



Portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants

Karima WARDA^{1,2*}, Khalid OUFDOU² et Mohamed BOUSKRAOUI¹

¹Faculté de Médecine - Université Cadi Ayyad, Marrakech et CHU Mohammed VI, Maroc.

²Laboratoire de Biologie et de Biotechnologie des Microorganismes, Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc.

* Auteur correspondant, E-mail: karimawarda@yahoo.fr

RESUME

Le rhinopharynx de l'enfant a une flore bactérienne résidante. C'est un écosystème complexe, comportant de nombreuses espèces bactériennes qui, d'une part, protègent en partie contre l'implantation de bactéries étrangères, et d'autre part, constituent le réservoir des bactéries impliquées dans les principales infections respiratoires, notamment les otites moyennes aiguës (OMA), et d'infections graves comme les bactériémies et les méningites. La majorité des enfants sont porteurs de *Streptococcus pneumoniae* à un moment ou autre de leur vie, mais ce dernier est plus important à l'âge préscolaire. L'objectif de ce travail est de faire la mise au point concernant *S. pneumoniae* à savoir le portage rhinopharyngé chez les enfants âgés de moins de deux ans, la prévalence, les facteurs de risque et l'impact du vaccin conjugué anti-pneumococcique sur l'incidence des infections invasives et sur la transmission et la dissémination des souches résistantes.

© 2012 International Formulae Group. All rights reserved.

Mots clés : *Streptococcus pneumoniae*, portage, résistance, vaccin anti-pneumococcique.

INTRODUCTION

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) colonise les voies aériennes supérieures dès les premiers mois de vie et fait partie de la flore commensale du rhinopharynx. Cependant, il est aussi responsable de méningites, de pneumonies et d'otites moyennes aiguës, particulièrement sévères chez les jeunes enfants. Il occupe actuellement la première place dans les infections bactériennes invasives de l'enfant âgé de 3 mois à 2 ans (Bingen, 2005; Mudhune et Wamae, 2009; Bouskraoui et al., 2011).

Les infections à *S. pneumoniae* demeurent un problème de santé publique,

surtout dans les pays en voie de développement où la couverture vaccinale reste basse.

Comme la colonisation des voies aériennes supérieures précède généralement l'infection, il est donc intéressant de connaître les facteurs de risque de ce portage sain. Il est aussi important de déterminer les sérotypes des souches présentes en portage rhinopharyngé qui reflètera les souches en circulation et qui seront potentiellement pathogènes. De nombreuses études ont rapporté également une fréquence élevée et variable des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en portage sain ainsi qu'une disparité des sérotypes circulants

(Charvériat et al., 2005; Varon et al., 2007; Znazen et al., 2010). La vaccination réduit le portage nasopharyngé de *S. pneumoniae* par sérotypes vaccinaux et donc la transmission de ces souches des enfants vaccinés aux enfants non vaccinés. Ceci contribuera à la réduction de l'incidence des infections invasives pneumococciques avec les sérotypes vaccinaux (Fritzell, 2005; Dagan et al., 2006; Elmdaghri et al., 2009). Ainsi, la vaccination doit être concordante avec les sérotypes présents sur le territoire et les valences vaccinales.

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur le portage rhinopharyngé du *S. pneumoniae*, la prévalence, les facteurs de risque de ce dernier, ainsi que les sérotypes circulants en portage chez les enfants âgés de moins de deux ans.

GENERALITES ET CARACTERISTIQUES

DE *S. pneumoniae*

Taxonomie et habitat

S. pneumoniae, couramment appelée pneumocoque, fut isolée pour la première fois par Pasteur en 1881 dans la salive d'un enfant mort de la rage. En 1883, Talamon reconnaît en ce germe l'agent responsable de pneumonie (Talamon, 1883, cité par Brisou et al., 2010).

S. pneumoniae appartient à la famille des *Streptococcaceae*, au genre *Streptococcus*. Ce genre comprend actuellement 44 espèces et sous-espèces regroupées en trois ensembles: pyogènes, oraux et du groupe D.

S. pneumoniae est incluse dans l'ensemble des streptocoques oraux et constitue à lui seul le sous-ensemble or3 (Brisou et al., 2010).

S. pneumoniae colonise fréquemment les voies respiratoires de l'Homme. Son habitat principal est constitué par le rhinopharynx (Avril et al., 2000). La proportion de sujets colonisés varie en fonction de différents facteurs qui sont essentiellement l'âge, le mode de garde, la fratrie, les conditions socio-

économiques, l'existence d'une infection virale concomitante et la notion d'une antibiothérapie en cours ou récente (Raymond et al., 2002; Bouskraoui et al., 2011).

