

## Un germe et sa prévention

# Le pneumocoque



**R. COHEN<sup>1-5</sup>, N. OULDALI<sup>1, 2, 6</sup>,  
E. VARON<sup>5</sup>, C. LEVY<sup>1, 2, 4, 5</sup>**

<sup>1</sup> ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS,

<sup>2</sup> GPIP, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, PARIS,

<sup>3</sup> Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL,

<sup>4</sup> Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, CRÉTEIL,

<sup>5</sup> Clinical Research Center (CRC), Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL,

<sup>6</sup> Unité de recherche ECEVE, UMR INSERM 1123, PARIS.

Le pneumocoque (*fig. 1*) (cocci à Gram positif se présentant sous forme de diplocoque le plus souvent) ou plus précisément les pneumocoques (avec plus de 94 sérotypes différents identifiés) sont des hôtes habituels du rhinopharynx, essentiellement celui de l'enfant [1]. Ces bactéries sont très majoritairement humaines, seuls les grands singes étant aussi capables de porter cette espèce dans leur rhinopharynx. Tous les enfants de moins de 5 ans sont porteurs de pneumocoque à un moment ou l'autre de l'année, et c'est à partir du rhinopharynx que cette bactérie

va se transmettre par voie aérienne d'un individu à l'autre et provoquer éventuellement des maladies chez le sujet colonisé en envahissant les tissus ou le sang (*fig. 2*) [1].

Le pneumocoque est la première cause d'infection bactérienne chez l'homme et représente une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde, notamment dans les pays en voie de

développement [2, 3]. Les jeunes enfants de moins de 3 ans, les sujets âgés de plus de 65 ans et les sujets à risque (asplénie, immunodéficiences diverses) constituent les groupes dans lesquels l'incidence de la maladie est la plus élevée : plus de 10 fois supérieure à celle observée dans les autres groupes d'âge chez les sujets sains (*fig. 3 et tableau I*).

### Histoire du pneumocoque [4]

Le pneumocoque a été observé pour la première fois en microscopie dans un tissu pulmonaire infecté (d'où le nom de la bactérie) en 1875 par Klebs, puis par Eberth et Koch en 1880 et 1881. Mais c'est Pasteur et Sternberg qui l'ont isolé pour la première fois en 1881. Dès sa découverte, la dualité de cette bactérie, à la fois hôte normal du microbiote respiratoire et impliquée dans des infections graves et potentiellement mortelles, a été suggérée.



Fig. 1 : Le pneumocoque (source : CDC).

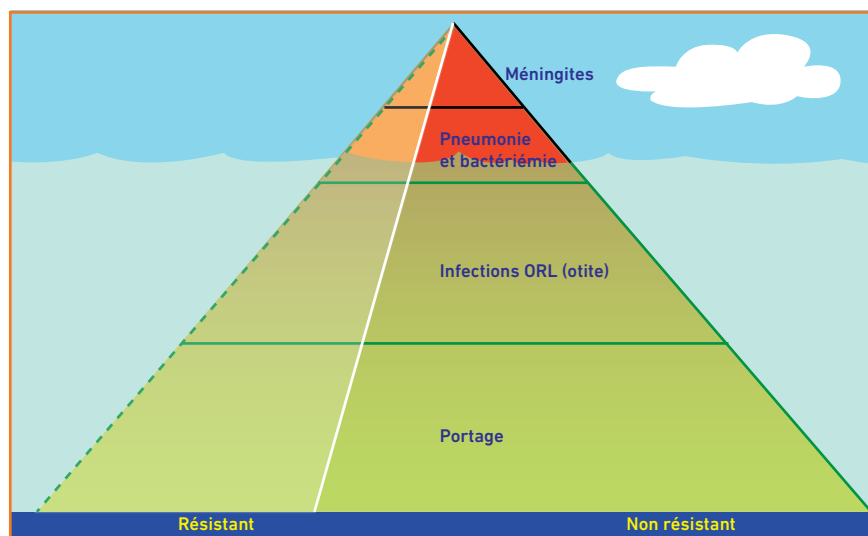


Fig. 2 : Iceberg des infections à pneumocoque chez l'enfant.

