18C	7% (49)	6% (21)	5% (21)	7% (24)	5% (21)	5% (18)	3% (12)	0% (2)	1% (6)	2% (7)	0% (0)	0% (0)
19F	10% (70)	10% (37)	11% (43)	9% (29)	7% (28)	5% (18)	3% (15)	2% (10)	4% (18)	4% (16)	8% (28)	6% (18)
23F	10% (73)	9% (33)	6% (24)	5% (18)	5% (19)	3% (11)	3% (13)	1% (6)	2% (7)	1% (3)	1% (3)	0% (0)
Delta6[a]												
1	1% (9)	1% (3)	2% (8)	2% (8)	2% (9)	2% (9)	2% (10)	2% (9)	1% (5)	1% (3)	1% (3)	0% (1)
5	0% (1)	0% (1)	0% (1)	0% (0)	0% (0)	1% (2)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
7F	2% (17)	2% (7)	3% (13)	7% (24)	8% (30)	8% (28)	13% (62)	13% (55)	7% (31)	7% (25)	3% (11)	2% (5)
3	6% (44)	9% (31)	8% (34)	6% (20)	7% (28)	9% (31)	9% (41)	7% (29)	3% (15)	8% (30)	6% (22)	9% (26)
6A	5% (33)	4% (13)	3% (13)	4% (13)	4% (14)	2% (7)	3% (13)	1% (6)	1% (6)	1% (4)	0% (0)	1% (3)
19A	7% (49)	6% (21)	6% (26)	7% (22)	12% (49)	10% (35)	14% (65)	13% (54)	14% (62)	8% (28)	5% (16)	6% (18)
Delta2[b]												
22F	2% (11)	3% (10)	3% (11)	3% (11)	4% (15)	4% (16)	4% (21)	5% (19)	4% (17)	4% (15)	4% (14)	5% (15)
33F	1% (7)	0% (1)	3% (13)	3% (10)	3% (13)	1% (4)	2% (9)	2% (8)	2% (10)	2% (7)	2% (8)	3% (7)
Non vaccinaux												
12F	0% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (2)	3% (14)	8% (33)	13% (58)	12% (46)	10% (34)	7% (19)
24F	1% (8)	2% (7)	1% (4)	4% (14)	3% (12)	7% (26)	4% (18)	3% (11)	3% (13)	5% (18)	7% (25)	7% (20)
23B	0% (3)	0% (0)	2% (8)	1% (2)	1% (2)	3% (10)	4% (18)	4% (17)	4% (18)	2% (8)	5% (17)	8% (21)
10A	1% (6)	2% (7)	1% (5)	3% (10)	1% (4)	3% (11)	2% (8)	3% (13)	3% (11)	4% (15)	6% (20)	6% (17)
15A	1% (10)	2% (7)	2% (8)	0% (1)	3% (13)	2% (9)	2% (11)	5% (19)	6% (28)	6% (21)	6% (20)	4% (12)
6C	0% (0)	2% (7)	2% (7)	1% (3)	2% (8)	1% (5)	3% (12)	5% (20)	4% (18)	8% (28)	5% (17)	4% (11)
9N	2% (17)	2% (8)	1% (5)	2% (8)	2% (7)	1% (5)	3% (13)	2% (9)	3% (11)	1% (5)	3% (9)	5% (14)
11A	2% (17)	1% (5)	4% (15)	2% (6)	3% (10)	3% (12)	0% (2)	2% (8)	2% (8)	2% (7)	3% (11)	3% (9)
23A	1% (4)	1% (4)	2% (7)	2% (6)	2% (7)	1% (3)	1% (6)	2% (7)	2% (7)	2% (6)	3% (10)	3% (9)
35B	0% (0)	0% (0)	1% (3)	2% (6)	0% (7)	0% (5)	3% (14)	5% (19)	4% (18)	3% (12)	3% (10)	2% (6)
8	1% (10)	2% (9)	1% (6)	1% (4)	2% (8)	2% (6)	1% (3)	2% (7)	1% (6)	1% (3)	2% (6)	3% (9)
15C	1% (6)	2% (8)	2% (10)	2% (8)	2% (6)	2% (6)	2% (8)	1% (4)	1% (4)	2% (6)	1% (5)	3% (9)
15B	1% (8)	1% (2)	0% (2)	2% (6)	2% (7)	3% (12)	2% (9)	2% (9)	3% (13)	3% (11)	1% (5)	1% (3)
17F	1% (5)	1% (5)	1% (5)	1% (3)	0% (0)	2% (8)	2% (8)	2% (10)	3% (14)	2% (6)	2% (6)	1% (2)
35F	2% (15)	2% (7)	2% (9)	2% (8)	2% (8)	1% (5)	1% (7)	1% (4)	1% (4)	1% (5)	2% (6)	0% (0)
16F	0% (1)	0% (0)	1% (5)	1% (2)	0% (1)	1% (3)	1% (7)	0% (1)	1% (5)	1% (2)	0% (1)	1% (3)
Autres	7% (52)	3% (12)	4% (18)	3% (9)	4% (17)	4% (15)	6% (29)	5% (20)	3% (15)	7% (25)	9% (30)	7% (20)
Total	715	362	409	333	395	363	475	421	434	372	348	280

[a] Delta6 indique les 6 sérotypes ajoutés au PCV7 pour obtenir le PCV13
[b] Delta2 indique les 2 sérotypes ajoutés au PCV13 pour obtenir le PCV15

Annexe B

Tableau 1. *Nombre de cas annuels de MP/100 000 habitants chez les enfants <5 ans parmi 93 départements en France*

Année	MP-sérotypes PCV7			MP-sérotypes Delta6*			MP-sérotypes Nonvaccinaux		
	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max
Période Entière	0,52	1,81	18,99	0,50	1,44	24,46	0,94	2,19	29,21
2001	1,38	2,77	12,94	0,30	0,88	4,47	0,30	1,03	6,47
2002	1,18	2,40	13,18	0,33	1,04	6,44	0,13	0,71	6,08
2003	1,30	3,41	18,99	0,61	1,58	8,02	0,28	0,84	4,01
2004	1,24	2,64	14,11	0,43	1,31	6,72	0,49	1,39	8,83
2005	0,90	2,31	12,01	0,54	1,32	7,82	0,60	1,60	10,99
2006	0,63	1,71	10,84	0,64	1,53	6,82	0,77	1,98	12,68
2007	0,67	1,48	7,08	0,90	1,91	10,71	0,99	2,12	11,94
2008	0,23	0,77	4,26	0,95	1,61	5,86	0,77	1,33	5,93
2009	0,07	0,48	4,45	1,23	1,99	9,39	1,32	2,49	12,80
2010	0,23	1,33	12,40	1,17	2,96	24,46	0,95	2,07	12,20
2011	0,06	0,30	2,19	0,30	0,86	5,01	1,50	2,46	10,25
2012	0,07	0,33	1,92	0,31	0,82	3,53	1,16	2,25	12,98
2013	0,19	1,38	13,02	0,11	0,52	3,20	1,40	2,20	9,46
2014	0,01	0,09	0,85	0,02	0,11	0,89	1,06	3,26	27,27
2015	0,04	0,21	1,32	0,08	0,41	3,00	1,45	2,30	8,93
2016	0,20	1,27	11,69	0,10	0,69	6,09	1,913	3,80	29,21

*Le groupe Delta6 comprend les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour obtenir le PCV13
MP : méningites à pneumocoque ; moy : moyenne ; σ : écart-type ; max : maximum.

Tableau 2. *Nombre de cas annuels de MP/100,000 habitants chez les adultes >64 ans parmi 93 départements en France.*

Année	MP-sérotypes PCV7			MP-sérotypes Delta6*			MP-sérotypes Nonvaccinaux		
	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max	Moy	σ	Max
Période Entière	0,21	0,64	7,79	0,20	0,57	6,14	0,40	0,78	6,64
2001	0,35	0,85	4,90	0,12	0,35	2,07	0,20	0,58	3,42
2002	0,30	0,68	3,06	0,15	0,46	2,52	0,16	0,39	1,68
2003	0,45	1,04	5,80	0,16	0,58	3,97	0,16	0,48	3,04
2004	0,27	0,67	3,58	0,12	0,39	2,61	0,17	0,47	2,25
2005	0,34	0,84	4,42	0,21	0,64	3,89	0,32	0,77	3,89
2006	0,32	1,05	7,79	0,16	0,56	3,89	0,24	0,63	3,19
2007	0,39	0,77	4,74	0,51	1,08	6,14	0,35	0,75	4,55
2008	0,19	0,43	1,93	0,18	0,41	1,89	0,43	0,69	3,03
2009	0,21	0,47	2,16	0,47	0,79	4,42	0,42	0,76	3,55
2010	0,09	0,31	1,52	0,23	0,46	2,11	0,63	1,08	6,09
2011	0,07	0,24	1,26	0,25	0,60	2,86	0,57	0,94	3,82
2012	0,13	0,39	1,79	0,15	0,50	3,21	0,58	0,81	3,48
2013	0,10	0,39	3,05	0,16	0,55	4,19	0,68	0,95	4,19
2014	0,07	0,36	2,99	0,12	0,37	2,09	0,45	0,96	6,63
2015	0,07	0,37	3,22	0,07	0,24	1,38	0,38	0,57	2,90
2016	0,05	0,19	1,10	0,14	0,37	1,96	0,64	1,03	5,04

*Le groupe Delta6 comprend les 6 sérotypes ajoutés au vaccin PCV7 pour obtenir le PCV13
MP: méningites à pneumocoque; moy : moyenne ; σ: écart-type; max: maximum.

Tableau 3. *Pourcentage moyen d'enfants <5 ans et adultes >64 ans par rapport à la population générale dans 93 départements en France.*

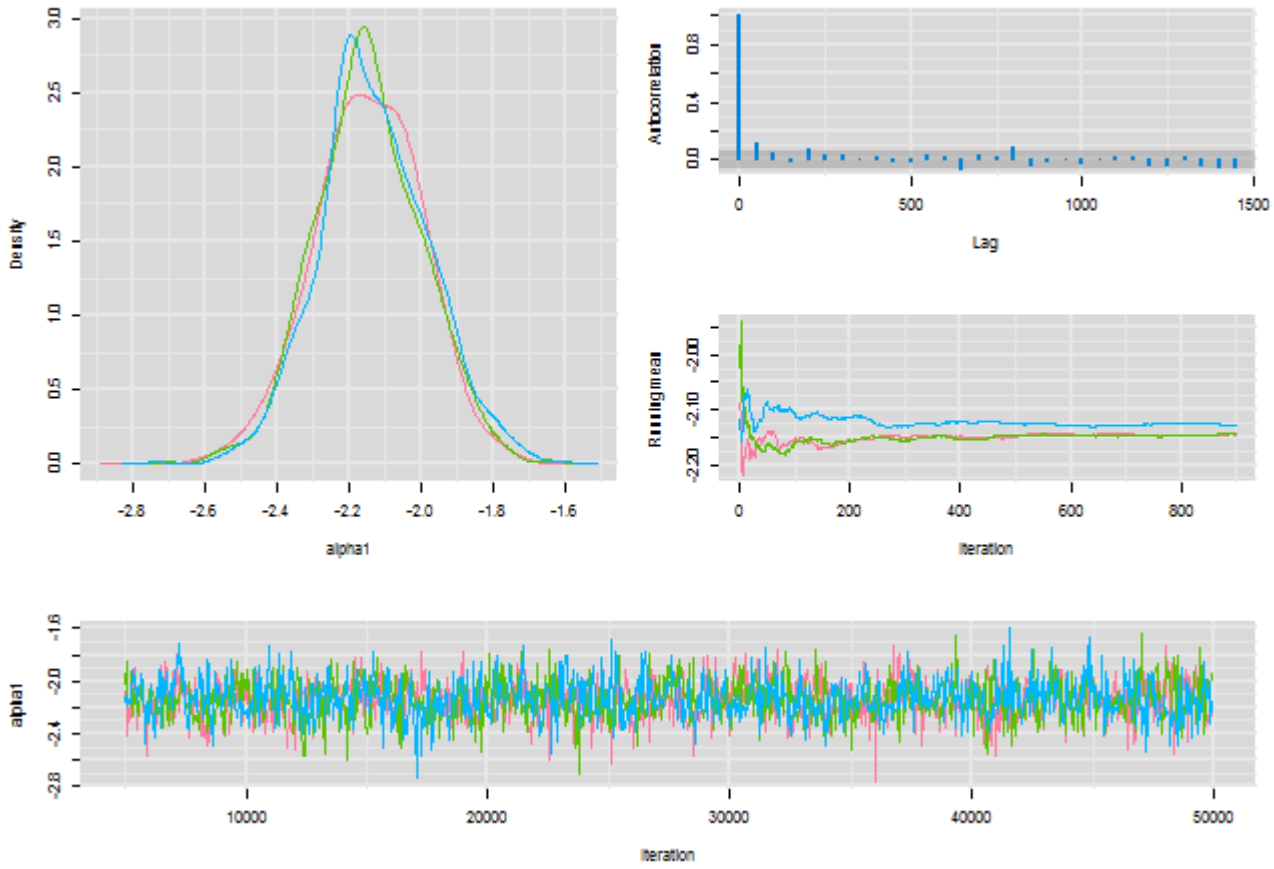
Année	Enfants <5 ans		Adultes >64 ans	
	Moy	σ	Moy	σ
2001	6%	0.005%	16%	0.133%
2002	6%	0.005%	16%	0.133%
2003	6%	0.005%	16%	0.132%
2004	6%	0.005%	16%	0.131%
2005	6%	0.005%	17%	0.131%
2006	6%	0.005%	17%	0.124%
2007	6%	0.005%	17%	0.121%
2008	6%	0.005%	17%	0.119%
2009	6%	0.005%	17%	0.118%
2010	6%	0.005%	17%	0.118%
2011	6%	0.005%	17%	0.118%
2012	6%	0.006%	17%	0.121%
2013	6%	0.006%	18%	0.126%
2014	6%	0.006%	18%	0.131%
2015	6%	0.006%	19%	0.137%
2016	6%	0.006%	19%	0.143%