Aspects microbiologiques

A l'examen microscopique, *S. pneumoniae* se présente comme un coque à Gram positif, généralement capsulée (halo clair autour de la bactérie), d'allure lancéolée (en flamme de bougie), typiquement groupée par deux (diplocoque) ou parfois de manière isolée en chaînette. Quand elle est en voie de lyse, il peut se présenter sous forme plus ou moins pseudo-bacillaire (Brisou et al., 2010).

S. pneumoniae est une bactérie anaérobie aérotolerente, cultivée sur des milieux enrichis, généralement sur gélose supplémentée à 5% de sang de mouton. Elle pousse en 24 à 36 heures en atmosphère anaérobie stricte ou sous atmosphère enrichie en CO₂. Elle se présente sous forme de petites colonies rondes de 0,5 à 1,5 mm de diamètre, lisses, bombées, brillantes, entourées d'une zone d'hémolyse partielle (alpha) donnant à la gélose une couleur verdâtre (décoloration verte autour des colonies).

Le pneumocoque peut prendre un aspect de petites colonies "ombiliquées"; l'aspect concave de leur surface résulte de leur destruction par une autolysine. Certaines souches de pneumocoques sécrètent une plus grande quantité de capsules, ce qui augmente la taille des colonies et leur donne un aspect muqueux. (Avril et al., 2000).

Composition antigénique

Une grande partie des souches de *S. pneumoniae* possède une capsule composée de polysaccharides dont la composition permet de distinguer près de 90 sérotypes classés en 45 sérogroupes (Schlegel et Bouvet, 1998). Les souches les plus virulentes qui étaient responsables des infections les plus fréquentes et les plus graves chez l'adulte et le grand enfant, ont été les premières identifiées et

donc les premières numérotées (1, 2, 3, ...), elles sont rarement retrouvées en portage. Chez le nourrisson des pays industrialisés, les sérogroupes peu immunogènes (6, 9, 14, 19, 23) sont fréquemment retrouvés en portage et dans les infections ORL ou systémiques (Bekri et al., 2007).

Caractères biochimiques et facteurs de virulence

Le pneumocoque est dépourvu de catalase et de peroxydase (Avril et al., 2000). Son identification formelle repose en pratique sur trois critères :

- ✓ La sensibilité à l'optochine
- ✓ La mise en évidence des antigènes capsulaires
- ✓ La lyse par la bile

Les facteurs majeurs de virulence de *S. pneumoniae* sont la capsule bactérienne et la pneumolysine. La capsule, couche la plus externe de la bactérie, présente l'aspect d'un gel muqueux constitué de polymères homo- et hétéropolysidiques (Watson et al., 1995). Seules les souches capsulées possèdent un pouvoir pathogène expérimental, par opposition aux souches dépourvues de capsules dites rugueuses. Sa composition extrêmement polymorphe est à la base du sérotypage des souches (90 sérotypes regroupés en 45 sérogroupes décrits). Son action principale est la résistance à la phagocytose et sa capacité à diminuer l'opsonisation. Elle joue un rôle dans l'adhésion et la colonisation du nasopharynx et forme un gel hydrophile à la surface de la bactérie (Rieux, 2002).

Pouvoir pathogène et diagnostic bactériologique

S. pneumoniae est une des premières causes bactériennes dans le monde de sepsis, de pneumonies, de méningites, d'otites moyennes aiguës (OMA), et de sinusites (Arbeloa, 2004).

Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante en particulier dans les infections pulmonaires et les méningites (Bingen, 2005).

Selon Avril et al. (2000), le diagnostic bactériologique de l'infection pneumococcique repose essentiellement sur:

- L'examen direct des liquides biologiques (liquide céphalo-rachidien, sang, liquide de ponction, crachats, prélèvements pulmonaires) ou de pus (otites).
- La culture sur gélose au sang avec recherche dans un premier temps d'une hémolyse, d'une coloration au Gram positive et de l'absence de catalase.

La confirmation de cette identification rapide se fait dans un deuxième temps par la recherche d'une sensibilité à l'optochine, d'un test de solubilité dans la bile et par un test d'agglutination.

Récemment, un test rapide d'immunochromatographie sur membrane (Binax NOW *S. pneumoniae*) a été validé sur des échantillons d'urine au cours des pneumopathies (Dominguez et al., 2001) et semble pouvoir être utilisé sur d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalo-rachidien (LCR) (Marcos et al., 2001). Chez l'adulte, lors d'infection invasive ou de pneumonie, plusieurs études ont montré l'intérêt de ce test pour établir un diagnostic rapide et précoce, même après plusieurs jours d'antibiothérapie (Dominguez et al., 2001; Pesola, 2001; Smith et al., 2003).