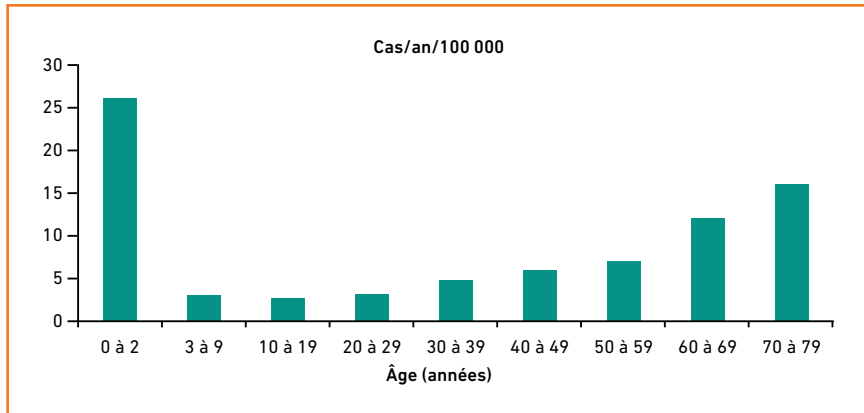


Fig. 3: Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge.

<p><b>Patients immunodéprimés (concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés et patients atteints de syndrome néphrotique)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures)</li> <li>- Atteints de déficits immunitaires héréditaires</li> <li>- Infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique</li> <li>- Sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne</li> <li>- Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide</li> <li>- Greffés de cellules souches hématopoïétiques</li> <li>- Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique</li> <li>- Atteints de syndrome néphrotique</li> </ul>
<p><b>Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque</li> <li>- Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème</li> <li>- Asthme sévère sous traitement continu</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non</li> <li>- Diabète non équilibré par le simple régime</li> <li>- Patients présentant une brèche ostéoméningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire</li> </ul>

Tableau I: Patients à risque élevé d'IIP.

Le pneumocoque est le prototype de bactérie extracellulaire encapsulée capable de résister à la phagocytose en l'absence d'anticorps spécifiques dirigés contre la capsule polysaccharidique. Or, il existe de très nombreuses capsules différentes (permettant de distinguer plus de 94 sérotypes différents).

Le sérotype 1 a été isolé pour la première fois dans une hémoculture d'un adulte présentant une pneumonie. C'est en 1929 qu'Avery et Goebel ont montré que cette capsule polysaccharidique était immunogène à condition qu'elle soit fixée à une protéine, découverte clé pour la mise au point des futurs vaccins.

## Épidémiologie des infections pneumococciques

Le spectre des maladies pneumococciques s'étend des infections invasives (IIP), parfois mortelles, à des maladies moins sévères mais plus fréquentes [1, 3-5]. Les infections invasives comportent les méningites, les pneumonies bactériémiques et les empyèmes, les septicémies sans point d'appel clinique, mais aussi des ostéoarthrites, péritonites, cellulites... Les maladies moins sévères (parfois appelées infections muqueuses) mais plus fréquentes sont les pneumonies sans isolement de bactéries dans un milieu stérile, les otites moyennes aiguës, les sinusites, les conjonctivites, mais aussi des infections respiratoires non spécifiques.

Dans tous les pays, l'incidence des infections pneumococciques est particulièrement élevée chez les jeunes enfants avant l'âge de 3 ans et après l'âge de 70 ans. Tous les individus sont susceptibles de faire des infections pneumococciques mais, dans certains groupes de population, ce risque est plus important : drépanocytaires, aspléniques, brèche méningée, implant cochléaire, immunodéprimés... La liste des patients dits à haut risque d'infections pneumococciques est longue.

Tous les sérotypes de pneumocoque n'ont pas la même capacité à coloniser le rhinopharynx ou à provoquer des infections :

- certains sérotypes sont retrouvés fréquemment en portage et en pathologie ;
- d'autres beaucoup plus souvent en portage qu'en pathologie ;
- d'autres enfin sont peu retrouvés en portage (car leur durée de portage est très courte) mais sont souvent impliqués dans les infections et évoluent plutôt sur un mode épidémique.

Ceci est la conséquence du pouvoir pathogène variable (*disease potential* en anglais) des différents sérotypes et, au sein même des sérotypes, des différents

## Un germe et sa prévention

clones identifiés par des techniques de biologie moléculaire [6].