Moy : moyenne
σ : écart-type

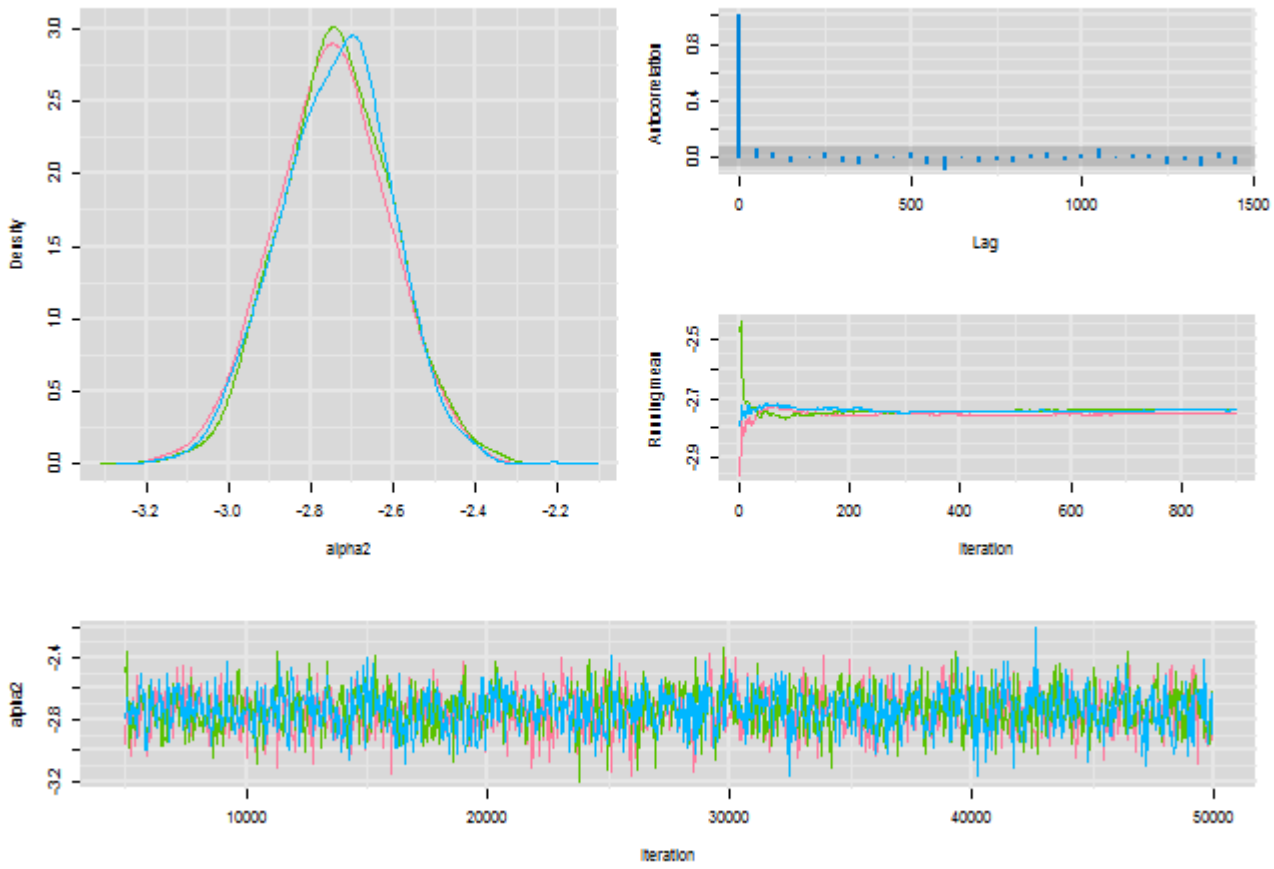
Annexe C

Diagnostiques du modèle M1

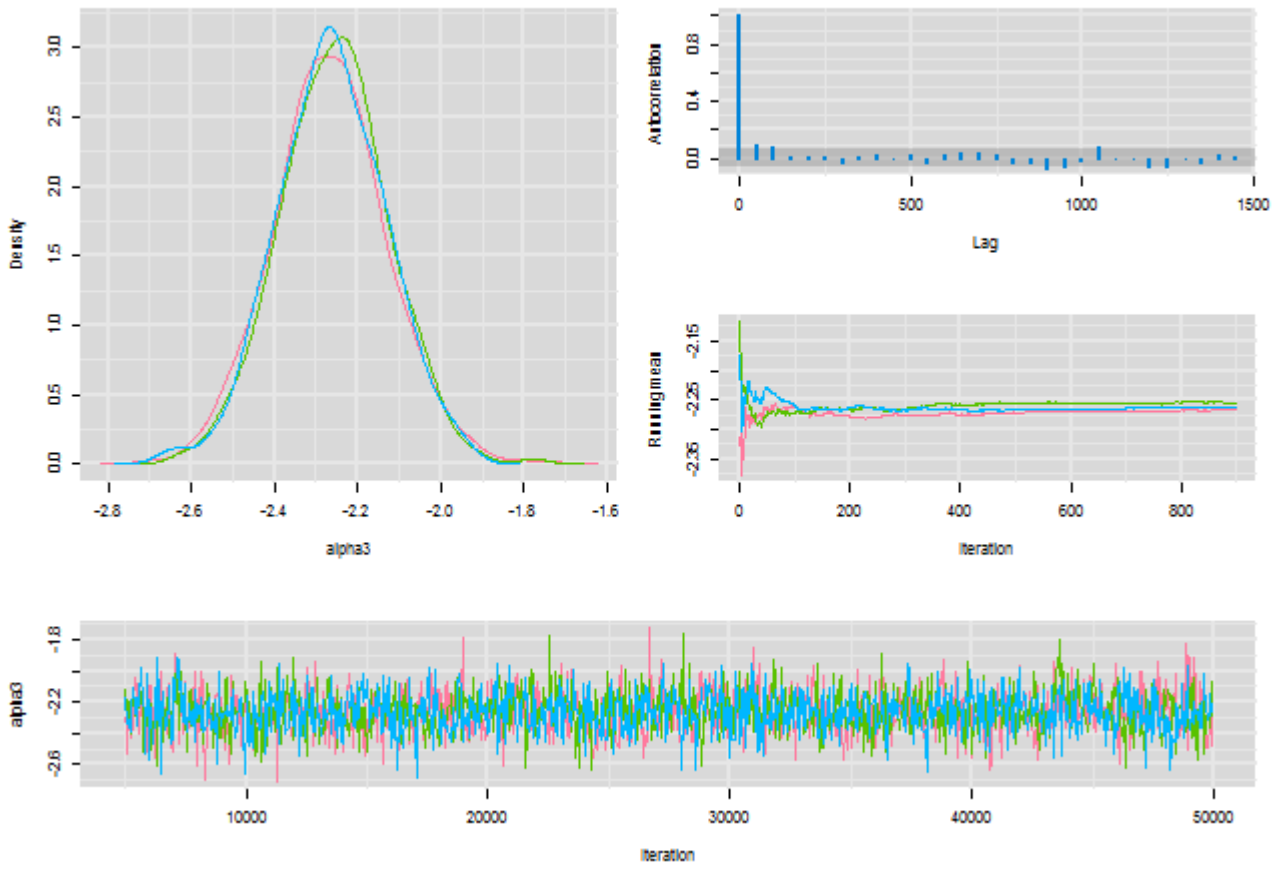
Constante (sérotypes PCV7)



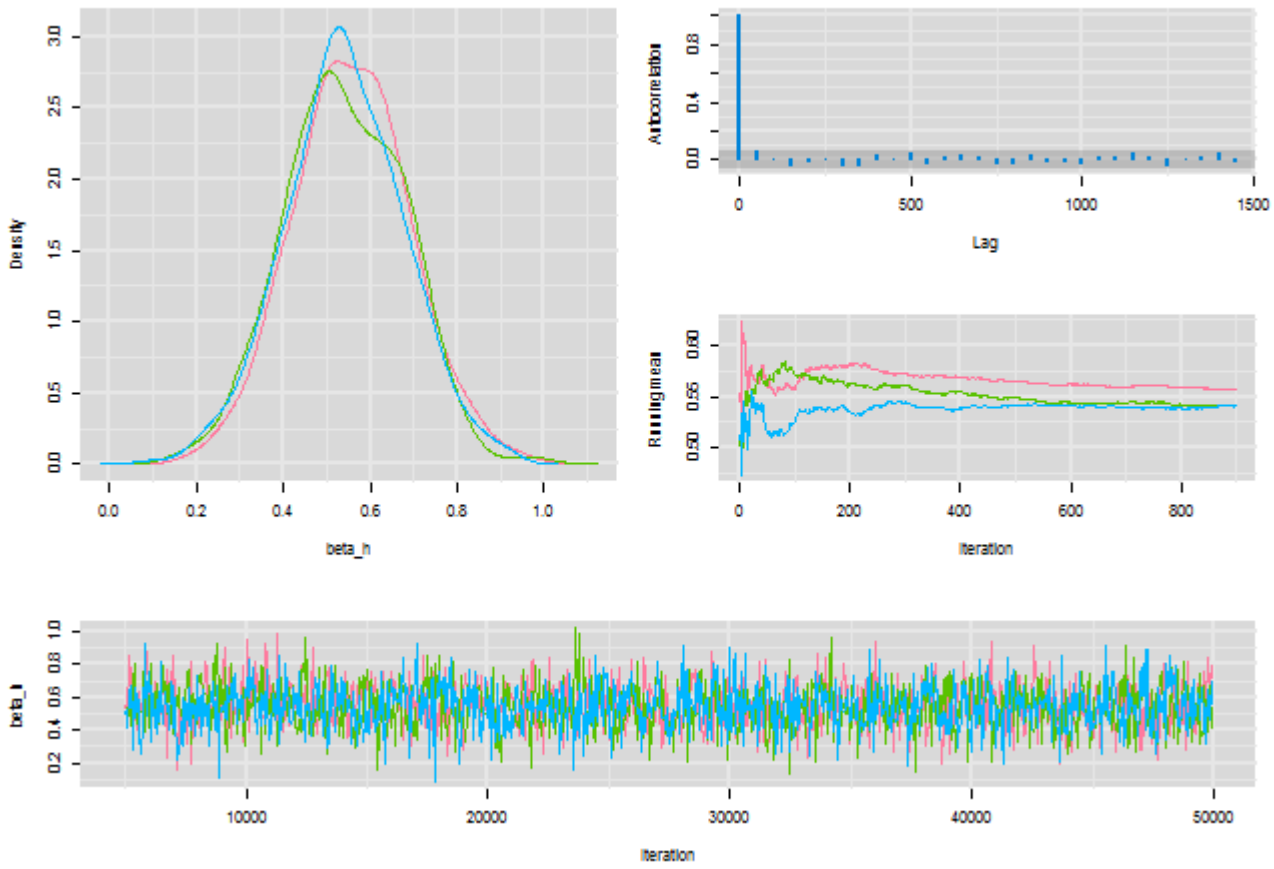
Constante (sérotypes Delta6)



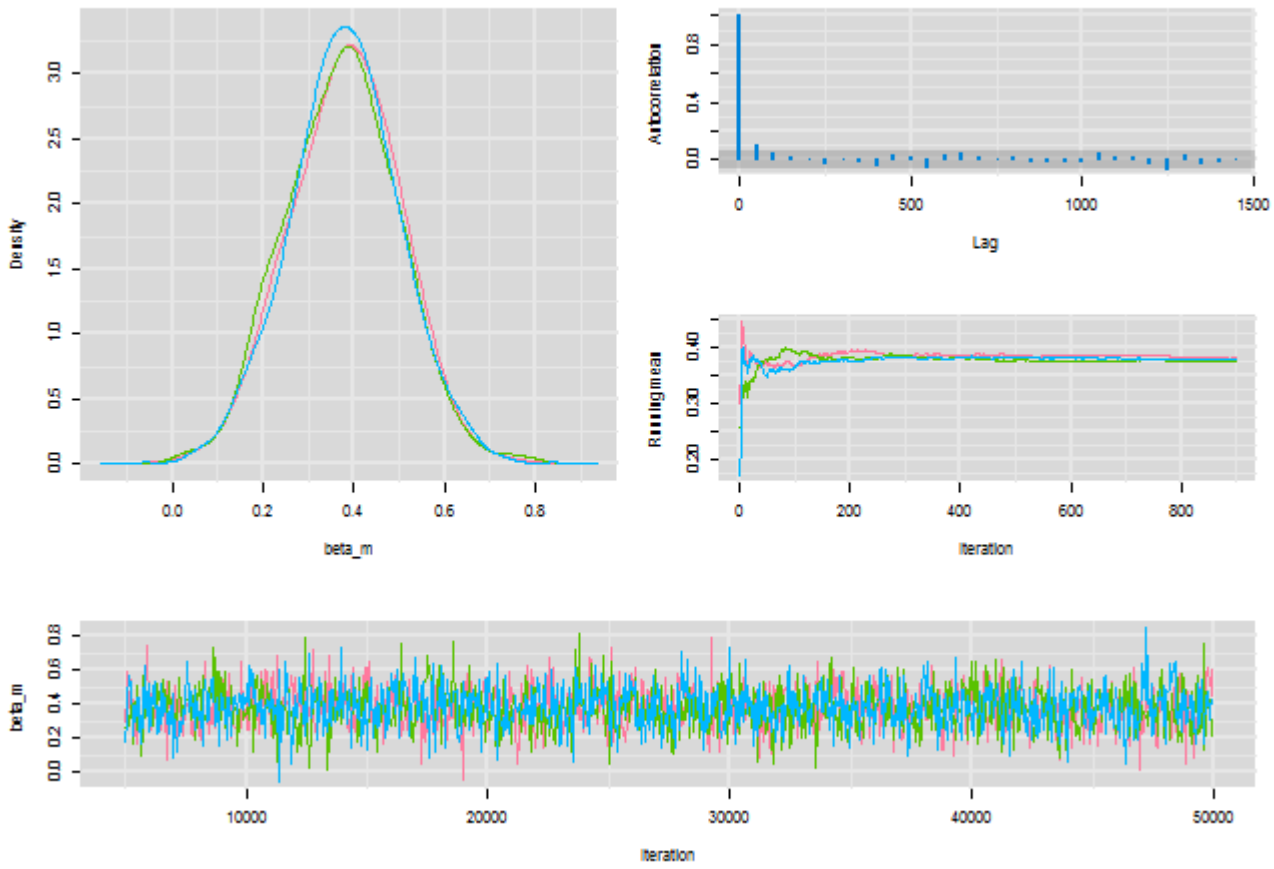
Constante (sérotypes non vaccinaux)