Enfin, dans les cas difficiles, il est possible d'avoir recours à des techniques de biologie moléculaire comme la polymérase chain reaction (PCR) qui permettent une détection rapide des pneumocoques et de leurs résistance (Brisou et al., 2010).

PORTAGE RHINOPHARYNGE DU PNEUMOCOQUE

Le pneumocoque est une bactérie répandue, présente dans le nez ou dans la gorge des enfants. Avant 2 ans, pratiquement

tous les enfants en sont porteurs à un moment ou à un autre de l'année. Le rhinopharynx de l'enfant est colonisé par une flore bactérienne riche et variée et présente un écosystème complexe qui d'une part présente un effet barrière contre les bactéries étrangères, et d'autre part constitue le réservoir des bactéries impliquées dans les principales infections de l'enfant (OMA, sinusites et pneumonie) (Mudhune et Wamae, 2009). Ce portage rhinopharyngé précède l'infection, mais celle-ci ne survient que dans un petit nombre de cas. De précédentes études ont montré que la colonisation du rhinopharynx est un processus dynamique, évoluant dans le temps et en fonction de nombreux facteurs (Bingen, 2002).

S. pneumoniae est aujourd'hui, la première cause de méningite bactérienne et de mortalité par infection bactérienne communautaire chez l'enfant de moins de deux ans (Bingen, 2002; Benouda et al., 2009; Mudhune et Wamae, 2009).

Il existe une controverse dans la littérature publiée sur la sensibilité des prélèvements de l'oropharynx par rapport aux prélèvements du rhinopharynx. En 1961 Box et al., ont effectué une étude de la flore bactérienne des voies respiratoires supérieures avec une comparaison de la région nasale antérieure, le rhinopharynx et l'oropharynx. Il a été conclu qu'en terme de flore bactérienne, l'oropharynx et le rhinopharynx sont similaires.

A Marrakech, le portage de *S. pneumoniae* a été retrouvé chez 45,8% chez les enfants de moins de deux ans (Bouskraoui et al., 2011). Pendant ces dix dernières années, de nombreux travaux ont étudié la flore rhinopharyngée des enfants avec des pourcentages de portage de pneumocoque variant entre 8 et 65% (Charvériat et al., 2005; Varon et al., 2007; Dunais et al., 2008).

La prévalence de la colonisation par le pneumocoque observée au niveau de la région de Marrakech est considérée comme faible en

comparaison avec les données des autres pays (Bouskraoui et al., 2011). Aux Alpes maritimes, la prévalence du portage était de 58.1% en 2002 et 50.1% en 2006 (Dunais et al., 2007). Kacou-N'douba et al. (2004) ont démontré une prévalence de 52.7%, tandis que Regev-Yochay et al. (2004) ont noté une prévalence de 53%. En 2002 la fréquence du portage a atteint 53.2% chez les enfants fréquentant des crèches en France pendant la période hivernale (Dellamonica et al., 2002). Woolfson et al. (1997) ont démontré une prévalence de colonisation de rhinopharynx de 71,9% chez des enfants africains moins de 6 ans atteints de rhinopharyngite aiguë. Boken et al. (1995) ont décrit un portage de 59% chez les enfants sains âgés de 2 à 24 mois qui fréquentaient une garderie à Omaha (Etats-Unis) en 1995, et 55% chez une population similaire dans le Nebraska (Etats-Unis).

Le portage de *S. pneumoniae* varie en fonction de différents paramètres : l'existence d'une fratrie de plus de 1, l'environnement fumeur, l'allaitement de moins de deux mois, le mode de garde, l'antibiothérapie et le bas niveau socio-économique. En effet, la colonisation par le pneumocoque chez le nourrisson est très variable suivant le mode de garde. Elle est de 20 à 50% pour les enfants non gardés en crèche, 80% et plus pour les autres (Loda et al., 1975; Henderson et al., 1988; Rauch et al., 1990). A Marrakech, elle est de 80,6% (Bouskraoui et al., 2011).

La promiscuité est également une caractéristique observée dans la vie en crèche (Raymond et al., 2002) où la dissémination des souches est donc facilitée. L'influence de la fréquentation d'une crèche sur le portage rhinopharyngé du pneumocoque ressort de façon significative dans l'étude réalisée à Marrakech (Bouskraoui et al., 2011).

Dans la littérature, les taux de portage de pneumocoque chez les nourrissons sains de moins de 2 ans qui ne fréquentent pas les crèches varie entre 19 et 93% (Coles et al., 2001; Berkovitch et al., 2002). Dans certains

pays asiatiques et africains comme l'Inde (Coles et al., 2001), l'Indonésie (Soewignjo et al., 2001), la Gambie (Hill et al., 2006), le taux de portage est de 70,2, 48 et 90% respectivement, tandis que dans certains pays européens, comme la France (Dunais et al., 2003), et la Finlande (Leino et al., 2001), il était plus faible (34 et 19,7% respectivement).

