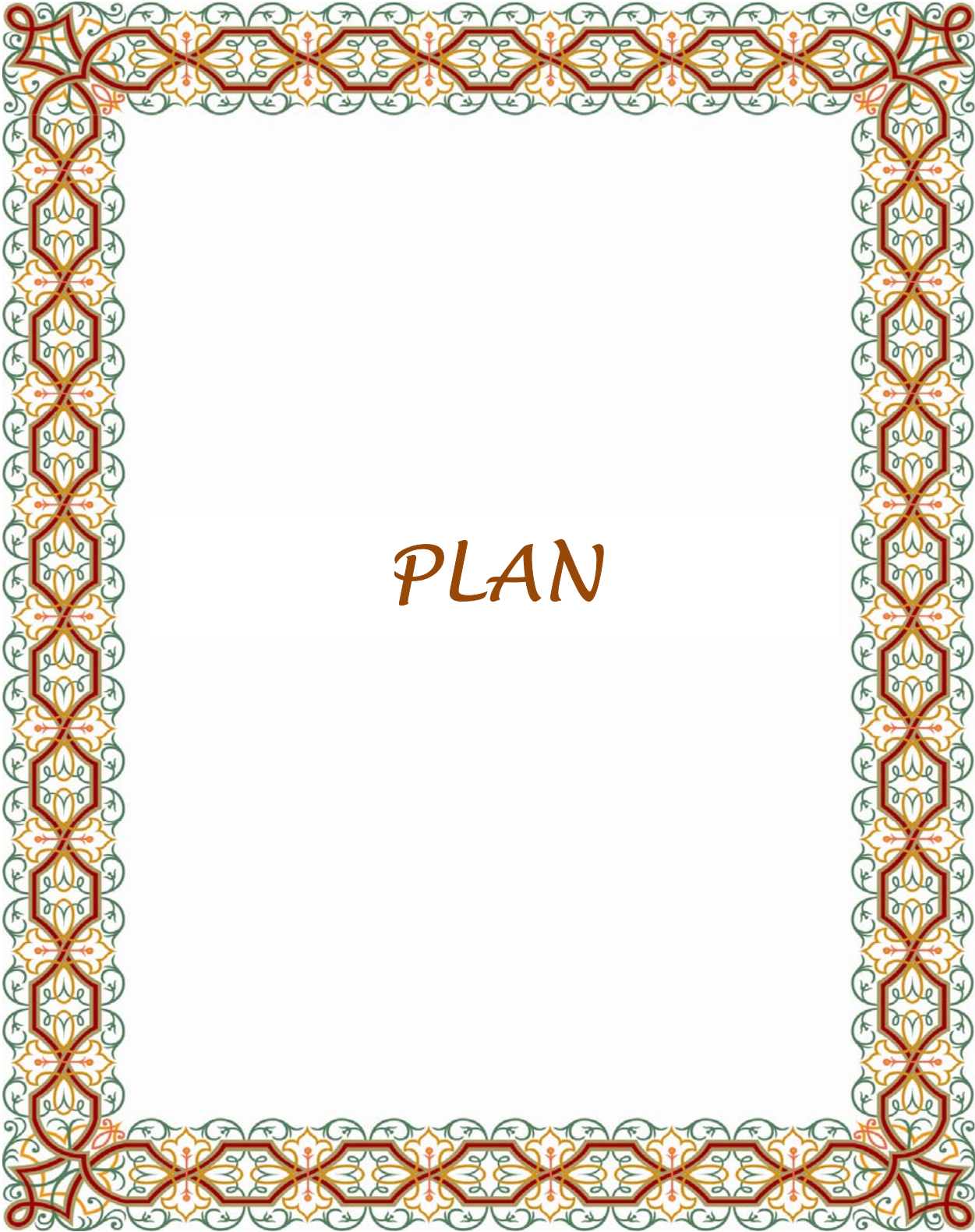




ABREVIATIONS

**Etude de Pneucocoque de portage pharyngé chez le nourrisson
A Marrakech**

- CASFM** : Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie
CMI : Concentration minimale inhibitrice
OMA : Otite moyenne aiguë
PSDP : Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline
S.pneumoniae : Streptococcus pneumonia