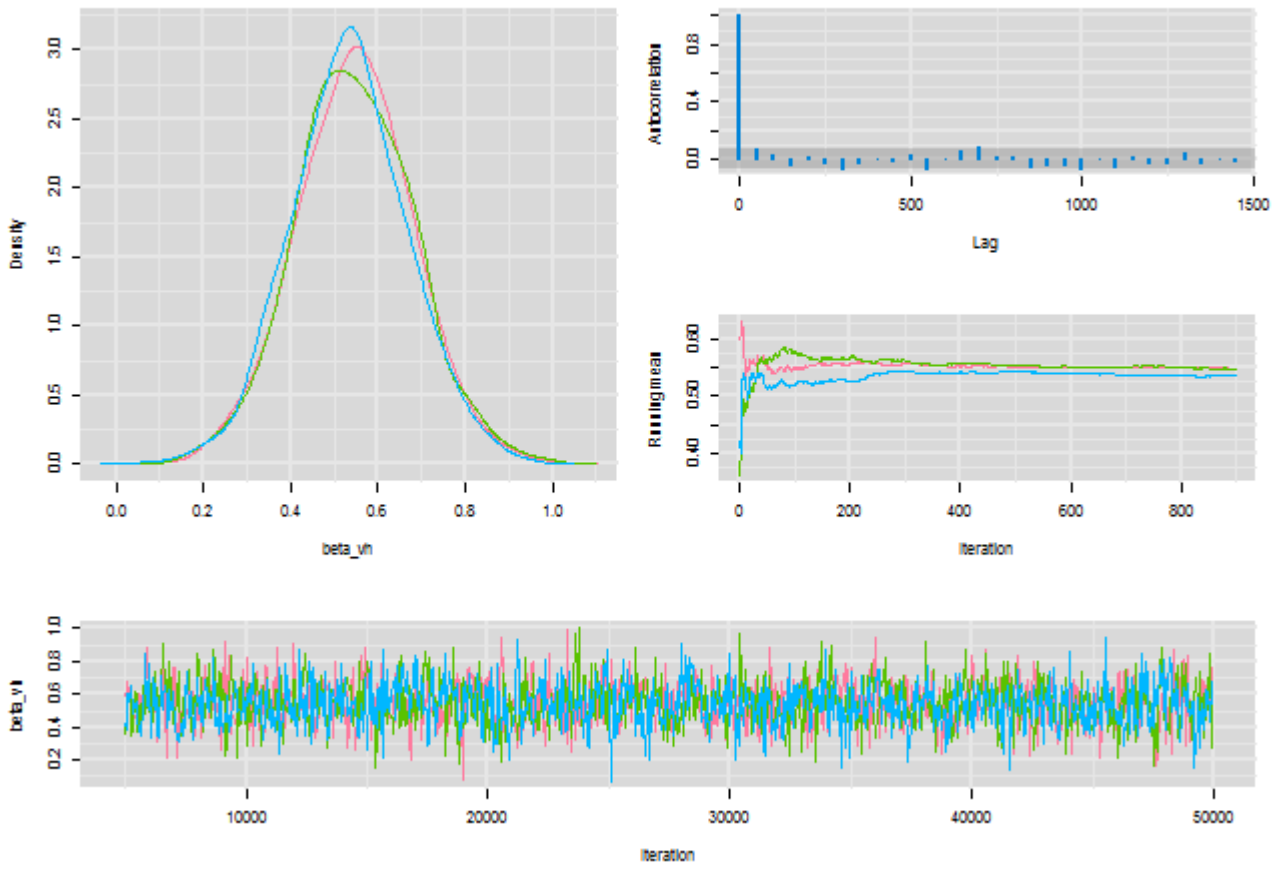
Densité élevée



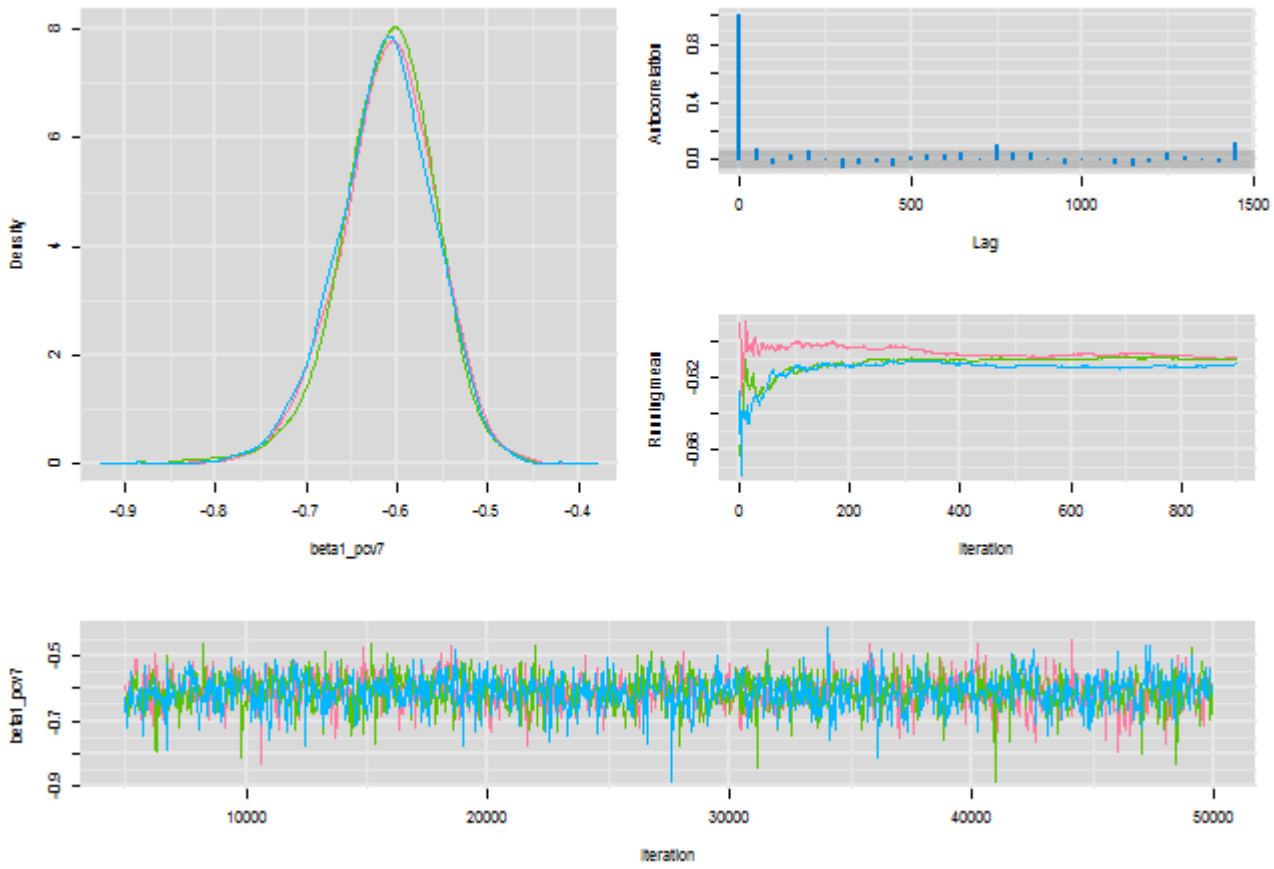
Densité moyenne



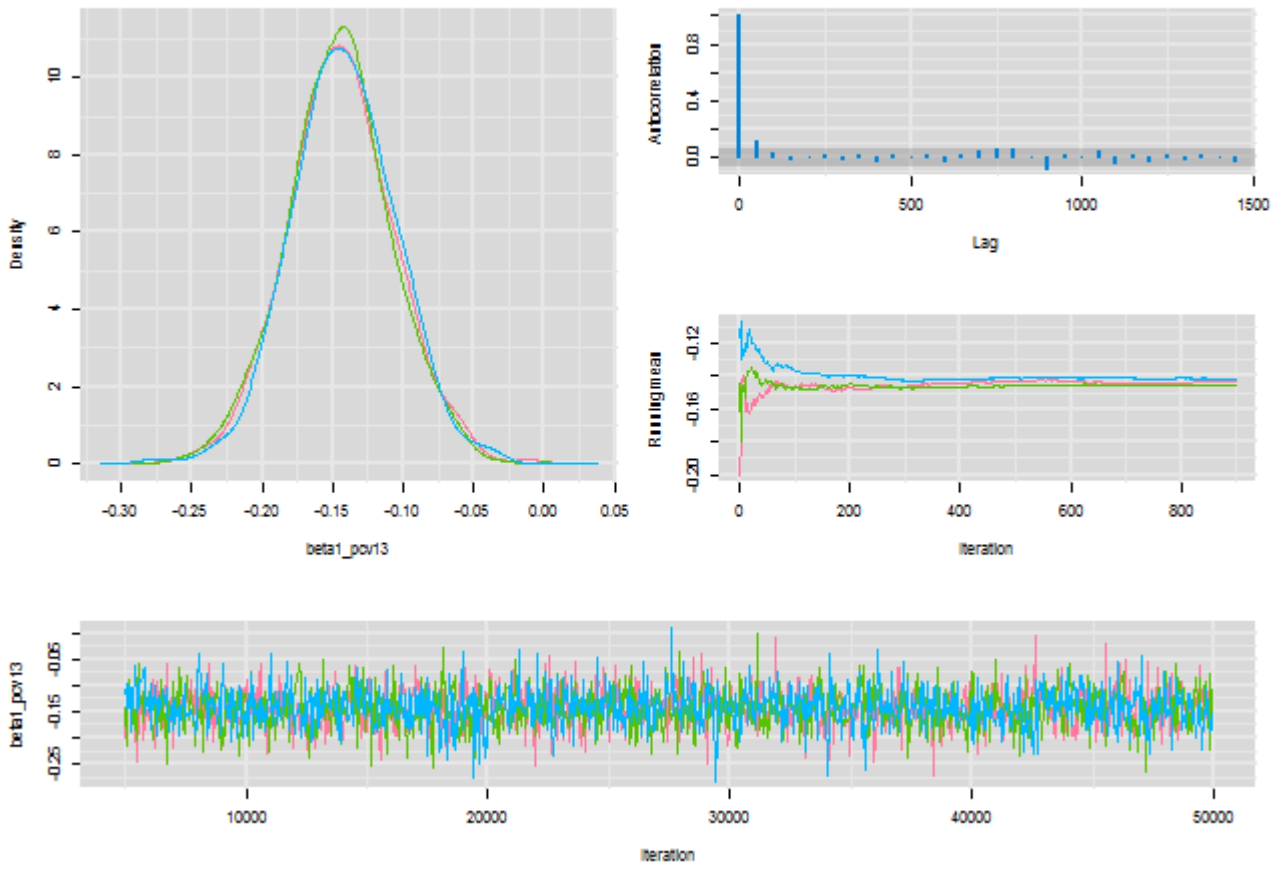
Densité très élevée



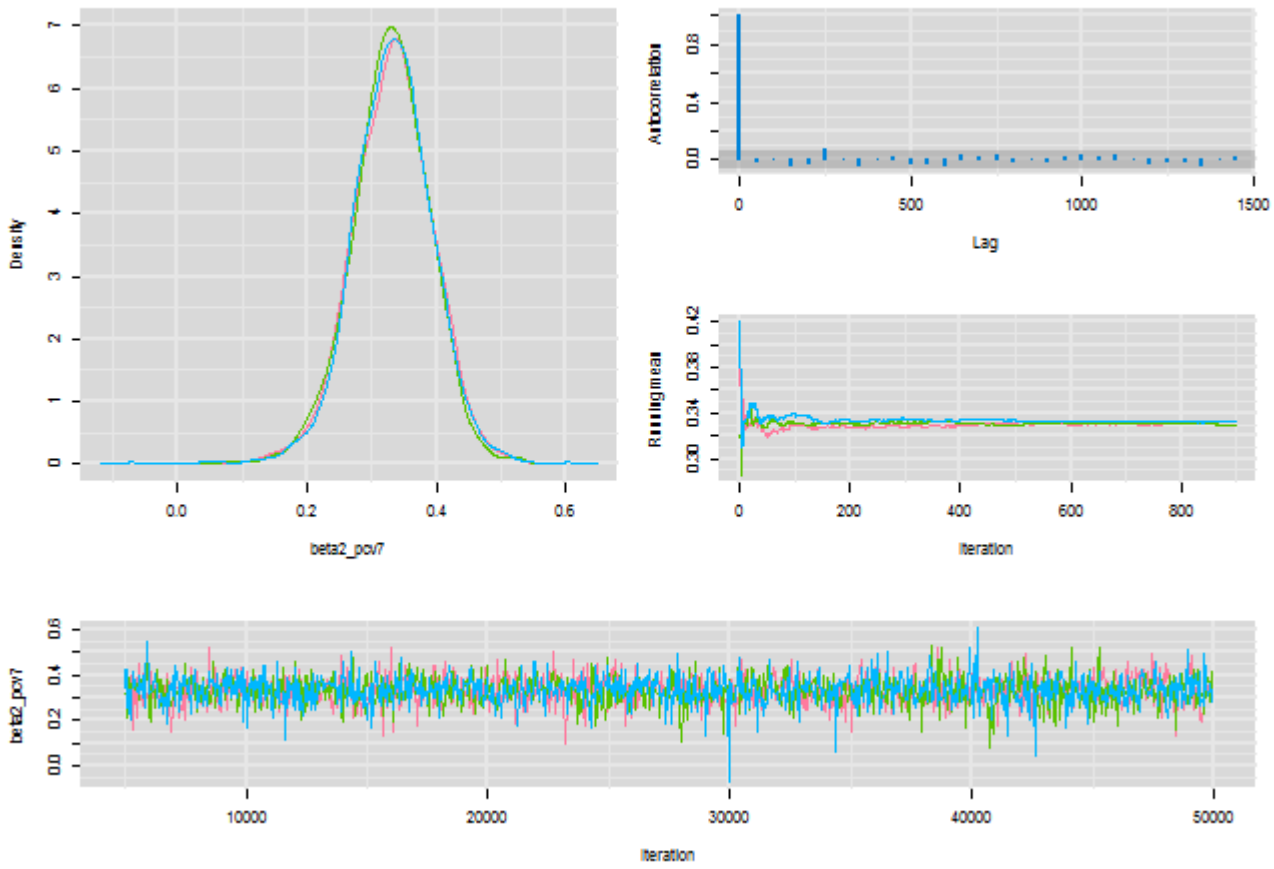
CV[7] (sérotypes PCV7)



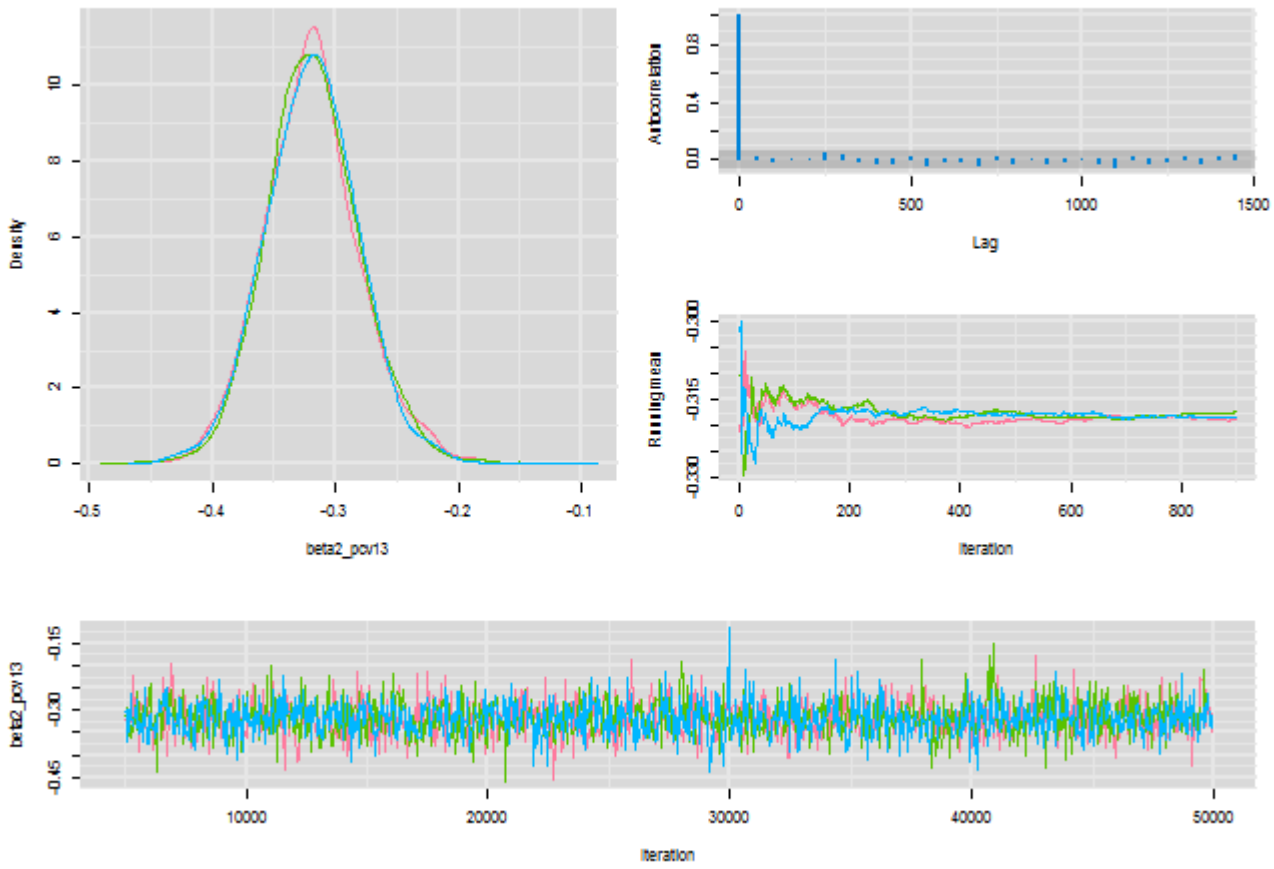
CV[13] (sérotypes PCV7)