Le profil des infections pneumococques peut varier en fonction du sérotype impliqué : certains comme le sérotype 1 donnent préférentiellement des pneumonies, d'autres plus fréquemment des bactériémies ou des méningites [7]. Enfin, les sujets présentant des pathologies sous-jacentes peuvent s'infecter avec n'importe quels sérotypes, même les moins pathogènes [8]. Cependant, il est important de souligner qu'**aucun pneumocoque ne peut être considéré comme non pathogène** et tous peuvent induire une maladie, en particulier chez les sujets ayant une pathologie sous-jacente.

### Les vaccins non conjugués

Des vaccins contre le pneumocoque existent depuis plus de 50 ans. Ils sont composés de polysaccharides, constituants principaux de la capsule des pneumocoques, elle-même spécifique de chaque sérotype. Ces premiers vaccins, uniquement polysaccharidiques, s'ils ont une certaine efficacité contre les infections invasives de l'adulte et du grand enfant, ne sont pas immunogènes chez l'enfant de moins de 2 ans et n'ont pas d'efficacité sur les infections non invasives ou le portage rhinopharyngé.

Un vaccin 14-valent, contenant 50 µg de polysaccharide capsulaire, a été homologué en 1977 et, en 1983, il a été remplacé par un vaccin 23-valent contenant 25 µg de polysaccharide des sérotypes suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F.

Par ailleurs, aucun effet rappel n'est observé lors des infections successives, voire une hypo-réactivité pour certains sérotypes. Néanmoins, du fait de leur couverture sérotypique plus large, ces vaccins sont recommandés chez les sujets à risque, à partir de l'âge de 2 ans,

## LE SAVIEZ-VOUS ?

**Les premiers essais vaccinaux contre le pneumocoque datent de 1914 et avaient été conduits par Sir Almroth E. Wright auprès d'ouvriers miniers d'Afrique du Sud. Il avait utilisé un vaccin préparé à partir de bactéries entières tuées par la chaleur, afin de réduire les pneumonies à pneumocoque très fréquentes au sein de cette population. Il aura cependant fallu attendre près de 70 ans pour qu'en 1977, un premier vaccin polysaccharidique soit introduit aux États-Unis puis en Europe, ancêtre de l'actuel vaccin antipneumococcique 23-valent non conjugué.**

THE LANCET, JANUARY 3, 1914.

Observations  
ON  
PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST  
PNEUMOCOCCUS INFECTIONS,  
AND ON THE RESULTS WHICH HAVE BEEN  
ACHIEVED BY IT.<sup>1</sup>  
BY SIR ALMROTH E. WRIGHT, M.D., F.R.S.,  
IN CONJUNCTION WITH  
W. PARRY MORGAN, M.B. CANTAB., L. COLEBROOK,  
M.B. LOND., AND R. W. DODGSON, M.D. LOND.

GENTLEMEN,—I have the honour herewith to lay before you the second, and concluding, part of my Report on the Causation, Prophylaxis, and Treatment of the Pneumonia which affects the Native Labourers, and in particular the Tropical Native Labourers, in the Rand Mines.

In the introduction to Part I. the broad principles which must guide us when confronting bacterial disease were elucidated. It was explained that whether the object we have in view is prophylaxis or cure—that is, whether, as in prophylactic inocu-

TABLE I.—Data of Blood Cultures and Lung Puncture Cultures undertaken upon Cases of Pneumonia in Tropical Natives treated in the Hospital of the Witwatersrand Native Labour Association.<sup>2</sup>

Nature of the bacteriological observation.	Number of cases examined.	Number of cases in which the pneumococcus was found.	Number of cases in which the cultures remained sterile.	Number of cases in which a microbe other than the pneumococcus was found.
Blood cultures (1 to 20 c.c. of blood).	390	99*	277†	4‡
Lung puncture cultures.	53	34§	18	1‡

\* Of these, 56 (i.e., 56 per cent.) succumbed. † Of these, 76 (i.e., 27.5 per cent.) succumbed. ‡ The micro-organism which grew was in each case one of the coll group. § Of these, 10 succumbed. || Of these, 6 succumbed.

deducible from the experience won in connexion with immunisation against other bacterial infections.