La fréquence de portage varie également en fonction de la taille de la fratrie. Le portage sain chez les enfants ayant une fratrie de plus de 1 était de 52,4% au niveau de la région de Marrakech (Bouskraoui et al., 2011).

Les conditions socio-économiques défavorables et la promiscuité ont représenté également un facteur important de diffusion du *S. pneumoniae* et plusieurs études rejoignent ces mêmes données (Raymond et al., 2002). Les résultats de l'étude de Marrakech ont rapporté que 65% des enfants porteurs, vivent dans des conditions socio-économiques défavorables (Bouskraoui et al., 2011).

L'infection virale, notamment par le virus respiratoire syncytial et par le virus de la grippe, favorise le portage et l'infection pneumococcique, en particulier les OMA (Corrihons et al., 1997; Ruuskanen et al., 1989).

Ces infections concomitantes favorisent ainsi, le portage des souches de pneumocoque de sensibilité diminuées à la pénicilline (PSDP). Ainsi, des travaux ont rapporté un taux de portage de 27% pour des enfants sains, de 40% pour des enfants ayant une rhinopharyngite et de 55% chez les enfants présentant une otite moyenne aiguë (OMA) (Mallet, 1996). Ceci est à mettre sur le compte d'utilisation irrationnelle d'antibiotique. En effet la consommation d'antibiotiques est responsable d'une colonisation par des bactéries résistantes, mais également de la survenue d'infections par ces mêmes bactéries. Ceci a largement été

rapporté en situation communautaire (Steinke et Davey, 2001).

Par ailleurs, ce portage sain de *S. pneumoniae* a été retrouvé chez 85,5% d'enfants d'origine urbaine et chez 58,9% d'enfants ayant reçu un allaitement de moins de deux mois (Bouskraoui et al., 2011). Différents facteurs jouent ainsi un rôle important comme facteurs favorisant le portage des souches de *S. pneumoniae* (Hietala et al., 1989; Dagan et O'Brien, 2005; Ritva et al., 2001).

Il existe deux types de vaccins antipneumococques: le vaccin antipneumococcique polysaccharidique et le vaccin antipneumococcique conjugué (Fritzell, 2005).

Les vaccins anti pneumococques conjugués ciblent les sérotypes les plus souvent responsables d'infections pneumococques invasives chez l'enfant (Black et al., 2004). Ce vaccin devrait diminuer la circulation des souches résistantes et réduire l'incidence des infections à PSDP. Le vaccin antipneumococcique polysaccharidique ne pouvait apporter aucune protection chez les moins de 2 ans (National Advisory Committee on Immunization, 2002)

L'immunité contre le pneumocoque s'acquiert par le développement d'anticorps protecteurs dirigés contre des polysaccharides capsulaires spécifiques. Le vaccin polysaccharidique à 23 sérotypes est recommandé pour les personnes âgées de 2 ans ou plus, atteintes de maladies pulmonaires ou cardiaques chroniques, de cirrhose hépatique, d'alcoolisme chronique, de diabète, de néphropathie chronique...etc (National Advisory Committee on Immunization, 2002).

Un bon nombre des polysaccharides du vaccin à 23 sérotypes ne sont pas immunogènes pour les enfants de moins de 2 ans, tenant du fait de la nature de la réaction immunologique en cause. En effet, la réponse immunitaire au vaccin polysaccharidique étant indépendante des lymphocytes T, la

maturation immunitaire des enfants de moins de 2 ans ne leur permet pas de répondre à ces antigènes (Gordon, 2001).

D'autre part, plusieurs préparations vaccinales d'un vaccin conjugué contre le pneumocoque ont été mises au point depuis les dernières années. Ces vaccins sont élaborés afin de permettre de protéger les nourrissons.

En effet, en liant les polysaccharides bactériens à un support protéique immunogène, on transforme alors la réponse immunitaire usuelle en une réponse dépendante des lymphocytes T, ce qui augmente la production d'anticorps, stimule la mémoire immunitaire et entraîne une réponse anamnastique plus forte lors de nouvelles expositions chez les nourrissons et les jeunes enfants (CCNI, 2002).

Les vaccins actuellement à l'étude contiennent 10 et 13 sérotypes respectivement (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F) et (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A). Cependant, la grande variabilité de la distribution géographique des sérotypes de *S. pneumoniae* impose la mise en place d'un système de surveillance de la sensibilité et des sérotypes isolés de portage, mais aussi d'infections respiratoires et invasives avant l'introduction de ce vaccin au niveau local. Plusieurs études ont démontré une concordance entre les sérotypes isolés en portage rhinopharyngé et ceux isolés d'infections invasives (Raymond et al., 2002; Charvériat et al., 2005; Dunais et al., 2008). La connaissance de la sensibilité et des sérotypes présents en portage est indispensable, étant donné que ce portage représente le point de départ des infections pneumococciques (Dunais et al., 2008).