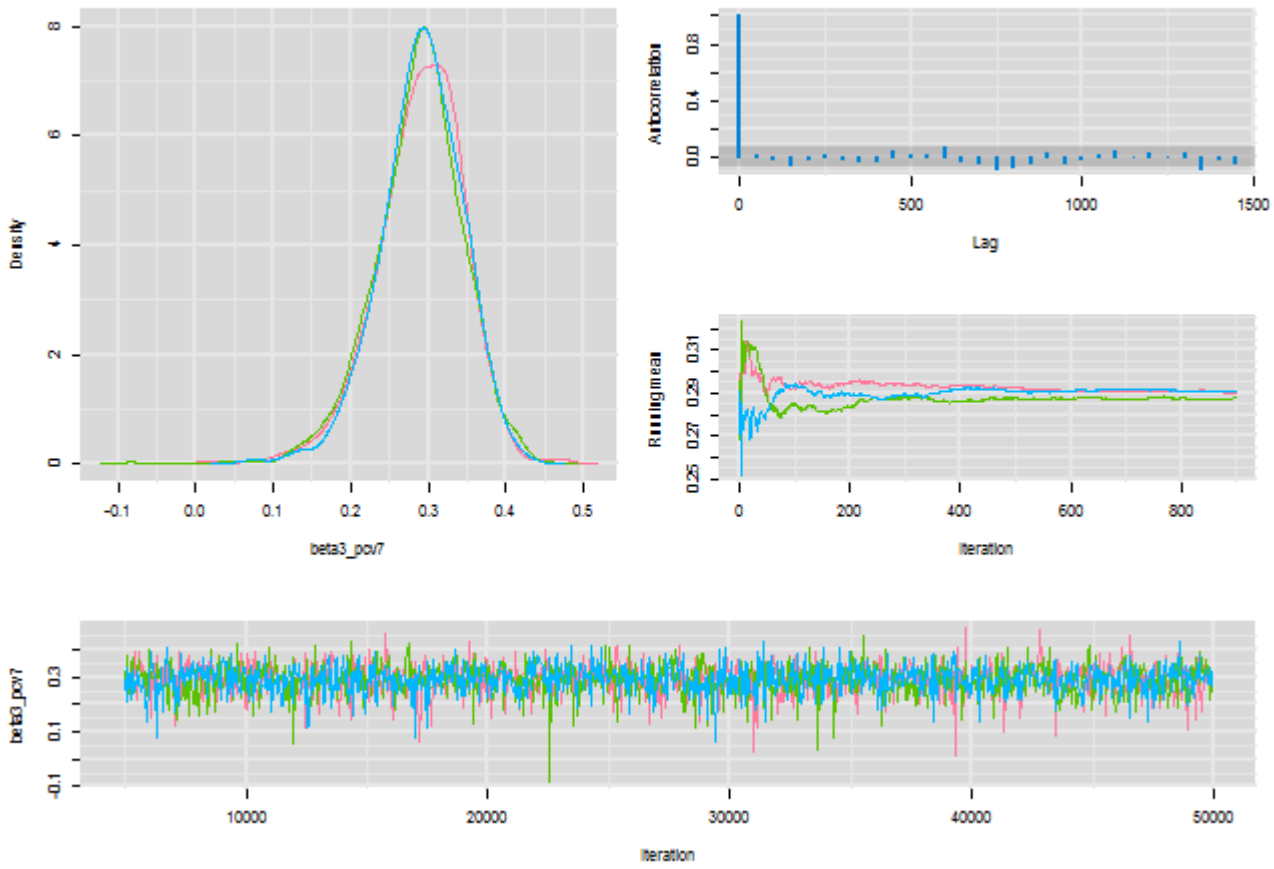
CV[7] (sérotypes Delta6)



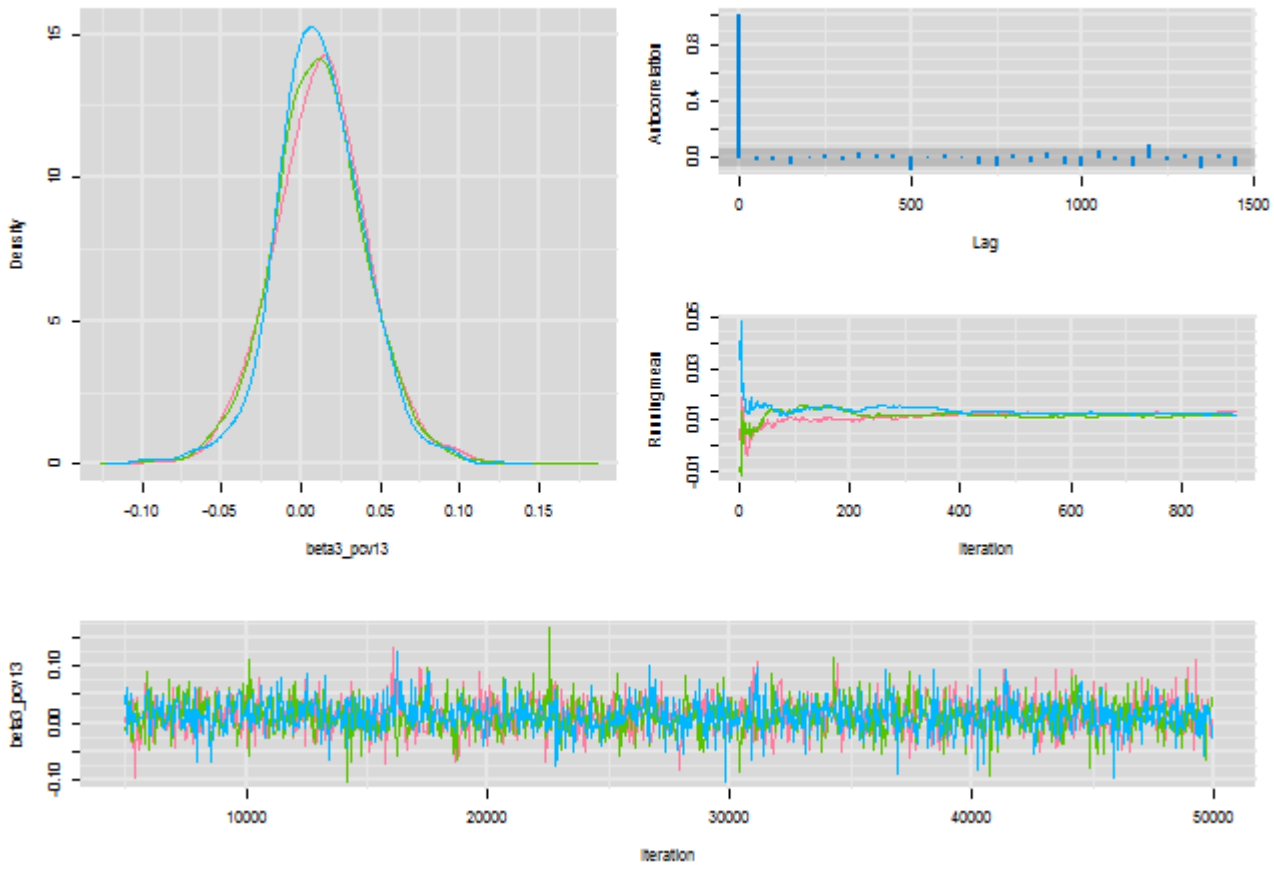
CV[13] (sérotypes Delta6)



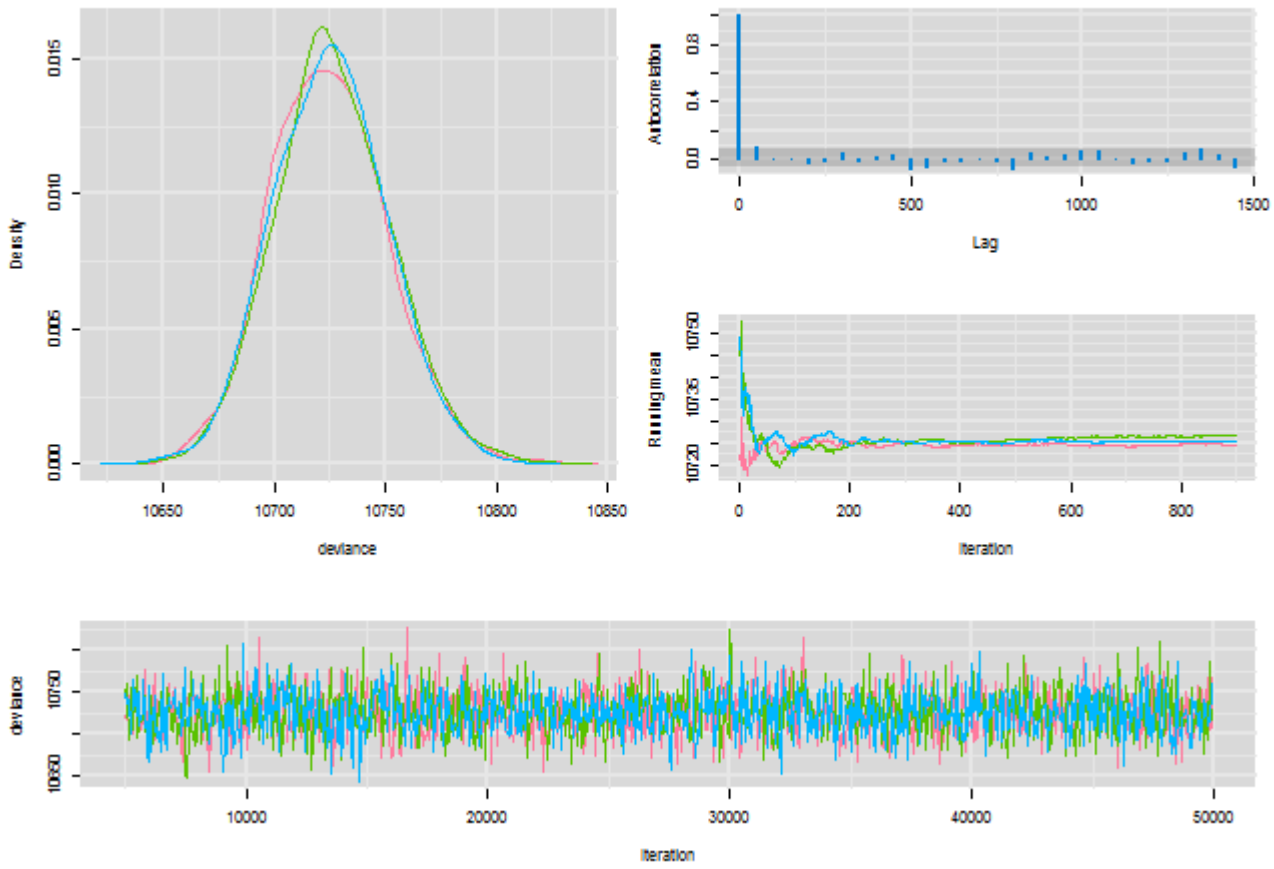
CV[7] (sérotypes non vaccinaux)



CV[13] (sérotypes non vaccinaux)

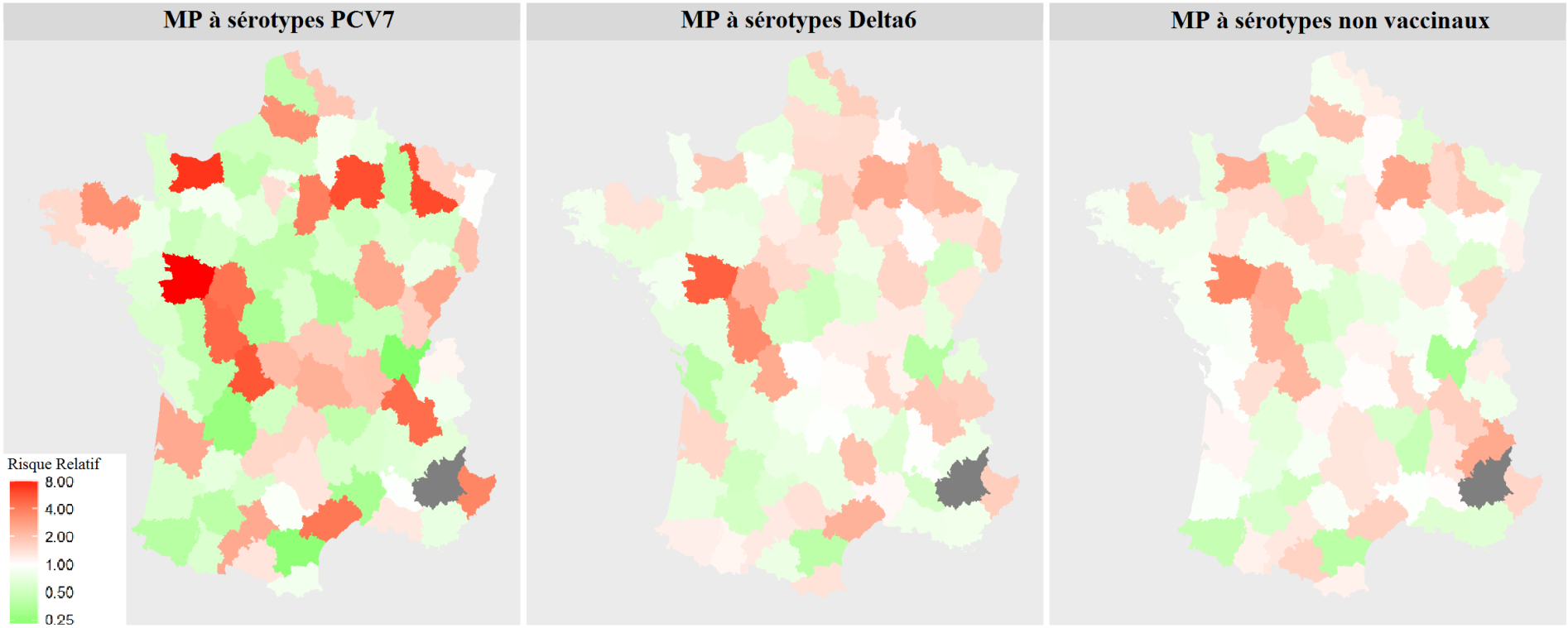


Déviance


Density
0.000
0.005
0.010
0.015
10650
10700
10750
10800
10850
deviance
Autocorrelation
0.0
0.4
0.8
0
500
1000
1500
Lag
Running mean
10720
10735
10750
0
200
400
600
800
iteration
deviance
10650
10750
10000
20000
30000
40000
50000
iteration

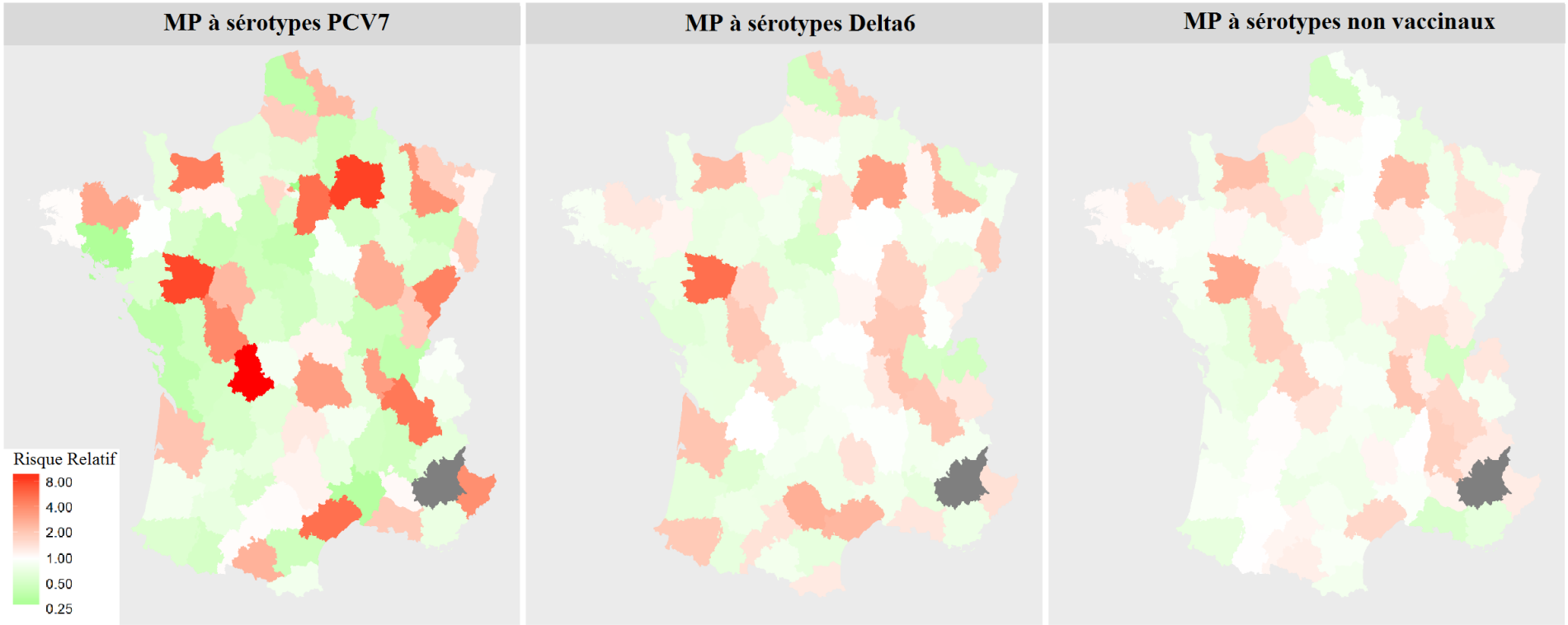
Annexe D

Figure 1. *Risque Relatifs résiduels (RRr) obtenus à partir des moyennes a posteriori estimées par le modèle M2 (2001-2016).*