SECTION I.—Preparation of Pneumococcus Vaccines.  
We experimented somewhat extensively with a view to selecting for use a medium which would give a very copious culture of

en schéma séquentiel avec les vaccins conjugués (cf. schéma vaccinal).

### Les vaccins conjugués

#### 1. La conjugaison

Des vaccins conjugués dans lesquels les polysaccharides sont couplés à des protéines pour les rendre plus immunogènes et devenir ainsi efficaces chez le nourrisson ont été mis au point à la fin des années 1990.

#### 2. Efficacité contre les infections invasives [5-11]

En 2000, un vaccin antipneumococcique (PCV) contenant 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) a été introduit aux

États-Unis, ces sérotypes étant impliqués dans plus de 85 % des IIP de l'enfant dans ce pays. Malheureusement, ce vaccin était peu adapté aux sérotypes des pays en voie de développement. En effet, si son introduction dans les pays industrialisés a entraîné une réduction spectaculaire de tous les types d'infections pneumococciques grâce à la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux (VT), on a pu observer une incidence croissante des infections dues à des sérotypes non vaccinaux (NVT), phénomène appelé "remplacement sérotypique". Cet état de fait a soulevé des questions légitimes quant à l'efficacité à long terme de ces vaccins.

Les PCVs de deuxième génération (PCV10 et PCV13) ont élargi le nombre de valences afin d'inclure les sérotypes devenus les plus fréquents retrouvés dans la majorité

des pays du monde, y compris ceux en voie de développement. Le PCV10 comporte, en plus du PCV7, les sérotypes 1, 5 et 7F. Le PCV13 comporte, en plus du 10-valent, les sérotypes 3, 6A et 19A. En France, le remplacement du PCV7 par le PCV13 en 2010 a amélioré la protection en réduisant de plus de 30 % le nombre de nouveaux cas de septicémies et de méningites à pneumocoque chez l'enfant entre 2008-2009 et 2014. Globalement, les sérotypes contenus dans ces vaccins étaient plus pathogènes que les sérotypes non vaccinaux. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'ils avaient été choisis. Après le remplacement du PCV7 par le PCV10 ou le PCV13, on a pu observer une diminution supplémentaire de l'incidence des infections à pneumocoque. D'une façon générale, l'efficacité sur le terrain des PCVs (dans tous les pays où la couverture vaccinale est bonne) est quasiment de 100 % pour les sérotypes contenus dans les PCVs, sauf pour le sérotype 3.

Les différences observées d'un pays à l'autre sur l'incidence des différentes infections pneumococciques dépendent en grande partie de l'ampleur et du type du remplacement sérotypique, mais aussi de la distribution sérotypique avant même l'introduction de ces vaccins. En effet, l'augmentation de certains sérotypes non vaccinaux (notamment 12F et 24F en France) a érodé en partie l'efficacité de ces vaccins dans certaines pathologies, mais ne remet pas en cause leur intérêt global [12-14]. Ceci a conduit au développement de nouveaux vaccins comportant plus de sérotypes (un vaccin 15-valent et un vaccin 20-valent sont en développement).

### 3. Efficacité sur les pneumonies [5, 14]

Les pneumonies peuvent être dues à de très nombreux agents pathogènes : le pneumocoque, mais aussi de très nombreux virus et bactéries (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Hæmophilus influenzae*...). En pratique clinique, il est très difficile de prouver l'étiologie des pneumonies. Même en réalisant l'ensemble des pré-

lèvements possibles et en utilisant des méthodes de biologie moléculaire, moins de 10 % des pneumonies sont documentées à pneumocoque.

Et pourtant, depuis l'introduction des PCVs de deuxième génération, de très nombreuses études ont confirmé leur efficacité sur l'ensemble des pneumonies : réduction en moyenne de 30 à 40 % (variable entre 18 et 70 % selon les études et les critères diagnostiques utilisés). L'efficacité est d'autant plus grande que les pneumonies sont sévères : pneumonies à hémoculture positive, pleurésies purulentes, pneumonies hospitalisées, pneumonies à protéine C-réactive (> 100 mg/L) ou procalcitonines (> 4 mg/L) élevées.

À ce jour, il ne semble pas que le remplacement sérotypique observé dans les infections invasives dans certains pays ait impacté également l'incidence des pneumonies.