Le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent a fait l'objet d'essais randomisés en double insu auprès de jeunes enfants. L'étude de Black et al. (2004), a été réalisée chez 37830 nourrissons américains en bonne santé de la Northern California Kaiser

Permanente (NCKP) et suivis jusqu'à l'âge de 36 mois. Ces enfants ont reçu au hasard, soit le vaccin antipneumococcique conjugué ou un vaccin antiméningococcique conjugué du groupe C, en même temps que l'immunisation de routine (pouvait inclure le vaccin DTC, le vaccin contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b, le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin polio inactivé ou oral, le vaccin ROR ou le vaccin contre la varicelle).

L'étude a montré qu'une immunisation avec quatre doses du vaccin (2-4-6 et 12 ou 15 mois) avait une efficacité de 97,4% (IC à 95% : 82,7-99,9) pour prévenir les infections invasives causées par des sérotypes inclus au vaccin chez les enfants ayant reçu toutes les doses, et de 93,9% (IC à 95% : 79,6-98,5) pour ceux ayant reçu au moins une dose de vaccin. La protection pour les pneumonies avec consolidation confirmée par radiographie chez les enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin a été évaluée à 73,1% (IC à 95% : 38,0-88,3) et à 11,4% (IC à 95% : 1,3-20,5) pour toute pneumonie diagnostiquée cliniquement. Le vaccin a aussi montré un impact sur les otites. En effet, chez les enfants ayant reçu au moins une dose de vaccin, une réduction de 6,4% (IC à 95% : 3,9-8,7) de tout épisode d'otite a été constatée, de 9,1 % d'otites fréquentes (IC à 95% : 4,1-13,8) et de 20,3% (IC à 95% : 3,6-34,1) pour le recours à la paracentèse et l'installation de drain transtympanique (Black et al., 2004).

Les résultats de l'étude de Marrakech rejoignent les données de la littérature. En effet, le sérotype 6 arrive en tête suivi respectivement du 19F, 23, 14, 19A, 18, 9, 1 et 4. La couverture vaccinale était de 57,33% pour le vaccin antipneumococcique conjugué 7 et de 85% pour le vaccin antipneumococcique conjugué 13 (Bouskraoui et al., 2011). Une nette amélioration de la couverture vaccinale théorique est donc notée avec le vaccin conjugué à 13 valences, qui a été introduit dans le calendrier vaccinal au Maroc en 2010. Des études nationales qui ont

travaillé sur des souches invasives ont rapporté une couverture théorique du vaccin conjugué heptavalent de 57,7% en 2008 (Elmdaghri et al., 2009). Selon des études tunisiennes, la couverture vaccinale théorique de ce vaccin heptavalent est de 62,8% (Smaoui et al., 2009). Selon les estimations de De Wals et al. (2003), l'utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué permettrait de réduire de 60% l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants. On peut supposer également que l'immunisation pourrait agir sur le portage des sérotypes de pneumocoque en diminuant le portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants vaccinés, comme il a été récemment démontré (ACIP., 2000; Dagan et al., 2000), et ainsi réduire la transmission dans la communauté (Dagan et al., 2006).

La vaccination avec le vaccin antipneumococcique conjugué pourrait cependant avoir l'effet non souhaité d'augmenter le portage de sérotypes de pneumocoque non inclus dans le vaccin chez les enfants vaccinés. L'émergence de sérotypes non vaccinaux de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines a été rapportée dans plusieurs pays : il s'agit des sérotypes 24F en Italie (Pantosti et al., 2002), 35B aux Etats-Unis (Beall et al., 2002).

Ainsi, l'émergence de la résistance aux bêta-lactamines est liée à un usage excessif d'antibiotiques, limitant l'effet de la vaccination sur la résistance. La pression de sélection a entraîné l'émergence de sérotypes non vaccinaux dont la participation augmente petit à petit dans les infections invasives à pneumocoque. La généralisation de la vaccination doit être additive à celle d'une moindre prescription d'antibiotiques.

Conclusion

L'étude du portage rhinopharyngé représente un outil simple et reproductible d'analyse et de surveillance épidémiologique des sérotypes. En effet, les prélèvements

rhinopharyngés sont faciles à réaliser, non traumatisants et permettent un suivi régulier de la résistance des pneumocoques aux antibiotiques. Le portage du pneumocoque est fréquent et dépend de différents facteurs dont les principaux sont la fréquentation des crèches, la promiscuité et les infections concomitantes, ces derniers favorisent le portage de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline.