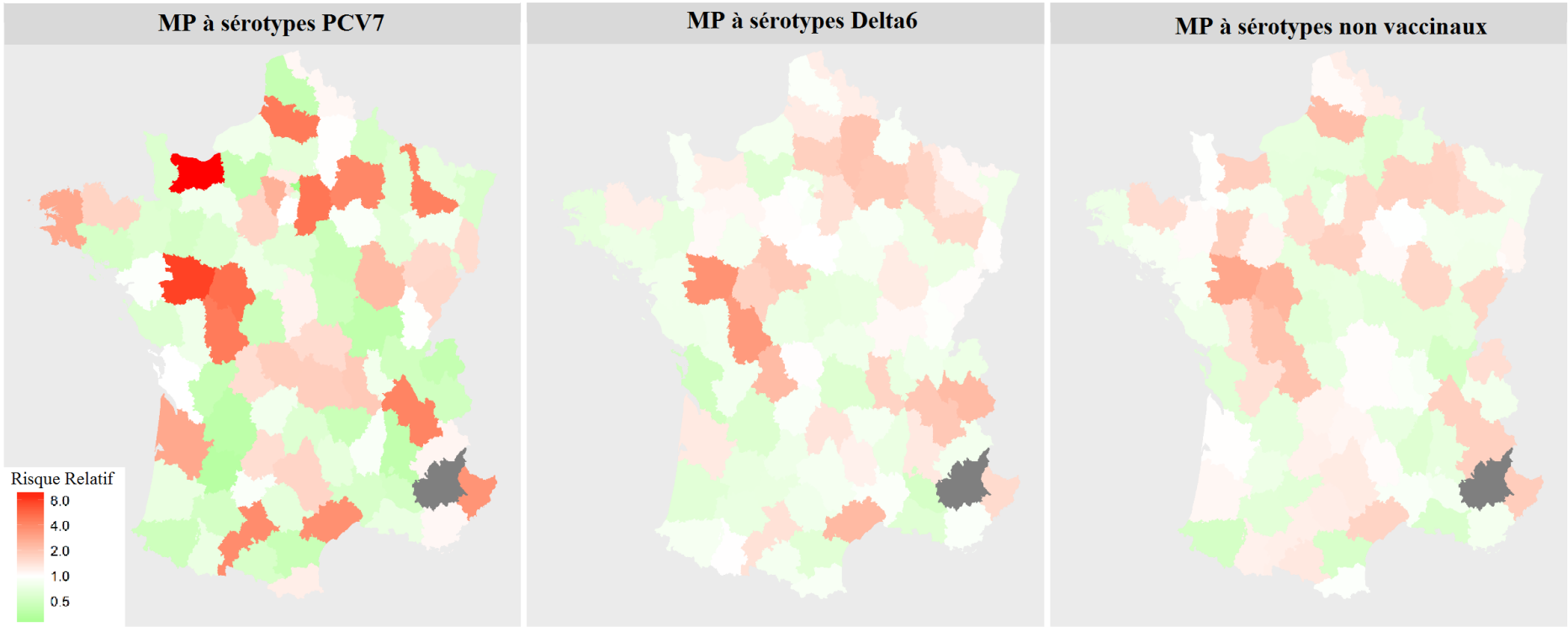
En gris le département exclu de l'analyse

***Figure 2**. Risque Relatifs résiduels (RRr) obtenus à partir des moyennes a posteriori estimées par le modèle M3 pour les enfants de < 5 ans (2001-2016).*



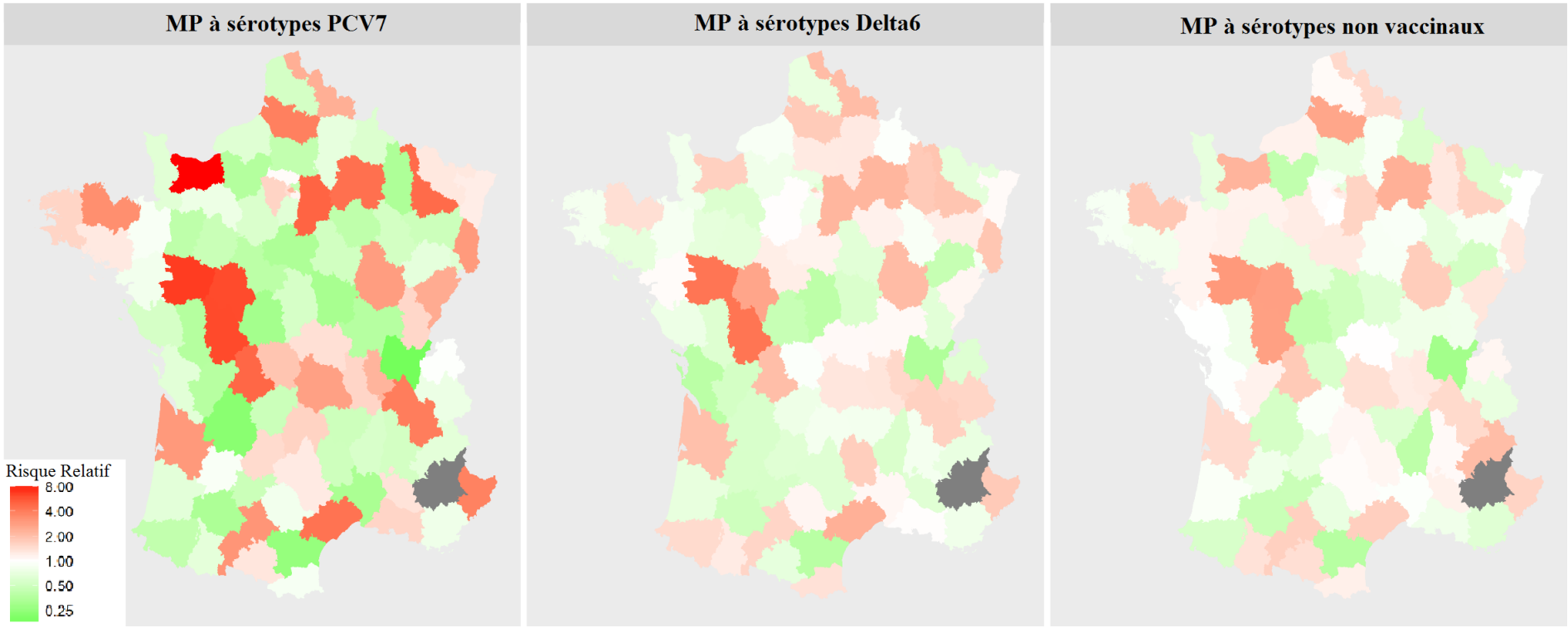
En gris le département exclu de l'analyse

***Figure 3**. Risque Relatifs résiduels (RRr) obtenus à partir moyennes a posteriori estimées par le modèle M3 pour les adultes de > 64 ans (2001-2016).*



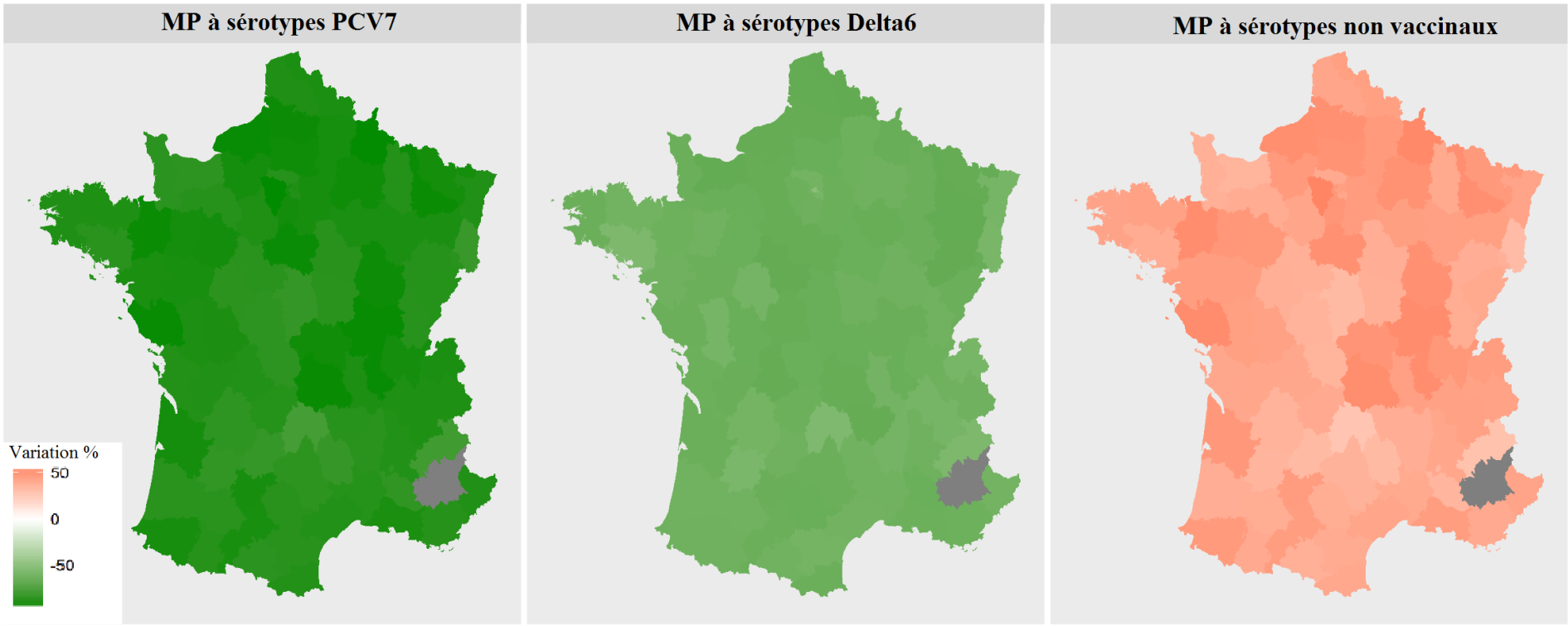
En gris le département exclu de l'analyse

***Figure 4**. Risque Relatifs résiduels (RRr) obtenus à partir moyennes a posteriori estimées par le modèle ZIP (M4) (2001-2016).*



En gris le département exclu de l'analyse

***Figure 5**. Exponentiels des moyennes à posteriori de $z_{i,16,d}$ (indiquant l'effet cumulé lié à la couverture vaccinale pour l'année 2016), estimées par le modèle ZIP (M4).*



En gris le département exclu de l'analyse

Bibliographie

1. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'brien KL. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. Expert Rev. Vaccines. 2014;

2. Bogaert D, de Groot R, Hermans PWM. Dynamics of nasopharyngeal colonisation. Lancet Infect. Dis. 2004;4:144–54.

3. Le Polain De Waroux O, Flasche S, Prieto-Merino D, Edmunds WJ. Age-Dependent Prevalence of Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae before Conjugate Vaccine Introduction: A Prediction Model Based on a Meta-Analysis. PLoS One. 2014;9:e86136.

4. Gladstone RA, Jefferies JM, Tocheva AS, Beard KR, Garley D, Chong WW, et al. Five winters of pneumococcal serotype replacement in UK carriage following PCV introduction. Vaccine. 2015;33:2015–21.

5. Chavanet P, Atale A, Mahy S, Neuwirth C, Varon E, Dabernat H, et al. Portage nasopharyngé, sensibilités et sérotypes de Streptococcus pneumoniae et Haemophilus influenzae chez les enfants de crèches. Médecine Mal. Infect. 2011;41:307–17.

6. Weinberger DM, Grant LR, Weatherholtz RC, Warren JL, O'Brien KL, Hammitt LL. Relating Pneumococcal Carriage among Children to Disease Rates among Adults before and after the Introduction of Conjugate Vaccines. Am. J. Epidemiol. 2016;

7. Branche AR, Yang H, Java J, Holden-Wiltse J, Topham DJ, Peasley M, et al. Effect of prior vaccination on carriage rates of Streptococcus pneumoniae in older adults: A longitudinal surveillance study. Vaccine. 2018;36:4304–10.

8. Van Deursen AMM, Van Houten MA, Webber C, Patton M, Scott D, Patterson S, et al. The Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Carriage in the Community Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults (CAPiTA) Study. Clin. Infect. Dis. 2018;42:67.

9. Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, Ashton L, Virta C, Melegaro A, et al. Antibody Responses to Nasopharyngeal Carriage of Streptococcus pneumoniae in Adults: A Longitudinal Household Study. Pneumococcal Immun. after Carriage • JID. 2005.

10. Lipsitch M, Whitney CG, Zell E, Kaijalainen T, Dagan R, Malley R. Are Anticapsular Antibodies the Primary Mechanism of Protection against Invasive Pneumococcal Disease? PLoS Med. 2005;2:e15.

11. Wallinga J, Teunis P, Kretzschmar M. Original Contribution Using Data on Social Contacts to Estimate Age-specific Transmission Parameters for Respiratory-spread Infectious Agents. Am. J. Epidemiol. 2006;164:936–44.

12. Béraud G, Kazmercziak S, Beutels P, Levy-Bruhl D, Lenne X, Mielcarek N. The French Connection: The First Large Population-Based Contact Survey in France Relevant for the Spread of Infectious Diseases. PLoS One. 2015;10:e0133203.

13. Lynch J, Zhanel G. Streptococcus pneumoniae : epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. Semin. Respir. Crit. Care Med. © Thieme Medical Publishers; 2009;30:189–209.

14. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, et al. Pneumococcal capsules and their types: Past, present, and future. Clin. Microbiol. Rev. 2015;28:871–99.

15. Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG. Clonal Relationships between Invasive and Carriage Streptococcus pneumoniae and Serotype-and Clone-Specific Differences in Invasive Disease Potential. J. Infect. Dis. 2003.

16. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. Lancet Infect. Dis. 2005.

17. Auranen K, Mehtä J, Tanskanen A, Kaltoft MS. Between-Strain Competition in Acquisition and Clearance of Pneumococcal Carriage-Epidemiologic Evidence From a Longitudinal Study of Day-Care Children. Am. J. Epidemiol. 2009;171.

18. Brueggemann AB, A Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and Geographic Stability of the Serogroup-Specific Invasive Disease Potential of Streptococcus pneumoniae in Children. J. Infect. Dis. 2004;190:1203–11.

19. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR, Vaccines W-L, Henrietta W, et al. Which Pneumococcal Serogroups Cause the Most Invasive Disease: Implications for Conjugate Vaccine Formulation and Use, Part I. Clin. Infect. Dis. 2000;30:100–21.

20. Zhang Y, Auranen K, Eichner M. The influence of competition and vaccination on the coexistence of two pneumococcal serotypes. Epidemiol. Infect. 2004;132:1073–1081.

21. Granat SM, Ollgren J, Herva E, Mia Z, Auranen K, Helena P, et al. Serotype-Independent Pneumococcal Carriage Immunity. J. Infect. Dis. 2009;200:99–106.

22. Weinberger DM, Dagan R, Givon-Lavi N, Regev-Yochay G, Malley R, Lipsitch M.

Epidemiologic Evidence for Serotype-Specific Acquired Immunity to Pneumococcal Carriage. J. Infect. Dis. 2008;197:1511–1518.