PLAN

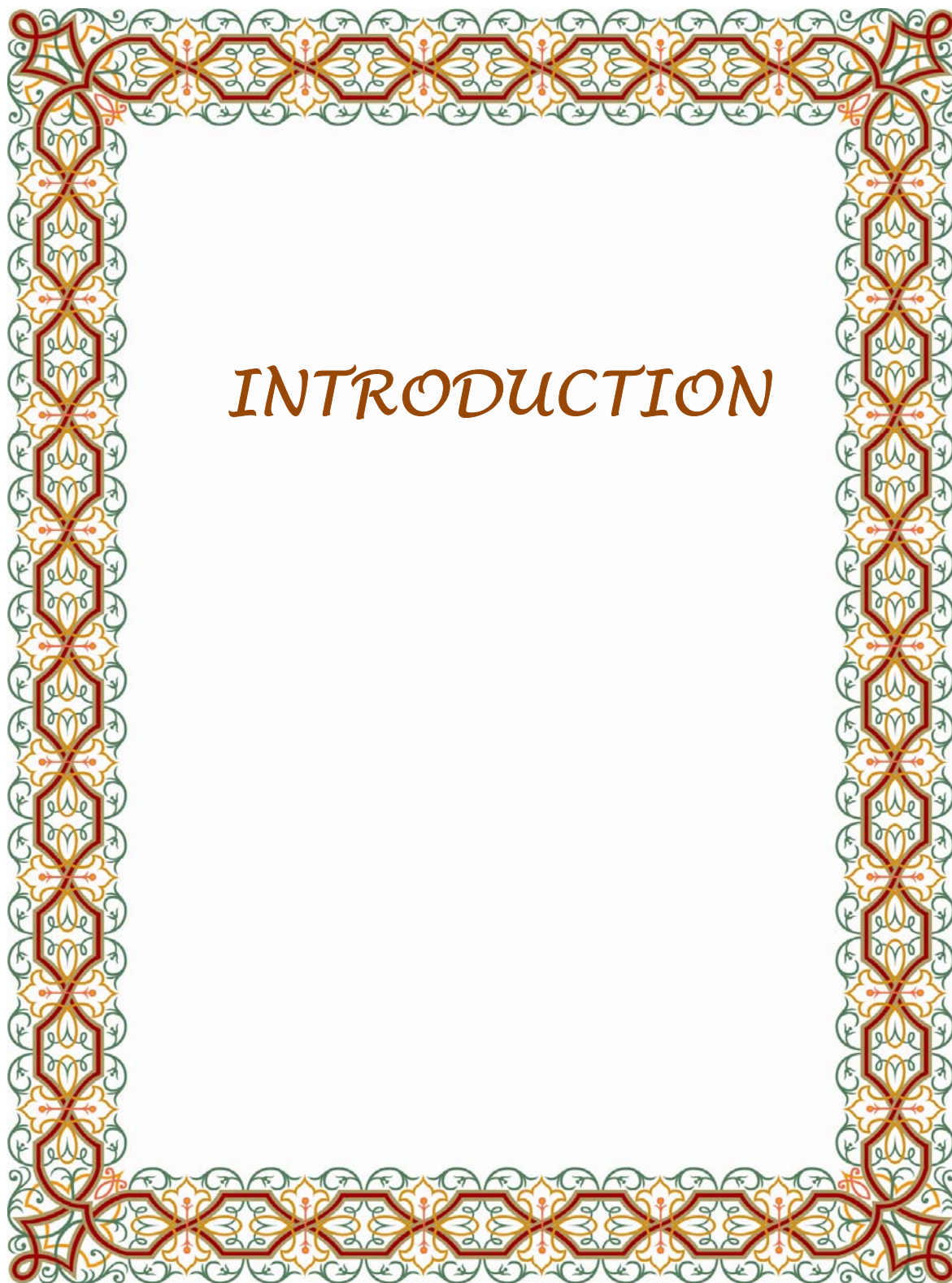
INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Caractéristiques de l'étude.....	5
1-Critères d'inclusion.....	5
2-Critères d'exclusion.....	5
II. Méthodologie de travail.....	5
1-Recueil de données.....	5
1-1 Le questionnaire.....	5
1-2 Les prélèvements.....	6
2-Analyse microbiologique.....	6
2-1 Culture.....	6
2-2 Identification de la souche.....	7
a-Morphologie.....	7
b-Recherche de l'hémolyse.....	7
c-Test à l'optochine.....	8
d-Lyse par les sels biliaires.....	8
2-3 Sensibilité des pneumocoques à la pénicilline.....	8
2-4 Technique d'E-test.....	9
2-5 Sérotype et sérotype.....	10
RESULTATS	11
I. Facteurs de risques de colonisation à pneumocoque.....	13
1-La fratrie.....	13
2-Le tabagisme passif.....	13
3-Allaitement maternel.....	14
4-Mode de garde.....	15
5-Conditions socio-économiques.....	15
6-Infections concomitantes.....	16
II. Profil de sensibilité de pneumocoque à la pénicilline.....	16
III. Distribution des sérogroupes.....	17
IV. Couverture vaccinale.....	19
DISCUSSION	20
I. Rappels.....	21
1-Historique.....	21
2-Taxonomie.....	21