L'épidémiologie des pneumocoques est la résultante d'une dynamique complexe, avec, d'une part, une pression de sélection de souches résistantes parmi tous les pneumocoques colonisant le rhinopharynx des enfants, exercé par l'usage excessif des antibiotiques, et d'autre part, un vaccin heptavalent qui permet une diminution des infections invasives et la colonisation par les sérotypes vaccinaux, mais aussi une augmentation de l'incidence des infections invasives dues à des sérotypes non vaccinaux. A ces deux phénomènes s'ajoute le rôle de la pression immunitaire, qui influence la circulation des sérotypes non vaccinaux non colonisateurs. Ceci impose une surveillance épidémiologique constante de la flore rhinopharyngée et de sa sensibilité aux antibiotiques et aussi de contrôler au mieux la consommation d'antibiotiques dans la communauté pour limiter l'émergence de souches résistantes parmi les sérotypes non vaccinaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ACIP 2000. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, **49**: 1-35.
- Arbeloa A, Segal H, Hugonnet JE, Josseume N, Dubot L, Brouard JP, Gutmann L, Mengin-Lecreulx D, Arthur M. 2004. Role of class A penicillin-binding proteins in PBPS5-mediated beta-lactam

- resistance in *Enterococcus faecalis*. *J. Bacteriol.*, **186**: 1221-1228.
- Avril JL, Dabernat H, Denis F, Monteil H. 2000. *Streptococcus pneumoniae*. In *Bactériologie Clinique* (3^e éd.). Ellipses: Paris; 60-72.
- Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE Jr, Boxrud DJ, Besser JM, Harrison LH, Jorgensen JH, Whitney CG. 2002. Emergence of a novel penicillin non susceptible, invasive serotype 35B clone of *Streptococcus pneumoniae* within the United States. *J. Infect. Dis.*, **186**(1): 118-122.
- Bekri H, Cohen R, Varon E, Madhi F, Gire R, Guillot F, Delacourt C. 2007. *Streptococcus pneumoniae* serotypes involved in children with pleural empyemas in France. *Arch. Pediatr.*, **14**(3): 239-243.
- Benouda A, Ben Redgeb S, Hammami A. 2009. Antimicrobial resistance of respiratory pathogens in North African countries. *J. Chemoth.*, **6**: 627-632.
- Berkovitch M, Bulkowstein M, Zhovtis D, Greenberg R, Nitzan Y, Barzilay B, Boldur I. 2002. Colonization rate of bacteria in the throat of healthy infants. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, **63**: 19-24.
- Bingen E. 2005. Physiopathologie des infections à pneumocoque en pédiatrie. *Méd. Thérap./Pédiat.*, **8**(4): 248-254.
- Bingen E. 2002. Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique. *Pathol. Biol.*, **50**: 374-379.
- Black S, Shinefield H, Cohen R, Floret D, Gaudelus J, Olivier C, Reinert P. 2004. Efficacité du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®) contre les infections invasives à pneumocoque: bénéfice attendu pour les enfants en France. *Arch. Pediatr.*, **11**: 843-853.
- Boken DJ, Chartrand AS, Goering RV, Kruger R, Harrison CJ. 1995. Colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child-care center. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **14**: 879-884.
- Bouskraoui M, Soraa N, Zahlane K, Arsalan L, Doit C, Mariani P, Bingen E. 2011. Etude du portage nasopharyngé du *Streptococcus pneumoniae* et de sa sensibilité aux antibiotiques chez les enfants en bonne santé âgés de moins de 2 ans dans la région de Marrakech (Maroc). *Arch. Pediatr.*, **18**: 1265-1270.
- Box QT, Cleveland RT, Willard CY. 1961. Bacterial flora of the upper respiratory tract. 1. Comparative evaluation by anterior nasal, oropharyngeal, and nasopharyngeal swabs. *Am. J. Dis. Child.*, **102**: 293-301.
- Brisou P, Chamouilli J-M, Gaillard T, Muzellec Y. 2010. Infections à pneumocoque. *E. M. C.*, **4**-260-B-10.
- Charvériat MA, Chomarar M, Watson M, Garin B. 2005. Etude du portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants sains âgés de 2 à 24 mois en Nouvelle-Calédonie. *Med. Mal. Infect.*, **35**: 500-506.
- Coles CL, Kanungo R, Rahmathullah L, Thulasiraj R, Santosham M, Tielsch JM. 2001. Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young south Indian infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **20**: 289-295.
- Comité Consultatif National de L'immunisation (CCNI). 2002. «Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque». Relevé des maladies transmissibles au Canada, 28, n° DCC-2: 1-32.
- Corrhons V, Abinars A, Arminaud Du Chatelet A, Barbeau P, Beziau MC, Boineau F, Brochet JP, Cancey B, Cassignard D, Denjean MP, Doerman HP, El Harif Z, Fischer I, Fourmau S, Lafargue JP, Larrouy G, Raspaud A,