23. Haute Autorité de Santé. Évaluation de la recherche du méningocoque (Neisseria meningitidis) et du pneumocoque (Streptococcus pneumoniae) par amplification génique dans le diagnostic des méningites. 2016.

24. Biance-Valero É, Soullié B, Koeck J-L. Les tests de diagnostic rapide et pathologies à pneumocoque et Legionella. Rev. Francoph. des Lab. 2015;2015:77–82.

25. Pneumococcal vaccines - WHO position paper. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2012;129–44.

26. Harboe ZB, Thomsen RW, Riis A, Valentiner-Branth P, Christensen JJ, Lambertsen L, et al. Pneumococcal Serotypes and Mortality following Invasive Pneumococcal Disease: A Population-Based Cohort Study. PLoS Med. 2009;6:e1000081.

27. Levy C, Bingen E, Aujard Y, Boucherat M, Floret D, Gendrel D, et al. Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant en France : résultats de 7 années d'étude. Arch. Pediatr. Elsevier; 2008;15:S99–104.

28. Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmström P, Dahl M, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. BMC Infect. Dis. 2016;16.

29. Weisfelt M, Van De Beek D, De Gans J, Weisfelt M, Van De Beek D, Spanjaard L, et al. Clinical features, complications, and outcome in adults with pneumococcal meningitis: a prospective case series. Lancet Neurol. 2006;5:123.

30. Hoogman M, Van De Beek D, Weisfelt M, De Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78:1092–6.

31. Varon E. Actualisation de l'épidémiologie des méningites bactériennes de l'enfant en France. Med. Mal. Infect. 2009;39:419–31.

32. Avadhanula V, Rodriguez CA, DeVincenzo JP, Wang Y, Webby RJ, Ulett GC, et al. Respiratory Viruses Augment the Adhesion of Bacterial Pathogens to Respiratory Epithelium in a Viral Species- and Cell Type-Dependent Manner. J. Virol. 2006;80:1629–36.

33. McCullers JA, McAuley JL, Browall S, Iverson AR, Boyd KL, Henriques Normark B. Influenza

enhances susceptibility to natural acquisition of and disease due to Streptococcus pneumoniae in ferrets. J. Infect. Dis. 2010;202:1287–95.

34. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. Clin. Microbiol. Rev. 2006;19:571–82.

35. Opatowski L, Varon E, Dupont C, Temime L, van der Werf S, Gutmann L, et al. Assessing pneumococcal meningitis association with viral respiratory infections and antibiotics: insights from statistical and mathematical models. Proc. Biol. Sci. 2013;280:20130519.

36. Domenech De Cellès M, Arduin H, Varon E, Souty C, Boëlle P-Y, Lévy-Bruhl D, et al. Characterizing and Comparing the Seasonality of Influenza-Like Illnesses and Invasive Pneumococcal Diseases Using Seasonal Waveforms. Am. J. Epidemiol. 2017;187.

37. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. Emerg. Infect. Dis. 2001;

38. Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE, Schuchatt A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. Emerg. Infect. Dis. 2003;

39. French GL. The continuing crisis in antibiotic resistance. Int. J. Antimicrob. Agents. Elsevier; 2010;36:S3–7.

40. Kim L, Mcgee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae in Pre-and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. Clin. Microbiol. Rev. 2016;29:525–52.

41. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. Elsevier; 2005;365:579–87.

42. Van De Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. Emerg. Infect. Dis. 2008;14:1722–30.

43. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic Selection Pressure and Resistance in Streptococcus pneumoniae and Streptococcus pyogenes. Emerg. Infect. Dis. 2004;10:514–7.

44. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P. Comparison of Outpatient Systemic Antibacterial Use in 2004 in the United States and 27 European Countries. Clin. Infect. Dis. 2007;44:1091–5.

45. Damon AH, Carlet J, Courvalin P, Desenclos JC, Guillemot D, Jarlier V, et al. Bacterial resistance to antibiotics in France : a public health priority. Euro Surveill. 2000;5.

46. Varon E, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2002. 2002;

47. Bernier A, Delarocque-Astagneau E, Ligier C, Vibet MA, Guillemot D, Watier L. Outpatient antibiotic use in France between 2000 and 2010: After the nationwide campaign, it is time to focus on the elderly. Antimicrob. Agents Chemother. 2014;58:71–7.

48. Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boelle PY, et al. Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. PLoS Med. 2009;6:2002–7.

49. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001–2012. Vaccine. 2014;33:359–66.

50. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Grondin S, Desvignes V, Lecuyer A, et al. Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. Vaccine. 2010;28:6114–21.

51. Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease in Southern California: Implications for the Design and Conduct of a Pneumococcal Conjugate Vaccine Efficacy Trial. J. Infect. Dis. 1996.

52. Whitney CG, Farley M, Hadler JH, Harrison LH, Lexau CL, Reingold AR, et al. Increasing prevalence of multigrug-resistant Streptococcus Pneumoniae in the United States. N. Engl. J. Med. 2000;343:1917–24.

53. Fonteneau L, Guthmann J-P, Lévy-Bruhl D. Estimation of vaccination coverage in the private sector through the "échantillon généraliste des bénéficiaires" in France, 2004-2009 [In French]. 2010.

54. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France , 2001–2006. Euro Surveill. 2008;13:2001–6.

55. Metcalf C, Ferrari M, Graham A, Grenfell B. Understanding Herd Immunity. Trends Immunol. 2015;36:753–5.

56. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-bruhl D. Infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France , 2001-2006. Euro Surveill. 2008;13:2001–6.

57. Levy C, Varon E, Bingen E, Picard C, de La Rocque F, Aujard Y, et al. Méningites à

pneumocoque de l'enfant en France : 832 cas de 2001 à 2007. Arch. Pediatr. 2008;15:111–8.

58. Dortet L, Ploy M-C, Poyart C, Raymond J. Emergence of Streptococcus pneumoniae of serotype 19A in France: molecular capsular serotyping, antimicrobial susceptibilities, and epidemiology. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2009;65:49–57.

59. Varon E, Janoir C, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2010. 2010.

60. Hanage WP, Finkelstein JA, Huang SS, Pelton SI, Stevenson AE, Kleinman K, et al. Evidence that pneumococcal serotype replacement in Massachusetts following conjugate vaccination is now complete. Epidemics. 2010;2:80–4.

61. Miller E, Andrews NJ, Waight P a, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. Lancet. Infect. Dis. Elsevier Ltd; 2011;11:760–8.

62. Hanage WP, Huang SS, Lipsitch M, Bishop CJ, Godoy D, Pelton SI, et al. Diversity and Antibiotic Resistance among Nonvaccine Serotypes of Streptococcus pneumoniae Carriage Isolates in the Post-Heptavalent Conjugate Vaccine Era. J. Infect. Dis. 2007;195:347–52.

63. Jefferies JMC, Smith A, Clarke SC, Dowson C, Mitchell TJ. Genetic Analysis of Diverse Disease-Causing Pneumococci Indicates High Levels of Diversity within Serotypes and Capsule Switching. J. Clin. Microbiol. 2004;42:5681–8.

64. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, Garcia-Garcia JJ, Pallares R. Emergence of Invasive Pneumococcal Disease Caused by Nonvaccine Serotypes in the Era of 7-Valent Conjugate Vaccine. Clin. Infect. Dis. 2008;46:174–182.

65. Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. Incidence of Pneumococcal Disease Due to Non–Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Serotypes in the United States during the Era of Widespread PCV7 Vaccination, 1998–2004. J. Infect. Dis. 2007;196:1346–1354.

66. Vestrheim DF, Høiby EA, Aaberge IS, Caugant DA. Impact of a Pneumococcal Conjugate Vaccination Program on Carriage among Children in Norway. Clin. Vaccine Immunol. 2010;17:325–34.

67. Domenech de Cellès M, Pons-Salort M, Varon E, Vibet M-A, Ligier C, Letort V, et al. Interaction of Vaccination and Reduction of Antibiotic Use Drives Unexpected Increase of Pneumococcal

Meningitis. Sci. Rep. Nature Publishing Group; 2015;5:11293.

68. Dunais B, Bruno P, Carsenti-Dellamonica H, Touboul P, Dellamonica P, Pradier C. Trends in nasopharyngeal carriage of Spreptococcus Pneumoniae among children attending daycare centers in Southeastern France from 1999 to 2006. Pediatr. Infect. Dis. J. 2008;27:1033–5.

69. Anonymus. Recent trends in antimicrobial resistant among Streptococcus Pneumoiae and Staphylococcus Aureus isolates: the French experience. Euro Surveill. 2008;13.

70. Cohen R, Levy C, Bonnet E, Thollot F, Boucherat M, Fritzell B, et al. Risk factors for serotype 19A carriage after introduction of 7-valent pneumococcal vaccination. BMC Infect. Dis. 2011;11.

71. Mahjoub-Messai F, Doit C, Koeck J-L, Billard T, Evrard B, Bidet P, et al. Population Snapshot of Streptococcus pneumoniae Serotype 19A Isolates before and after Introduction of Seven-Valent Pneumococcal Vaccination for French Children. J. Clin. Microbiol. 2009;47:837–40.

72. Moore MR, Gertz RE, Woodbury RL, Barkocy-Gallagher G a, Schaffner W, Lexau C, et al. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005. J. Infect. Dis. 2008;197:1016–27.

73. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imöhl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. PLoS One. 2015;10:e0131494.

74. Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine. 2010;28:4249–59.

75. Björkman J, Andersson DI. Cost of bacterial resistance The cost of antibiotic resistance from a bacterial perspective. Drug Resist. Updat. 2000;3:237–245.

76. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? Nat. Rev. Microbiol. 2010;8:260–71.

77. Grosso M Del, Camilli R, Ambrosio FD', Petrucci G, Melchiorre S, Moschioni M, et al. Increase of pneumococcal serotype 19A in Italy is due to expansion of the piliated clone ST416/CC199. J. Med. Microbiol. 2013;62:1220–5.

78. Cohen R, Varon E, Doit C, Schlemmer C, Romain O, Thollot F, et al. A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. Vaccine. 2015;33:5118–26.

79. Dunais B, Bruno P, Touboul P, Degand N, Sakarovitch C, Fontas E, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among children attending group daycare in Southeastern France. Pediatr. Infect. Dis. J. 2015;34:286–8.

80. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. Pediatr. Infect. Dis. J. 2012;31:297–301.

81. Paper P vaccines-W position. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2007.

82. Brien KLO, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-knoll M, Mccall N, et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years : global estimates. Lancet. Elsevier Ltd; 2009;374:893–902.

83. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. Eur. J. Pediatr. 2002;161:S135–9.

84. Hausdorff W, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet. 2001;357:950–2.

85. Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. Streptococcus pneumoniae in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. Lancet Infect. Dis. 2006;6:405–10.

86. Pebody R, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P. Pneumococcal disease surveillance in Europe. Eurosurveillance. 2006;11:171–8.

87. Smith MD, Stuart J, Andrews NJ, Telfer Brunton WA, Cartwright K. Invasive pneumococcal infection in South and West England. Epidemiol. Infect. Cambridge University Press; 1998;120:117–23.

88. Ihekweazu CA, Dance DAB, Pebody R, George RC, Smith MD, Waight P, et al. Trends in incidence of pneumococcal disease before introduction of conjugate vaccine: south west England, 1996–2005. Epidemiol. Infect. 2008;1096–102.

89. de Carvalho Gomes H, Muscat M, Monnet DL, Giesecke J, Lopalco PL. Use of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (pcv7) in Europe, 2001-2007. Euro Surveill. 2009;14.

90. Hanquet G, Kissling E, Fenoll A, George R, Lepoutre A, Lernout T, et al. Pneumococcal serotypes

in children in 4 European countries. Emerg Infect Dis. 2010;16:1428–39.

91. Ansaldi F, De Florentis D, Canepa P, Bandettini R, Diana MC, Martini M, et al. Human Vaccines Epidemiological changes after PCV7 implementation in Italy: Perspective for new vaccines. Hum. Vaccin. 2011;7:211–6.

92. McClure CA, Ford MW, Wilson JB, Aramini JJ. Pneumococcal conjugate vaccination in Canadian infants and children younger than five years of age: Recommendations and expected benefits. Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2006.

93. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. Clin. Infect. Dis. 2009;49:205–12.

94. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan M a, Cherian T, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. PLoS Med. 2013;10:e1001517.

95. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, García-Irure JJ, Beristain X, Torroba L, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. Clin. Microbiol. Infect. 2009;15:1013–9.

96. Tin Tin Htar M, Madhava H, Balmer P, Christopoulou D, Menegas D, Bonnet E. A review of the impact of pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (7-valent) on pneumococcal meningitis. Adv. Ther. 2013;30:748–62.

97. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein–Polysaccharide Conjugate Vaccine. N. Engl. J. Med. 2003;1045–57.

98. van der Linden M, Weiß S, Falkenhorst G, Siedler A, Imöhl M, von Kries R. Four years of universal pneumococcal conjugate infant vaccination in Germany: impact on incidence of invasive pneumococcal disease and serotype distribution in children. Vaccine. Elsevier Ltd; 2012;30:5880–5.

99. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, et al. Sustained Reductions in Invasive Pneumococcal Disease in the Era of Conjugate Vaccine for the Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. J. Infect. Dis. 2010;201.

100. van Deursen AMM, van Mens SP, Sanders EAM, Vlaminckx BJM, de Melker HE, Schouls LM, et al. Invasive pneumococcal disease and 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, the Netherlands.

Emerg. Infect. Dis. 2012;18:1729–37.

101. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. Jama-Journal Am. Med. Assoc. 2005;294:2043–51.

102. Rückinger S, Van Der Linden M, Reinert RR, Von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. Vaccine. 2009;27:4136–41.

103. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, Hjuler T, Lambertsen L, Kaltoft M, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. Clin. Infect. Dis. 2010;50:329–37.

104. Tin M, Htar T, Christopoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. BMC Infect. Dis. 2015;15.

105. Rosen JB, Thomas AR, Lexau CA, Reingold A, Hadler JL, Harrison LH, et al. Geographic variation in invasive pneumococcal disease following pneumococcal conjugate vaccine introduction in the United States. Clin. Infect. Dis. 2011;53:137–43.

106. Steens A, Bergsaker M a R, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine. Elsevier Ltd; 2013;31:6232–8.

107. Meichtry J, Born R, Küffer M, Zwahlen M, Albrich WC, Brugger SD, et al. Serotype epidemiology of invasive pneumococcal disease in Swiss adults: A nationwide population-based study. Vaccine. Elsevier Ltd; 2014;32:5185–91.

108. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. Vaccine. 2014;32:2553–62.

109. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Lexau C, Bennett NM, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. Lancet Infect. Dis. 2015;301–9.

110. Moore CE, Paul J, Foster D, Mahar SA, Griffiths D, Knox K, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the

Oxfordshire region of England. J. Infect. Dis. 2014;210:1001–11.

111. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, Benfield T, Mølbak K, Slotved HC, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. Clin. Infect. Dis. 2014;59:1066–73.

112. Waight P a, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MPE, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. Lancet Infect. Dis. Elsevier Ltd; 2015;15:535–43.

113. Steens A, Bergsaker MAR, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. Vaccine. 2013;31:6232–8.

114. Klemets P, Lyytikäinen O, Ruutu P, Kaijalainen T, Leinonen M, Ollgren J, et al. Trends and geographical variation in invasive pneumococcal infections in Finland. Scand. J. Infect. Dis. 2008;40:621–8.

115. Schonheyder H, Sorensen H, Kristensen B, Korsager B. Reasons for increase in pneumococcal bacteraemia. Lancet. 1997;349:1554.

116. Kim PE, Musher DM, Glezen WP, Rodriguez-Barradas MC, Nahm WK, Wright CE. Association of invasive pneumococcal disease with season, atmospheric conditions, air pollution, and the isolation of respiratory viruses. Clin. Infect. Dis. 1996;22:100–6.