**Etude de Pneucocque de portage pharyngé chez le nourrisson
A Marrakech**

3-Habitat.....	21
4-Aspects microbiologiques.....	21
4-1 Morphologie et structure.....	21
4-2 Caractères culturels.....	22
4-3 Composition antigénique.....	22
4-4 Caractères biochimiques.....	22
4-5 Facteurs de virulence.....	23
5-Pouvoir pathogène.....	23
6-Diagnostic bactériologique.....	23
7-Prophylaxie.....	24
7-1 Vaccin polysaccharidique non conjugué.....	24
7-2 Vaccin polysaccharidique conjugué.....	25
II. Commentaires.....	25
CONCLUSION.....	37

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE



INTRODUCTION

Etude de Pneucocque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

Le *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.

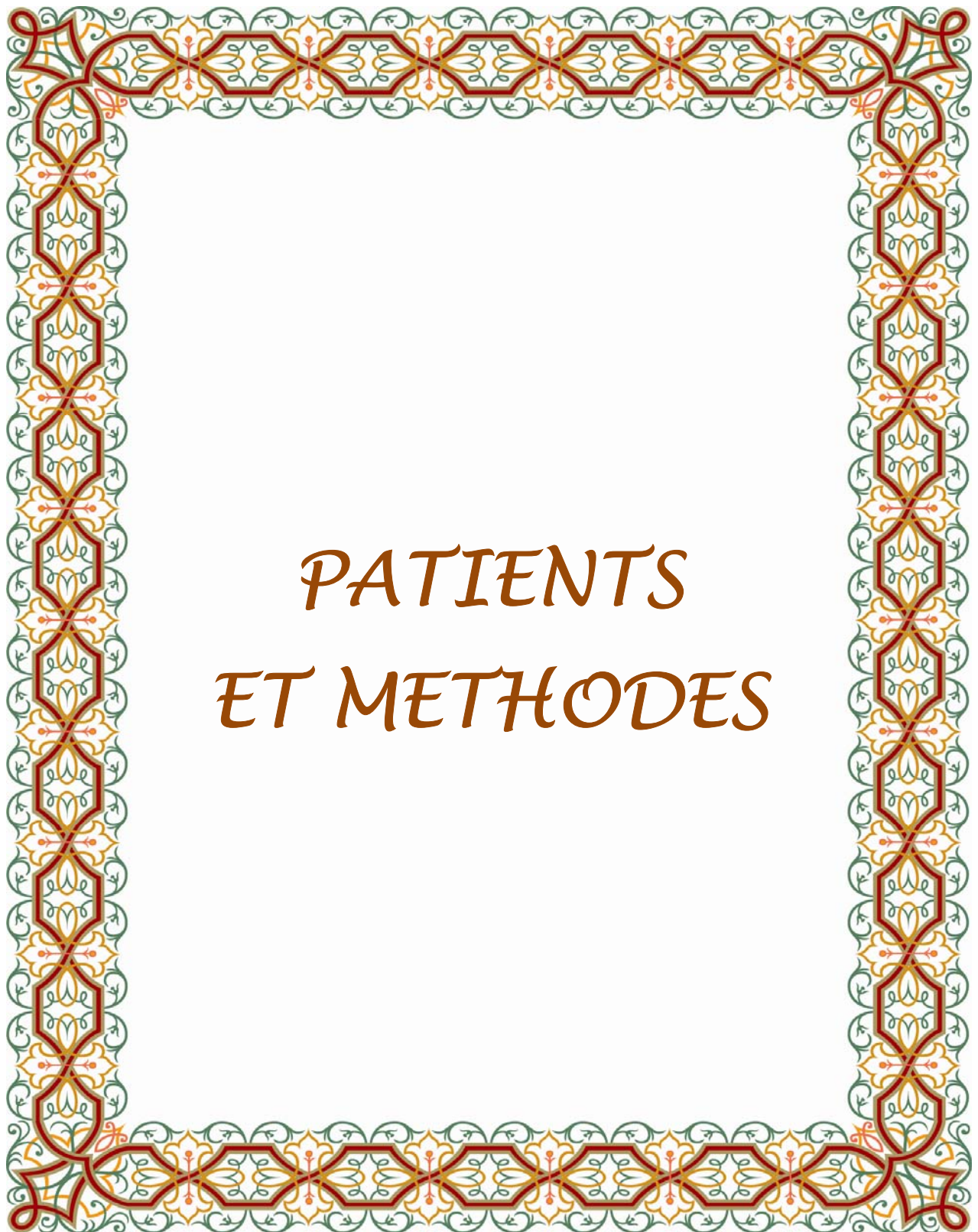
Il occupe actuellement la première place dans les infections bactériennes invasives de l'enfant âgé de 3 mois à 2 ans.