- Rougier C, Sanchez R, Tamarelle C, Maugein J. 1997. Enquête épidémiologique régionale sur la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae*: résultats de l'observatoire pneumococcique région Aquitaine. *Méd. Mal. Infect.*, **27**: 16-23.
- Dagan R, Givon-Lavin N, Porat N, Sikuler-Cohen M, Fraser D. 2006. Immunization of Toddlers Attending Day Care Centers (DCCs) with a 9-valent Conjugate Pneumococcal Vaccine (PncCRM9) Reduces Transmission of *Streptococcus pneumoniae* (Pnc) and antibiotic resistant *S. pneumoniae* (R-PNC) to their young siblings (YS). *Clin. Infect. Dis.*, **10**: 1250-1256.
- Dagan R, O'Brien KL. 2005. Modeling the Association between Pneumococcal Carriage and Child-Care Center Attendance. *C.I.D.*, **40**(9): 1223-1226.
- Dagan R, Fraser D, Sikuler-Cohen M, Guy L, Givon-Lavi N, Janco J. 2000. Reduction of Nasopharyngeal (NP) Carriage in Day Care Center (DCC) Attendees after Vaccination with a 9-valent CRM197 Conjugate Pneumococcal Vaccine (PncCRM)-protection Against Individual Serotypes. *J. Infect. Dis.*, **120**: 1230-1237.
- Dellamonica P, Pradier C, Leroy J, Carsenti-Etessé H, Dupont MJ, Roussel-Delvallez M, Dabernat H, Dunais B, Martinot A, Estavoyer JM, Grandbastien B, Guillemot D, De Bels F. 2002. Épidémiologie et sensibilité aux antibiotiques des souches nasopharyngées de *S. pneumoniae* et de *H. influenzae* d'enfants fréquentant les crèches de 3 départements français. *Méd. Mal. Infect.*, **32**: 650-661
- De Wals P, Petit G, Erickson LJ, Guay M, Tam T, Law B, Framarin A. 2003. Benefits and costs of immunization of children with pneumococcal conjugate vaccine in Canada. *Vaccine*, **21**: 3757-3764.
- Dominguez J, Gali N, Blanco S, Pedroso P, Prat C, Matas L, Ausina V. 2001. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest*, **119**: 243-249.
- Dunais B, Laurans C, Bruno P, Carsenti-Dellamonica H, Roussel-Delvallez M. 2008. Portage de pneumocoques dans les établissements d'accueil du jeune enfant des Alpes-Maritimes et du Nord : 1999-2006. *Med. Mal. Infect.*, **38**: 30-34.
- Dunais B, Laurans C, Bruno P, Touboul P, Lelieur-Piérard M, Mancini G, Sabah M, Carsenti-Dellamonica H, Roussel-Delvallez M, Dellamonica P, Pradier Ch. 2007. Portage de pneumocoques dans les établissements d'accueil du jeune enfant des départements des Alpes-Maritimes et du Nord, France, 1999-2006. *BEH*, **50**: 417-424.
- Dunais B, Pradier C, Carsenti H, Sabah M, Mancini G, Fontas E, Dellamonica P. 2003. Influence of child care on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **22**: 589-92.
- Elmdaghri N, Benbachir M, Najib J, Belabbes H. 2009. Les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant au Maroc : résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués. *RFL*, **416**: 19-22.
- Fritzell B. 2005. Rôle de la vaccination sur les infections invasives à pneumocoque. *J. Pédiat. Puéricult.*, **18**: 20-27.
- Gordon A. 2001. Vaccines and vaccination. *N. Engl. J. Med.*, **345**: 1042-1053.
- Henderson FW, Gillian PH, Wait K, Goff DA. 1988. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care. *J. Infect. Dis.*, **2**: 256-263.