117. Watson M, Gilmour R, Menzies R, Ferson M, McIntyre P, New South Wales Pneumococcal Network. The association of respiratory viruses, temperature, and other climatic parameters with the incidence of invasive pneumococcal disease in Sydney, Australia. Clin. Infect. Dis. 2006;42:211–5.

118. Murdoch DR, Jennings LC. Association of respiratory virus activity and environmental factors with the incidence of invasive pneumococcal disease. J. Infect. The British Infection Society; 2009;58:37–46.

119. White AN, Ng V, Spain CV, Johnson CC, Kinlin LM, Fisman DN. Let the sun shine in: effects of ultraviolet radiation on invasive pneumococcal disease risk in Philadelphia, Pennsylvania. BMC Infect. Dis. 2009;9:196.

120. Ciruela P, Broner S, Izquierdo C, Hernández S, Muñoz-Almagro C, Pallarés R, et al. Invasive pneumococcal disease rates linked to meteorological factors and respiratory virus circulation

(Catalonia, 2006-2012). BMC Public Health. BMC Public Health; 2016;16:400.

121. Ciruela P, Soldevila N, Hernández S, Selva L, de Sevilla MF, García-García JJ, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in a community with a high proportion of non vaccine serotypes. Vaccine. 2013;31:960–6.

122. Jusot J-F, Neill DR, Waters EM, Bangert M, Collins M, Bricio Moreno L, et al. Airborne dust and high temperatures are risk factors for invasive bacterial disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2017;139:977–986.

123. Lundbo LF, Benfield T. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis. Infect. Dis. (Auckl). 2017;49:433–44.

124. Levine OS, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, McGeer A, Schwartz B. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: a population-based case–control study in North America. Pediatrics. 1999;103:e28.

125. Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, Schaffner W, Lynfield R, Nyquist A-C, et al. Risk Factors for Invasive Pneumococcal Disease in Children in the Era of Conjugate Vaccine Use. Pediatrics. 2010;126.

126. Obaro S. Differences in invasive pneumococcal serotypes [4]. Lancet. 2001;357.

127. Muley V, Ghadage D, Yadav G, Bhore A. Study of invasive pneumococcal infection in adults with reference to penicillin resistance. J. Lab. Physicians. 2017;9:31.

128. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N. Engl. J. Med. 1993;328:21–8.

129. WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Immunization , Vaccines and Biologicals. World Health. 2008;

130. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. HAS / Serv. évaluation économique santé publique. 2011.

131. Aljunid S, Maimaiti N, Ahmed Z, Muhammad Nur A, Md Isa Z, Azmi S, et al. Economic Impact of Pneumococcal Protein-D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) on the Malaysian National Immunization Programme. Value Heal. Reg. Issues. Elsevier; 2014;3:146–55.

132. Atwood M, Beausoleil L, Breton M-C, Laferriere C, Sato R, Weycker D. Cost-effectiveness of alternative strategies for use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in Canadian

adults. Can. J. Public Heal. 2017;

133. Blommaert A, Bilcke J, Willem L, Verhaegen J, Goossens H, Beutels P. The cost-effectiveness of pneumococcal vaccination in healthy adults over 50: An exploration of influential factors for Belgium. Vaccine. Elsevier Ltd; 2016;34:2106–12.

134. Bos JM, Rümke H, Welte R, Postma MJ. Epidemiologic Impact and Cost-Effectiveness of Universal Infant Vaccination with a 7-Valent Conjugated Pneumococcal Vaccine in the Netherlands. Clin. Ther. 2003;25:2614–30.

135. Butler JRG, Mcintyre P, Macintyre CR, Gilmour R, Howarth AL, Sander B. The cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Australia. Vaccine. 2004;22:1138–49.

136. By Å, Sobocki P, Forsgren A, Silfverdal SA. Comparing Health Outcomes and Costs of General Vaccination with Pneumococcal Conjugate Vaccines in Sweden: A Markov Model. Clin. Ther. 2012;34:177–89.

137. Castiglia P, Pradelli L, Castagna S, Freguglia V, Pal G, Esposito S. Overall effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: An economic analysis of PHiD-CV and PCV-13 in the immunization of infants in Italy. Hum. Vaccin. Immunother. 2017;13.

138. Che D, Zhou H, He J, Wu B. Modeling the impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Chinese infants: an economic analysis of a compulsory vaccination. BMC Health Serv. Res. 2014;14:56.

139. Chen J, O???Brien MA, Yang HK, Grabenstein JD, Dasbach EJ. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States. Adv. Ther. 2014;31:392–409.

140. Clark A, Jauregui B, Griffiths U, Janusz CB, Bolaños-Sierra B, Hajjeh R, et al. TRIVAC decision-support model for evaluating the cost-effectiveness of Haemophilus influenzae type b, pneumococcal and rotavirus vaccination. Vaccine. 2013;31:15–7.

141. Constenla DO. Post-introduction economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccination. 2015;38:388–95.

142. Delgleize E, Leeuwenkamp O, Theodorou E, Van de Velde N. Cost-effectiveness analysis of routine pneumococcal vaccination in the UK: a comparison of the PHiD-CV vaccine and the PCV-13 vaccine using a Markov model. BMJ Open. 2016;6:e010776.

143. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Beutels P, McIntyre P, Menzies R, et al. Cost-

effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. Vaccine. Elsevier Ltd; 2017;35:4307–14.

144. Earnshaw SR, McDade CL, Zanotti G, Farkouh RA, Strutton D. Cost-effectiveness of 2 + 1 dosing of 13-valent and 10-valent pneumococcal conjugate vaccines in Canada. BMC Infect. Dis. 2012;12:101.

145. Gouveia M, Fiorentino F, Jesus G, Costa J, Borges M. Cost-effectiveness of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children in Portugal. Pediatr. Infect. Dis. J. 2017;36:782–7.

146. Gomez JA, Tirado JC, Navarro Rojas AA, Castrejon Alba MM, Topachevskyi O. Cost-effectiveness and cost utility analysis of three pneumococcal conjugate vaccines in children of Peru. BMC Public Health. 2013;13:1025.

147. Health B, Knowledge C. Effects and costs of pneumococcal conjugate vaccination of Belgian children. 2006;33.

148. Kieninger MP, Caballero EG, Sosa AA, Amarilla CT, J??uregui B, Janusz CB, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccine introduction in Paraguay. Vaccine. 2015;33:A143–53.

149. Klok RM, Lindkvist RM, Ekelund M, Farkouh RA, Strutton DR. Cost-Effectiveness of a 10-Versus 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Denmark and Sweden. Clin. Ther. Elsevier Inc.; 2013;35:119–34.

150. Komakhidze T, Hoestlandt C, Dolakidze T, Shakhnazarova M, Chlikadze R, Kopaleishvili N, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Georgia. Vaccine. Elsevier Ltd; 2015;33:A219–26.

151. Kuchenbecker U, Chase D, Reichert A, Schiffner-Rohe J, Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany. PLoS One. 2018;13:e0197905.

152. Kuhlmann A, von der Schulenburg JMG. Modeling the cost-effectiveness of infant vaccination with pneumococcal conjugate vaccines in Germany. Eur. J. Heal. Econ. Springer Berlin Heidelberg; 2016;1–20.

153. Kupek E, Viertel I. Postintroduction Study of Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccine PCV10 from Public Sector Payer's Perspective in the State of Santa Catarina, Brazil. Value Heal. Reg. Issues. Elsevier Inc.; 2018;17:109–14.

154. Lara C, Graeve D De, Franco F. Cost-Effectiveness Analysis of Pneumococcal and In fl uenza Vaccines Administered to Children Less Than 5 Years of Age in a Low-Income District of Bogota , Colombia. Value Heal. Reg. Issues. Elsevier Inc.; 2018;17:21–31.

155. Mangen MJJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, Van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. Eur. Respir. J. 2015;46:1407–16.

156. Marbaix S, Peetermans WE, Verhaegen J, Annemans L, Sato R, Mignon A, et al. Cost-effectiveness of PCV13 vaccination in Belgian adults aged 65-84 years at elevated risk of pneumococcal infection. PLoS One. 2018;13:e0199427.

157. Martí SG, Colantonio L, Bardach A, Galante J, Lopez A, Caporale J, et al. A cost-effectiveness analysis of a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in children in six Latin American countries. 2013;

158. Maurer KA, Chen HF, Wagner AL, Hegde ST, Patel T, Boulton ML, et al. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for infants in China. Vaccine. Elsevier Ltd; 2016;34:6343–9.

159. Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. Vaccine. 2004;22:4203–14.

160. Mezones-Holguin E, Canelo-Aybar C, Clark AD, Janusz CB, Jaúregui B, Escobedo-Palza S, et al. Cost-effectiveness analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Peru. Vaccine. Elsevier Ltd; 2015;33:A154–66.

161. Mo X, Gai Tobe R, Liu X, Mori R. Cost-effectiveness and Health Benefits of Pediatric 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine, 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and Forecasting 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in China. Pediatr. Infect. Dis. J. 2016;35:e353–61.

162. Newall AT, Reyes JF, McIntyre P, Menzies R, Beutels P, Wood JG. Retrospective economic evaluation of childhood 7-valent pneumococcal conjugate vaccination in Australia: Uncertain herd impact on pneumonia critical. Vaccine. Elsevier Ltd; 2016;34:320–7.

163. Ordonez Molina JE, Orozco Giraldo JJ. Cost-effectiveness analysis of the available pneumococcal conjugated vaccines for children in colombia. Value Heal. 2013;16:A93.

164. Porchia BR, Bonanni P, Bechini A, Bonaccorsi G, Boccalini S. Evaluating the costs and benefits of pneumococcal vaccination in adults. Expert Rev. Vaccines. Taylor & Francis; 2016;00:1–15.

165. Rozenbaum MH, Sanders E a M, van Hoek AJ, Jansen AGSC, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, et al. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. BMJ. 2010;340:c2509.

166. Shiragami M, Mizukami A, Leeuwenkamp O, Mrkvan T, Delgleize E, Kurono Y, et al. Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children. Infect. Dis. Ther. 2015;4:93–112.

167. Sibak M, Moussa I, El-Tantawy N, Badr S, Chaudhri I, Allam E, et al. Cost-effectiveness analysis of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13) in the Egyptian national immunization program, 2013. Vaccine. Elsevier Ltd; 2015;33:A182–91.

168. Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. Jama. 2012;307:804–12.

169. Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. J. Infect. Elsevier Ltd; 2012;64:54–67.

170. Thorrington D, Van Rossum L, Knol M, De Melker H, Rü Mke H, Hak E, et al. Impact and cost-effectiveness of different vaccination strategies to reduce the burden of pneumococcal disease among elderly in the Netherlands. PLoS One. 2018;13:e0192640.

171. Vučina VV, Filipović SK, Kožnjak N, Stamenić V, Clark AD, Mounaud B, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Croatia. Vaccine. 2015;33:A209–18.

172. Weycker D, Sato R, Strutton D, Edelsberg J, Atwood M, Jackson LA. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥50years. Vaccine. Elsevier Ltd; 2012;30:5437–44.

173. Beutels P, Thiry N, Van Damme P. Convincing or confusing?. Economic evaluations of childhood pneumococcal conjugate vaccination-a review (2002-2006). Vaccine. 2007;25:1355–67.

174. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. Hum. Vaccin. Immunother. 2015;11:818–25.

175. Vemer P, Postma MJ. A few years later: Update of the cost-effectiveness of infant pneumococcal vaccination in Dutch children. Hum. Vaccines Immunother. 2014;10:1841–9.

176. Knerer G, Ismaila A, Pearce D. Health and economic impact of PHiD-CV in Canada and the UK: a Markov modelling exercise. J. Med. Econ. 2012;15:61–76.

177. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MPE, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. Vaccine. Elsevier Ltd; 2012;30:6802–8.

178. Patterson S, Webber C, Patton M, Drews W, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. A post hoc assessment of duration of protection in CAPiTA (Community Acquired Pneumonia immunization Trial in Adults). Trials Vaccinol. 2016;5:92–6.

179. Jan Van Hoek A, Miller E. Cost-Effectiveness of Vaccinating Immunocompetent 65 Year Olds with the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in England. PLoS One. 2016;

180. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of immunisation programme of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and the inclusion of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the list for single-dose subsidy to the elderly in Japan. PLoS One. 2015;10:1–16.

181. Willem L, Blommaert A, Hanquet G, Thiry N, Bilcke J, Theeten H, et al. Economic evaluation of pneumococcal vaccines for adults aged over 50 years in Belgium. Hum. Vaccin. Immunother. 2018;14:1218–1229.

182. Santé publique France [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/

183. Batah J, Varon E. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d'activité 2017. Epidémiologie 2016. 2017.

184. Levy C, Varon E, Picard C, Béchet S, Martinot A, Bonacorsi S, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. Pediatr. Infect. Dis. J. 2014;33:1216–21.

185. Cohen R, Varon E, Béchet S, Bonacorsi S, Levy C. Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. Vaccine. 2016;34:4850–6.

186. Hénaff F, Levy C, Cohen R, Picard C, Varon E, Gras Le Guen C, et al. Risk factors in children

older than 5 years with pneumococcal meningitis: data from a national network. Pediatr. Infect. Dis. J. 2017;36.

187. Santé publique France. INFECTIONS INVASIVES D'ORIGINE BACTÉRIENNE - RÉSEAU EPIBAC. Méthodes de la surveillance. [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Methodes-de-la-surveillance

188. Santé publique France. Bulletin du réseau de surveillance des infections invasives bactériennes n°6. Novembre 2017 [Internet]. [cited 2018 Aug 30]. Available from: http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes

189. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. Rev. Epidemiol. Sante Publique. 2017;65:S149–67.

190. Valleron A-J, Bouvet E, Garnerin P, Menares J, Heard I, Letrait S, et al. A Computer Network for the Surveillance of Communicable Diseases: The French Experiment. Am. J. Public Health. 1986;76:1289–92.

191. Réseau Sentinelles. Bilan annuel 2017. 2017.

192. Prise en charge des meningites bacteriennes aigues communautaires (a l'exclusion du nouveau-né). Texte court. Médicine Mal. Infect. 2009.

193. Kyaw M, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, et al. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae. N. Engl. J. Med. 2006;354:1455–63.

194. Sobanjo-ter Meulen A, Vesikari T, Malacaman EA, Shapiro SA, Dallas MJ, Hoover PA, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers previously vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatr. Infect. Dis. J. 2015;34:186–94.

195. Skinner JM, Indrawati L, Cannon J, Blue J, Winters M, Macnair J, et al. Pre-clinical evaluation

of a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15-CRM197) in an infant-rhesus monkey immunogenicity model. Vaccine. 2011;29:8870–6.

196. Caro-Aguilar I, Indrawati L, Kaufhold RM, Gaunt C, Zhang Y, Nawrocki DK, et al. Immunogenicity differences of a 15-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (PCV15) based on vaccine dose, route of immunization and mouse strain. Vaccine. Elsevier Ltd; 2017;35:865–72.

197. Ginsburg AS, Alderson MR. New conjugate vaccines for the prevention of pneumococcal disease in developing countries. Drugs of today. 2011;47:207–14.

198. Ermlich SJ, Andrews CP, Folkerth S, Rupp R, Greenberg D, McFetridge RD, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults ≥50 years of age. Vaccine. Elsevier; 2018;

199. Box GE, Jenkins GM. Time Series Analysis: Forecasting and Control. Holden-Day, San Francisco; 1976.

200. Lapointe C. Séries Chronologiques en Santé Publique, Initiation à la modélisation ARIMA. 1988.

201. Holt CC. Forecasting seasonals and trends by exponentially weighted moving averages. Int. J. Forecast. 2004;20:5–10.

202. Winters PR. Forecasting Sales by Exponentially Weighted Moving Averages. Manage. Sci. 1960;6:324–42.

203. Box GEP, Tiao ; G C. Intervention Analysis with Applications to Economic and Environmental Problems. J. Am. Stat. Assoc. 1975.