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, la sensibilité aux antibiotiques et les sérotypes des souches présentes en portage rhinopharyngé au niveau de la région qui reflètera les souches en circulation et qui seront potentiellement pathogènes. Ceci complètera des études déjà réalisées au niveau national depuis 2004 sur des souches invasives de *S. pneumoniae* et qui ont rapporté une fluctuation importante des sérotypes isolés en milieu pédiatrique avec une augmentation des souches de pneumocoque de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline (PSDP) et l'émergence de certains sérotypes non présents dans le vaccin heptavalent [1-2]. De nombreuses études ont rapporté également une fréquence élevée et variable des souches de PSDP en portage sain ainsi qu'une disparité des sérotypes circulants [3-4].

La vaccination réduit le portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux et donc la transmission de ces souches de *S. pneumoniae* des enfants vaccinés aux enfants non vaccinés dans leur entourage, réduisant d'autant l'incidence des infections invasives pneumococciques avec les sérotypes vaccinaux [5]. Ainsi, la vaccination à recommander au niveau national doit être concordante avec les sérotypes présents sur le territoire et les valences vaccinales.

L'objectif de cette première étude nationale sur le portage rhinopharyngé du *S. pneumoniae* est de déterminer la prévalence et les facteurs de risque de ce portage au niveau de la région de Marrakech, la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées ainsi que les sérotypes circulants en portage chez les enfants âgés de moins de deux ans avant la généralisation du vaccin conjugué anti pneumococcique dans notre pays.



*PATIENS
ET METHODES*

I- CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée de 2008 à 2009 et qui a concerné des enfants sains âgés de moins de deux ans qui ont été prélevés au cours des visites systématiques de suivi des vaccinations au niveau des différents dispensaires de la région de Marrakech.

1- Critères d'inclusion :

Cette étude porte sur des enfants répondant aux critères suivants :

- âgés de deux à 24 mois.
- en bonne santé.

2- Critères d'exclusion :

Ont été exclus les enfants ayant reçu un traitement antibiotique dans les 7 jours qui ont précédé le prélèvement.

II-METHODOLOGIE DE TRAVAIL :

Nous avons choisis l'étude de la flore rhinopharyngée car c'est le moyen le plus simple pour obtenir rapidement des souches *S.pneumoniae*.

1- Recueil de données :

1-1- Le questionnaire :

Les données cliniques et épidémiologiques ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire qui a permis d'obtenir des renseignements sur :

- Caractéristiques socio-démographiques comme le sexe, le lieu de résidence, le mode de garde, la taille de la fratrie.
- Informations médicales comme l'existence d'une infection ORL au moment du prélèvement, notion de tabagisme passif, l'existence d'une infection virale concomitante, l'administration d'antibiotiques.

1-2-Les prélèvements :

Un seul prélèvement nasopharyngé par écouvillon stérile a été réalisé au niveau du cornet moyen de chaque enfant (Figure 1). Les prélèvements ont été acheminés rapidement au laboratoire de Microbiologie de la Faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech pour mise en culture.

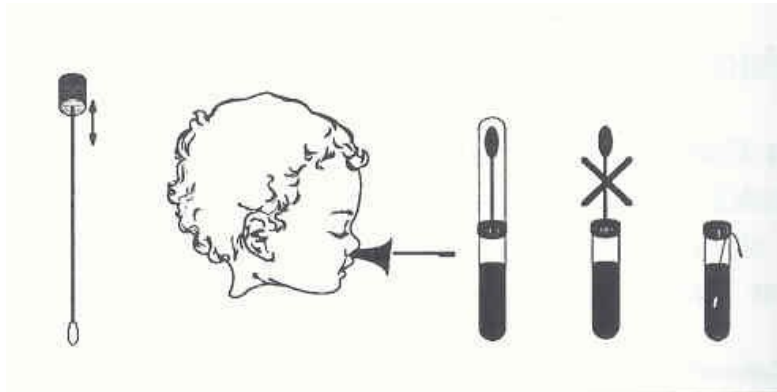


Figure 1 : Technique de prélèvement rhinopharyngé chez le nourrisson.