### 4. Efficacité sur les otites [15, 16]

Dans les études précédant l'autorisation de mise sur le marché du PCV7, la réduction du nombre d'otites était modeste (6 à 7 %) et pas toujours significative. Avec l'arrivée des PCVs de seconde génération, l'efficacité sur le terrain

## POINTS FORTS

- Le pneumocoque est la première cause d'infection bactérienne chez l'homme à travers le monde.
- Il est impliqué dans de nombreuses pathologies, allant de l'otite moyenne aiguë à la méningite, en passant par les pneumonies et les sinusites.
- L'introduction depuis les années 2000 de vaccins conjugués a permis de réduire de façon substantielle l'incidence de l'ensemble de ces pathologies à l'échelle mondiale.
- Malgré cela, il est peu probable que cette espèce bactérienne puisse être éradiquée par les vaccins actuels ou des vaccins futurs, et une couverture vaccinale optimale est nécessaire pour éviter la résurgence de certains sérotypes particulièrement invasifs.

est apparue beaucoup plus nettement avec une réduction comprise entre 20 et 40 %. Là encore, l'efficacité est accrue pour les formes les plus compliquées des otites (otites récidivantes, pose d'aérateurs, etc.) alors que, justement, les pneumocoques sont moins souvent isolés dans ces formes cliniques.

L'explication proposée est que les premières otites, les plus précoces, sont le plus souvent liées aux pneumocoques, en particulier aux sérotypes vaccinaux. En créant les lésions initiales, elles font le lit des otites récidivantes. Ainsi, en diminuant la fréquence de ces otites initiales, le PCV a réduit de manière indirecte les formes compliquées d'otites pour lesquelles d'autres pathogènes sont pourtant le plus souvent impliqués.

### 5. Portage du pneumocoque

Les vaccins n'influencent pas, ou modestement, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoque, mais ils ont bouleversé la répartition des sérotypes portés : les enfants ne portent quasiment plus les sérotypes vaccinaux mais des sérotypes non contenus dans les vaccins [17]. Ces nouveaux sérotypes portés sont dans l'ensemble moins pathogènes que ceux qui étaient présents avant

## Un germe et sa prévention

l'arrivée des vaccins, expliquant leur efficacité pour l'ensemble des infections pneumococques.

### 6. Résistance aux antibiotiques

L'introduction des vaccins conjugués a entraîné une baisse importante de la proportion des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux  $\beta$ -lactamines. Malheureusement, et du fait notamment de la consommation excessive d'antibiotiques, une partie des sérotypes non vaccinaux sont devenus également moins sensibles aux antibiotiques, faisant remonter (de façon encore modérée) le niveau de résistance [18].

### 7. Effet de groupe ou effet "troupeau"

Dans de nombreux pays ayant une couverture vaccinale satisfaisante, une baisse significative des infections pneumococques chez les sujets non vaccinés (notamment les adultes de plus de 65 ans) a pu être observée. Cet effet est lié à la diminution du portage des sérotypes vaccinaux chez les jeunes enfants [12].

## Le schéma vaccinal

### 1. Recommandations

Les vaccins antipneumococques conjugués sont recommandés dans l'immense majorité des pays, pour tous les enfants de moins de 2 ans. Dans le cadre du rattrapage, si la vaccination est débütée après 1 an, 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle sont suffisantes.

Le schéma vaccinal de base en France comporte une injection à 2, 4 et 11 mois, au même moment que le vaccin hexavalent.

### 2. Les schémas vaccinaux complémentaires pour les sujets à risque

>>> Pour les enfants nés prématurément, un schéma renforcé est recommandé

avec 3 doses en primovaccination à 2, 3 et 4 mois et un rappel à 11 mois.

>>> Pour les enfants à risque élevé d'IIP (**tableau I**) déjà vaccinés par le vaccin polysaccharidique conjugué au cours de leur première année de vie, le schéma vaccinal doit être complété par un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent au moins 2 mois après le dernier vaccin polysaccharidique conjugué.

En revanche, s'ils n'ont pas reçu de vaccin conjugué au cours de leur première année de vie, on recommandera :

- s'ils sont âgés de 2 à 5 ans : 2 vaccins polysaccharidiques conjugués espacés de 2 mois suivis d'un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent 2 mois plus tard ;
- s'ils sont âgés de plus de 5 ans : 1 vaccin polysaccharidique conjugué suivi d'un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent 2 mois plus tard.