204. Poirier E, Watier L, Espie E, Weill FW, de Valk H, D J-c De S E Nc L O S AN. Evaluation of the impact on human salmonellosis of control measures targeted to Salmonella Enteritidis and Typhimurium in poultry breeding using time-series analysis and intervention models in France.

205. Ljung GM, Box, George EP. On a Messure of Lack of Fit in Time Series Models. Biometrika. 1978;65:297–303.

206. Shapiro SS, Wilk ; M B. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). Biometrika. 1965.

207. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Dorléans F, Janoir C, Gutmann L, et al. Impact of the

pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. Vaccine. 2015;33:359–66.

208. Chapoutot a G, Dessein R, Guilluy O, Lagrée M, Wallet F, Varon E, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. Epidemiol. Infect. 2015;1–5.

209. Hsu HE, Shutt K a, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N. Engl. J. Med. 2009;360:244–56.

210. Bernier A, Delarocque-Astagneau E, Ligier C, Vibet M-A, Guillemot D, Watier L. Outpatient antibiotic use in France between 2000 and 2010: after the nationwide campaign, it is time to focus on the elderly. Antimicrob. Agents Chemother. 2014;58:71–7.

211. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, Lin PL, Romero JR, Tan TQ, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. Clin. Infect. Dis. 2015;61:767–75.

212. Godot C, Levy C, Varon E, Picard C, Madhi F, Cohen R. Pneumococcal meningitis vaccine breakthroughs and failures after routine 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in children in France. Pediatr. Infect. Dis. J. 2015;34:e260–3.

213. Bryant K a, Block SL, Baker S a, Gruber WC, Scott D a. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2010;125:866–75.

214. Grall N, Hurmic O, Al Nakib M, Longo M, Poyart C, Ploy M-C, et al. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae in France before introduction of the PCV-13 vaccine. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011;30:1511–9.

215. Levy C, Varon E, Picard C, Béchet S, Martinot A, Bonacorsi S, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in france. Pediatr. Infect. Dis. J. 2014;33:1216–21.

216. Varon E, Cohen R, Béchet S, Doit C, Levy C. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. Vaccine. Elsevier Ltd; 2015;33:6178–85.

217. Chiba N, Morozumi M, Sunaoshi K, Takahashi S, Takano M, Komori T, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiol. Infect. 2010;138:61–8.

218. Rakov A V, Ubukata K, Robinson DA. Population structure of hyperinvasive serotype 12F, clonal complex 218 Streptococcus pneumoniae revealed by multilocus boxB sequence typing. Infect. Genet. Evol. 2011;11:1929–39.

219. Schillberg E, Isaac M, Deng X, Peirano G, Wylie JL, Van Caeseele P, et al. Outbreak of invasive Streptococcus pneumoniae serotype 12F among a marginalized inner-city population in Winnipeg, Canada, 2009-2011. Clin. Infect. Dis. 2014;59:651–7.

220. Antonio M, Dada-Adegbola H, Biney E, Awine T, O'Callaghan J, Pfluger V, et al. Molecular epidemiology of pneumococci obtained from Gambian children aged 2–29 months with invasive pneumococcal disease during a trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine. BMC Infect. Dis. 2008;8:81.

221. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt H-J. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. BMC Infect. Dis. BMC Infectious Diseases; 2015;15:419.

222. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to Streptococcus pneumoniae serotypes 6C and 7A. Vaccine. 2011;29:7207–11.

223. Janoir C, Cohen R, Levy C, Bingen E, Lepoutre A, Gutmann L, et al. Clonal expansion of the macrolide resistant ST386 within pneumococcal serotype 6C in France. PLoS One. 2014;9:e90935.

224. Raymond J, Thomas I Le, Moulin F, Commeau A, Gendrel D, Berche P. Sequential Colonization by Streptococcus pneumoniae of Healthy Children Living in an Orphanage. J. Infect. Dis. 2000;181:1983–8.

225. Cartwright K. Pneumococcal disease in western Europe: burden of disease, antibiotic resistance and management. Eur. J. Pediatr. 2002;161:188–95.

226. Hausdorff WP, Black S. What is the heterogeneity in the impact seen with pneumococcal conjugate vaccines telling us? Vaccine. 2017;35:3797–800.

227. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob. Heal. 2016;5:51–9.

228. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O 'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. Vaccine. 2013;32:133–45.

229. Takala AK, Jero J, Kela E, Rönnberg P-R, Koskenniemi E, Eskola J. Risk Factors for Primary Invasive Pneumococcal Disease Among Children in Finland.

230. Lunn D, Jackso C, Best N, Thomas A, Spiegelhalter D. The BUGS Book: A Practical Introduction to Bayesian Analysis. Press C, editor. 2012.

231. Thomas A, Spiegelhalter D, Gilks W. BUGS: A program to perform Bayesian inference using Gibbs sampling. In: The Clarendon Press, Oxford University Press, New York, NY U, editor. Bayesian Stat. 4. 1992. p. 837–842.

232. Austin PC, Stryhn H, Leckie G, Merlo J. Measures of clustering and heterogeneity in multilevel Poisson regression analyses of rates/count data. Stat. Med. 2018;37:572–89.

233. Alari A, Chaussade H, Domenech de Cellès M, Le Fouler L, Varon E, Opatowski L, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. BMC Med. BMC Medicine; 2016;14:211.

234. de Cellès MD, Pons-Salort M, Varon E, Vibet M-A, Ligier C, Letort V, et al. Interaction of vaccination and reduction of antibiotic use drives unexpected increase of pneumococcal meningitis. Sci. Rep. Nature Publishing Group; 2015;5:11293.

235. Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2009;106:3243–8.

236. Guthmann JP, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D. Mesure de la couverture vaccinale en France: sources et données actuelles. Inst. Veill. Sanit. 2012;

237. Amar É, Borderies F. Les services de PMI: plus de 5000 sites de consultations en 2012. Études et Résultats (DREES). 2015.

238. Naucler P, Galanis I, Morfeldt E, Darenberg J, Örtqvist Å, Henriques-Normark B. Clinical Infectious Diseases Comparison of the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine 10 or Pneumococcal Conjugate Vaccine 13 on Invasive Pneumococcal Disease in Equivalent Populations.

239. Jan van Hoek A, Hong Choi Y, Trotter C, Miller E, Jit M. The cost-effectiveness of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for infants in England. Vaccine. 2012;30:7205–13.

240. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Rodriguez-Blanco T, Gomez-Bertomeu F, Figuerola-Massana E, Raga-Luria X, et al. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Against Community-Acquired Pneumonia in the General Population Aged ≥60 Years: 3

Years of Follow-up in the CAPAMIS Study. 2014;

241. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, van Werkhoven CH, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015;12372:1114–25.

242. Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Beutels P, McIntyre P, Menzies R, et al. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in older Australians. Vaccine. 2017;35:4307–14.

243. Jiang Y, Gauthier A, Keeping S, Carroll S. Cost–effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK. Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. Taylor & Francis; 2014;14:913–27.

244. Weisfelt M, de Gans J, van der Ende A, van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in alcoholic patients. PLoS One. 2010;5:e9102.

245. Haut Conseil de Santé Publique. Recommandations vaccinales contre les infections invasives à pneumocoque pour les adultes Recommandations vaccinales contre les infections invasives à pneumocoque pour les adultes. 2017.

246. Bernouilli D. Essai d'une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole et des avantages de l'inoculation pour la prévenir. Mémoire Mathématiques Phys. l'Academie R. des Sci. 1760;1–45.

247. VALLERON AJ. Les rôles de la modélisation en épidémiologie. TT - Roles of mathematical modelling in epidemiology. COMPTES RENDUS L'ACADEMIE DES Sci. Ser. 3, Sci. LA VIE. 2000;323:429–33.

248. VYnnycky E, White R. An introduction to Infectious Disease Modelling. Oxford University Press; 2010.

249. De Boeck. Modélisation mathématique en épidémiologie. Biologie. 2010.

250. Diekmann O, Heesterbeek J. Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis, and Interpretation. Wiley, Hoboken.; 2000.

251. Anderson R, May R. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford, editor. University of Oxford Press; 1991.

252. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy ofmodel structures for economic evaluation of health technologies. Health Econ. 2006;15:1295–310.

253. Melegaro A, Choi YH, George R, Edmunds WJ, Miller E, Gay NJ. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. BMC Infect. Dis. 2010;10.

254. Beutels P, Blommaert A, Willem L. Etude médico-économique de vaccins : Vaccination antipneumococcique des adultes. 2017.

255. Galanis I, Lindstrand A, Darenberg J, Browall S, Nannapaneni P, Sjöström K, et al. Effects of PCV7 and PCV13 on invasive pneumococcal disease and carriage in Stockholm, Sweden. Eur Respir J. 2016;47:1208–18.

256. Deux vaccins complémentaires et un seul schéma vac... - MesVaccins.net [Internet]. [cited 2018 Sep 16]. Available from: https://www.mesvaccins.net/web/news/10661-deux-vaccins-complementaires-et-un-seul-schema-vaccinal-pour-mieux-lutter-contre-les-infections-a-pneumocoque-des-adultes-a-risque

257. Flasche S, Le Polain De Waroux O, O'brien KL, Edmunds WJ. The Serotype Distribution among Healthy Carriers before Vaccination Is Essential for Predicting the Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccine on Invasive Disease. Comput Biol. 2015;11:1004173.

258. Chidiac C, Laurichesse H, Illes H-G, Gaillat J, Bonnin P, Ricard J-D, et al. Coût des pneumonies communautaires à pneumocoque hospitalisées en France. Résultats intermédiaires de l'étude prospective PNEUMOCOST. Rev. Epidemiol. Sante Publique. Elsevier Masson SAS; 2016;64:S276–7.

259. Bin-Chia Wu D, Chang C-J, Huang Y-C, Wen Y-W, Wu C-L, Shen-Jang Fann C. Cost-Effectiveness Analysis of Pneumococcal Conjugate Vaccine in Taiwan: A Transmission Dynamic Modeling Approach. JVAL. 2012;15:S15–9.

260. INSEE. Bilan démographique 2016 - Insee Première - 1630 [Internet]. [cited 2018 Aug 16]. Available from: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554860

261. De Cellès MD, Opatowski L, Salomon J, Varon E, Carbon C, Boëlle PY, et al. Intrinsic epidemicity of Streptococcus pneumoniae depends on strain serotype and antibiotic susceptibility pattern. Antimicrob. Agents Chemother. 2011;55:5255–61.

262. Ouldali N, Levy C, Varon E, Bonacorsi S, Béchet S, Cohen R, et al. Incidence of paediatric

pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. Lancet Infect. Dis. 2018;3099.

université PARIS-SACLAY
ÉCOLE DOCTORALE
Santé Publique

Titre : Variations temporelles et géographiques des méningites à pneumocoque et effet du vaccin conjugue en France

Mots clés : méningites à pneumocoque, vaccin conjugué, séries temporelles, variabilité géographique, inférence bayésienne, modèles dynamiques.

Résumé : *Streptococcus pneumoniae* est une bactérie cocci gram positif commensale de la flore oropharyngée qui colonise le rhinopharynx de l'Homme et dont près de 100 sérotypes sont connus. Les nourrissons et les jeunes enfants représentent son réservoir principal. Le pneumocoque peut être à l'origine d'infections graves, telles que la méningite, les bactériémies et la pneumonie, et moins graves mais plus courantes comme la sinusite et l'otite moyenne aiguë. Deux vaccins anti-pneumococciques conjugués ont été introduits en France : le PCV7 (couvrant contre 7 sérotypes) en 2003 et le PCV13 (couvrant contre 6 sérotypes supplémentaires) en 2010. L'objectif général de ce travail de thèse est d'évaluer l'impact des politiques vaccinales sur les infections invasives à pneumocoque en France, en s'intéressant principalement aux évolutions temporelles et géographiques des plus graves : les méningites à pneumocoque (MP). Un premier travail a étudié les dynamiques temporelles des MP sur la période 2001–2014 afin d'identifier l'impact de l'introduction des vaccins conjugués. Des techniques statistiques de modélisations adaptées aux séries temporelles ont été utilisées. Les résultats de ce travail retrouvent des effets rapportés dans la littérature : une réduction des MP à sérotypes vaccinaux mais aussi une augmentation des MP dues aux sérotypes non inclus dans le vaccin (phénomène de « remplacement sérotypique »).Par conséquent, le premier bénéfice, à l'échelle de la population générale, de l'introduction de cette vaccination a été observé seulement onze ans après l'introduction du PCV7, et principalement suite à l'introduction du PCV13 en 2010, avec une diminution de 25% du nombre de MP en 2014. La composante géographique a ensuite été prise en compte afin d'étudier le rôle de la de couverture vaccinale dans la variabilité des MP annuelles entre les départements sur la période 2001-2016. Les résultats confirment l'efficacité des deux formulations du vaccin sur les MP dues aux sérotypes vaccinaux et suggèrent une certaine homogénéité de cet effet entre les différents départements. Inversement, le remplacement sérotypique a été confirmé mais uniquement suite à l'introduction de la première formulation du vaccin et ces effets présentent une répartition géographique hétérogène et variable. La variabilité de la couverture vaccinale entre les départements n'explique pas celle observée dans le nombre de MP, ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs tel que la densité géographique. Enfin, une modélisation dynamique, permettant de prendre en compte des aspects fondamentaux des dynamiques de transmission et d'infection du pneumocoque non intégrés dans les méthodes de modélisation statique, a été proposée afin de prédire l'impact de différentes stratégies de vaccination pour les adultes de 65 ans et plus et ainsi évaluer leur rapport coût-utilité.

Title: Temporal and geographic variation of pneumococcal meningitis and effect of conjugate vaccine in France

Keywords: pneumococcal meningitis, conjugate vaccine, time series, geographic variation, Bayesian inference, dynamic models.

Abstract: Streptococcus pneumoniae is a Gram-positive commensal bacterium of the oropharyngeal flora usually colonizing human's rhino pharynx, of which almost 100 serotypes are known. Infants and young children constitute its main reservoir. Pneumococcus may cause serious infections, such as meningitis, bacteremia and pneumonia, or less serious but more common such as sinusitis and acute otitis media (AOM). Two conjugate pneumococcal vaccines have been introduced in France: PCV7 (covering 7 serotypes) in 2003 and PCV13 (covering 6 additional serotypes) in 2010. The overall objective of this thesis is to assess the impact of vaccination policy on invasive pneumococcal diseases in France, by focusing on temporal and geographical trends of the most serious of them: pneumococcal meningitis (PM). An initial study of PMs temporal dynamics over the 2001-2014 period assessed the impact of conjugate vaccines' introduction. Statistical modeling techniques were used for time series analysis. The results confirm the effects found in literature: a reduction of vaccine serotypes PMs but at the same time an increase of PMs, due to non-vaccine serotypes (effect of "serotype replacement"). Therefore, the first benefit of vaccine introduction at population scale has been observed no less than 11 years after PCV7 introduction, and then principally after PCV13 was introduced in 2010, with a 25% decrease in PMs in 2014. The geographic component was then implemented to analyze the role of vaccine coverage in annual PM variability between geographic units over the 2001-2016 period. Results confirm the effectiveness of both vaccine compositions on vaccine serotypes PMs and suggest homogeneity of this effect among geographic units. Conversely the serotype replacement has been confirmed only after the first vaccine composition was introduced and presents a variable and heterogeneous geographical repartition. Variability in vaccine coverage among geographic units doesn't explain the differences in PMs, which could suggest the role of others factors such as demographic density. Finally, a dynamic modeling capable of taking into consideration fundamental aspects of pneumococcus transmission and infection mechanisms not integrated in static modeling has been proposed in order to predict the impacts of different vaccination strategies for 65+ adults and therefore assess their cost-utility ratios.

Université Paris-Saclay
Espace Technologique / Immeuble Discovery
Route de l'Orme aux Merisiers RD 128 / 91190 Saint-Aubin, France