2-Analyse Microbiologique :

2-1-Culture :

Les écouvillons reçus ont été remis en suspension dans 0,5 ml d'eau physiologique stérile et une gélose à 5% de sang a été ensemencée avec 0,1 ml de cette suspension et mise en incubation à 37°C sous 10 % de CO₂ pendant 24 à 48 heures.

2-2-Identification de la souche :

Les souches du pneumocoque ont été identifiées sur la base des caractères morphologiques, culturels, biochimiques (alpha hémolyse, sensibilité à l'optochine, lyse par les sels biliaires).

a. Morphologie :

Au Gram, les pneumocoques présentent une morphologie caractéristique, ce sont des cocci gram positif, groupés en diplocoques, lancéolés et capsulés en forme de 8 ou présentant un aspect en flamme de bougie (Figure 2).

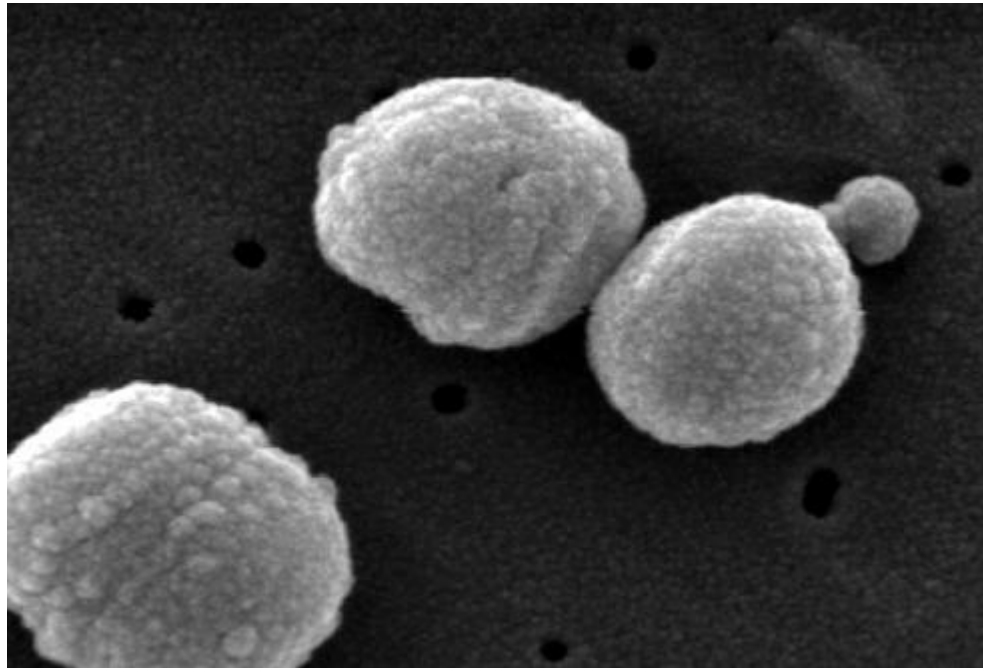


Figure 2 : Streptococcus pneumoniae vu au microscope électronique à balayage.

a. Recherche de l'hémolyse :

Une atmosphère d'incubation enrichie en CO₂ (5 à 10%) voire une atmosphère anaérobie favorise l'expression de l'hémolysine. Les pneumocoques sont généralement alpha hémolytiques. Sur la gélose au sang, les colonies sont entourées d'un halot verdâtre traduisant l'hémolyse incomplète des hématies.

b. Test à l'optochine :

C'est un test spécifique qui permet d'identifier de façon rapide et présomptive les souches de *S. pneumoniae*. Sur une gélose au sang ensemencée préalablement par une suspension bactérienne, un disque d'optochine à 5 µg est placé au centre. La gélose est alors incubée 18-24h en atmosphère de CO₂. Si une zone d'inhibition d'au moins 15 mm apparaît autour du disque, le test est alors considéré comme positif (sensibilité de la souche).