### Les contre-indications vaccinales

Une allergie grave au décours d'une vaccination antérieure constitue une contre-indication.

Comme pour les autres vaccins, l'administration doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination.

### Les effets indésirables du vaccin

Le profil des effets indésirables rapportés est similaire à celui de tous les vaccins inactivés de la petite enfance :

- réactions au site d'injection telles que douleur, rougeur, gonflement : très fréquentes (> 10 cas sur 100 vaccinés), survenant dans les 48 h suivant la vaccination et disparaissant en quelques jours ;
- des effets généraux comme la fièvre,

l'irritabilité, des douleurs musculaires ou articulaires : assez fréquents (> 10 cas sur 100 vaccinés).

Les effets indésirables graves, considérés comme réellement dus au vaccin, sont les réactions allergiques graves exceptionnelles (1 cas sur 450 000 vaccinés).

On se réfèrera aux résumés des caractéristiques des produits (RCP) des vaccins pour une information exhaustive sur les contre-indications et les effets indésirables.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BOGAERT D, DE GROOT R, HERMANS PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 2004;4:144-154.
2. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*, 2017;17:1133-1161.
3. WAHL B, O'BRIEN KL, GREENBAUM A *et al*. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:e744-e757.
4. AUSTRIAN R. *Pneumococcus*: the first one hundred years. *Rev Infect Dis*, 1981;3:183-189.
5. COHEN R, COHEN JF, CHALUMEAU M *et al*. Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries. *Expert Rev Vaccines*, 2017;16:625-640.
6. VARON E, COHEN R, BÉCHET S *et al*. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*, 2015;33:6178-6185.
7. COHEN R, VARON E, BÉCHET S *et al*. Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. *Vaccine*, 2016;34:4850-4856.
8. LEVY C, VARON E, OULDALI N *et al*. Changes of invasive pneumococcal disease spectrum following 13 valent pneumococcal conjugate vaccine

- implementation. *Clin Infect Dis*, 2019 [Epub ahead of print].
9. THORRINGTON D, ANDREWS N, STOWE J *et al.* Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med*, 2018;16:13.
  10. FEIKIN DR, KAGUCIA EW, LOO JD *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.
  11. BALSELLS E, GUILLOT L, NAIR H *et al.* Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017;12:e0177113.
  12. LADHANI SN, COLLINS S, DJENNAD A *et al.* Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:441-451.
  13. OULDALI N, LEVY C, VARON E *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;18:983-991.
  14. OULDALI N, LEVY C, MINODIER P *et al.* Long-term impact of PCV13 implementation on community-acquired pneumonia in children: a time-series analysis of an 8-year prospective multicenter study. *JAMA Pediatrics*, 2019;173:362-370.
  15. DAGAN R, PELTON S, BAKALETZ L *et al.* Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*, 2016;16:480-492.
  16. LEVY C, VARON E, OULDALI N *et al.* Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One*, 2019;14:e0211712.
  17. COHEN R, VARON E, DOIT C *et al.* A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*, 2015;33:5118-5126.
  18. RYBAK A, LEVY C, BONACORSI S *et al.* Antibiotic resistance of potential otopathogens isolated from nasopharyngeal flora of children with acute otitis media before, during and after pneumococcal conjugate vaccines implementation. *Pediatr Infect Dis J*, 2018;37:e72-e78.
- 
- R. Cohen a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants :
- participations à des boards: GSK, MSD, Pfizer, Sanofi;
  - interventions lors de symposia ou EPU: MSD, Pfizer;
  - invitations à des congrès: MSD, Pfizer.
- N. Ouldali a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants :
- interventions lors de symposia ou EPU: Pfizer;
  - invitations à des congrès: GSK, Pfizer, Sanofi.
- C. Levy a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants :
- participations à des boards: GSK, Pfizer;
  - invitations à des congrès: Pfizer.
- E. Varon n'a pas déclaré de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
- ACTIV a reçu des financements pour les études réalisées par des structures publiques (Santé publique, ECDC, PHRC, CHI Créteil) et privées (GSK, MSD, Pfizer, Sanofi).

---

**Article réalisé avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans sa rédaction.**