- Hietala J, Uhari M, Tuokko H, Lenonen M. 1989. Mixed bacterial and viral infections are common in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **8**: 683-686.
- Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, Greenwood BM, Adegbola RA. 2006. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers. *Clin. Infect. Dis.*, **43**: 673-679.
- Kacaou-N'douba A, Guessennnd-Kouadio N, Kouassi-M'bengue A, Dosso M. 2004. Evolution de la résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques à Abidjan: enquêtes de portage nasopharyngé de 1997 à 2001. *Med. Mal. Infect.*, **34**: 83-85.
- Leino T, Auranen K, Jokinen J, Leinonen M, Tervonen P, Takala AK. 2001. Pneumococcal carriage in children during their first two years: important role of family exposure. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **20**: 1022-1027.
- Loda FA, Collier AM, Glezen WP, Strangert K, Clyde WA, Denny FW. 1975. Occurrence of *Diplococcus pneumoniae* in the upper respiratory tract of children. *J. Pediatr.*, **87**: 1087-1093.
- Mallet E. 1996. Influence des collectivités sur l'incidence et l'évolutivité des otites moyennes aiguës. *Med. Mal. Infect.*, **26**: 30-33.
- Marcos MA, Martinez E, Almela M, Mensa J, Jimenez de Anta MT. 2001. New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet*, **357**: 1499-1500
- Mudhune S, Wamae M. 2009. For the Network Surveillance for Pneumococcal Disease in the East African region. *C.I.D.*, **48**: 147-152.
- National Advisory Committee on Immunization (NACI). 2002. Statement on recommended use of pneumococcal conjugate vaccine. *C.C.D.R.*, **28**(ACS-2):1-32.
- Pantosti A, Gherardi G, Conte M, Faella F, Dicuonzo G, Beall B. 2002. A novel, multiple drugresistant, serotype 24F strain of *Streptococcus pneumoniae* that caused meningitis in patients in Naples, Italy. *Clin. Infect. Dis.*, **35**(2): 205-208.
- Pesola GR. 2001. The urinary antigen test for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Chest*, **119**: 9-12.
- Rauch AM, O'ryan M, Rory V, Pickering K. 1990. Invasive disease due to multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Houston day-care center. *Am. J. Dis. Child.*, **144**: 923-927.
- Raymond J, Cohen R, Mouli F, Gendre D, Berche P. 2002. Facteurs influençant le portage de *Streptococcus pneumoniae*. *Med. Mal. Infect.*, **32**: 13-20.
- Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N, Rubinstein E. 2004. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis.*, **38**: 632-639.
- Rieux V. 2002. Les facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae*. *Méd. Mal. Infect.*, **32**(1): 1-12.
- Ritva K Syrjänen, Terhi M, Tarja H, Elja E, Aino K. 2001. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish Children Younger than 2 Years Old. *J. Infect. Dis.*, **184**: 451-459.
- Ruuskanen O, Arcola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Meurman O, Viljanen MK, Halonen P. 1989. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Ped. Infect. Dis.*, **8**(2): 94-99.
- Schlegel L, Bouvet A. 1998. Streptocoques et genres apparentés: abiotrophes et entérocoques. *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, **13**: 7-17.
- Smaoui H, Amri J, Hajji N, Kechrid A. 2009. Sensibilité aux antibiotiques et distribution des sérotypes des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez

- l'enfant à Tunis. *Arch. Pediatr.*, **16**: 220-226.
- Smith MD, Derrington P, Evans R, Creek M, Morris R, Dance DA, Cartwright K. 2003. Rapid diagnosis of bacteriemic pneumococcal infections in adults by using the BinaxNOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J. Clin. Microbiol.* **41**: 2810-2813.
- Soewignjo S, Gessner DB, Sutanto A, Steinhoff M, Prijanto M, Nelson C, Widjaya A, Arjoso S. 2001. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage prevalence patterns among children on Lombok Island, Indonesia. *Clin. Infect. Dis.*, **32**: 1039-1043.
- Steinke D, Davey P. 2001. Association between antibiotic resistance and community prescribing: a critical review of bias and confounding in published studies. *Clin. Infect. Dis.*, **33**(3): 193-205.
- Varon E, Levy C, Bonnet E, Koskas M, Migault P, Fritzell B, Lecuyer A, Simon S, Cohen R. 2007. Résultats de la surveillance en France du portage rhinopharyngé du pneumocoque chez des nourrissons ayant une otite moyenne aiguë : 2001 à 2006. *Med. Mal. Infect.*, **27**: 165-330.
- Watson DA, Muscher DM, Verhoef J. 1995. Pneumococcal virulence factor and host immune responses to them. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **14**: 479-90.
- Woolfson A, Huebner R, Wasas A, Chola S, Godfrey-Faussett P, Klugman K. 1997. Nasopharyngeal carriage of community-acquired, antibiotic - resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Zambian paediatric population. *Bull. World Health Organ.*, **75**(5): 453-462.
- Znazen A, Ayadi S, Mnif B, Zouari M, Mezghani S, Mahjoubi F, Smaoui H, Boutiba I, Kechrid A, Ben Redjeb S, Hammami A. 2010. Résistance de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques en Tunisie : Etude multicentrique 2004-2006. *R. T. I.*, **4**: 10-14.