Seuls les pneumocoques sont sensibles à l'optochine, tout en sachant que 5% des souches peuvent être résistantes.

c. Lyse par les sels biliaires :

Parmi les streptocoques, seuls les pneumocoques sont solubles dans la bile. Le test consiste à préparer une suspension dense à partir d'une culture pure de 24 heures sur gélose au sang. A 500 µl de cette solution, on ajoute deux gouttes d'une solution de désoxycholate de sodium à 10%. Après 30 minutes à 37 °C, on note, en cas de positivité, un éclaircissement de la solution après comparaison avec une suspension témoin ou le désoxycholate de sodium est remplacé par de l'eau.

2-3-Sensibilité des pneumocoques à la pénicilline :

Pour les pneumocoques, l'étude de la sensibilité aux antibiotiques sur milieu gélosé s'effectue selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM) sur gélose au sang en atmosphère aérobie. A partir d'une culture de 18-24 heures sur milieu gélosé approprié, une suspension à 0.5 Mac Farland est préparée en solution saline. La suspension est diluée au 1/10^{ème} avant d'êtreensemencée par écouvillonnage en respectant les mesures de sécurité nécessaires. Les disques sont ensuite déposés sur la gélose. L'interprétation se fait selon les recommandations de la (CASFM).

Il existe un manque de corrélation entre les diamètres obtenus sur milieu gélosé et les CMI en ce qui concerne notamment les bêta-lactamines et tout particulièrement la pénicilline G pour les pneumocoques.

De plus les protéines liant la pénicilline (site d'action des Bêta-lactamines) étant différentes d'une molécule à l'autre, il est impossible d'extrapoler une diminution de sensibilité à la pénicilline G aux autres bêta-lactamines. De ce fait, le CASFM préconise d'étudier la sensibilité à la pénicilline G des pneumocoques à l'aide d'un disque d'oxacilline à 5µg. si le diamètre est supérieur ou égal à 26 mm, la souche est considérée comme sensible à la pénicilline G et aux autres bêta-lactamines. Lorsque le diamètre est inférieur à celui cité, les CMI vis-à-vis de la pénicilline G, de l'amoxicilline et du céfotaxime doivent être déterminées afin de confirmer ou d'infirmer la diminution de sensibilité.

2- 4-Technique d'E-Test :

En pratique, les CMI sont souvent déterminées par la méthode E-test utilisant des bandelettes imprégnées d'un gradient de concentrations de l'antibiotique. Ces bandelettes pour la pénicilline G, l'amoxicilline et le céfotaxime sont déposées sur une géloseensemencée par écouvillonnage délimitant ainsi une zone d'inhibition plus au moins longue selon la CMI de l'antibiotique. La lecture de la CMI se fait directement sur la bandelette au point d'intersection avec la zone d'inhibition.

Les souches ont été classées en fonction des concentrations critiques hautes et basses proposées par le CASFM. (Tableau I)

Tableau I : Interprétation de la sensibilité aux bêta-lactamines chez le pneumocoque en fonction de la CMI.

	Sensible	Intermédiaire	Résistant
Pénicilline G	$\leq 0,06$	$0,06 < I \leq 1$	>1
Amoxicilline	$\leq 0,5$	$0,5 < I \leq 2$	>2
Céfotaxime	$\leq 0,5$	$0,5 < I \leq 2$	>2

2-5-Sérogroupe et sérotype :

Les souches de *S.pneumoniae* identifiés ont été adressées dans un milieu de transport approprié

**Etude de Pneuocoque de portage phinopharygne chez le nourisson
A Marrakech**

(TGV) au laboratoire de Microbiologie du Professeur Bingen à l'hôpital Robert Debré à Paris pour étude de la sensibilité et sérotypage.

Les sérogroupe/sérotypes des souches de *S.pneumoniae* ont été déterminés par agglutination sur lame à l'aide de particule de latex sensibilisées à partir des antisérums du Statens Serum

Institut de Copenhague (Danemark) recouvrant les serogroupe/sérotypes 1, 3, 4, 6, 9, 14, 18,19 et 23. Les souches de sérogroupe 19 ont été sérotypées par PCR. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel Epi info.



RESULTATS

Etude de Pneumocoque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

Pendant la période de 2008 à 2009, 660 enfants sains âgés de deux ans ont été prélevés au cours des visites systématiques de suivi des vaccinations au niveau des différents dispensaires de la région de Marrakech. Un total de 302 souches de *S.pneumoniae* ont été isolées.

Le portage de pneumocoque a été retrouvé chez 45,8% des enfants prélevés (Figure 3). La moyenne d'âge des enfants porteurs était de 10,6 mois +/- 6,5 (écart type) avec un $p=0,005$.

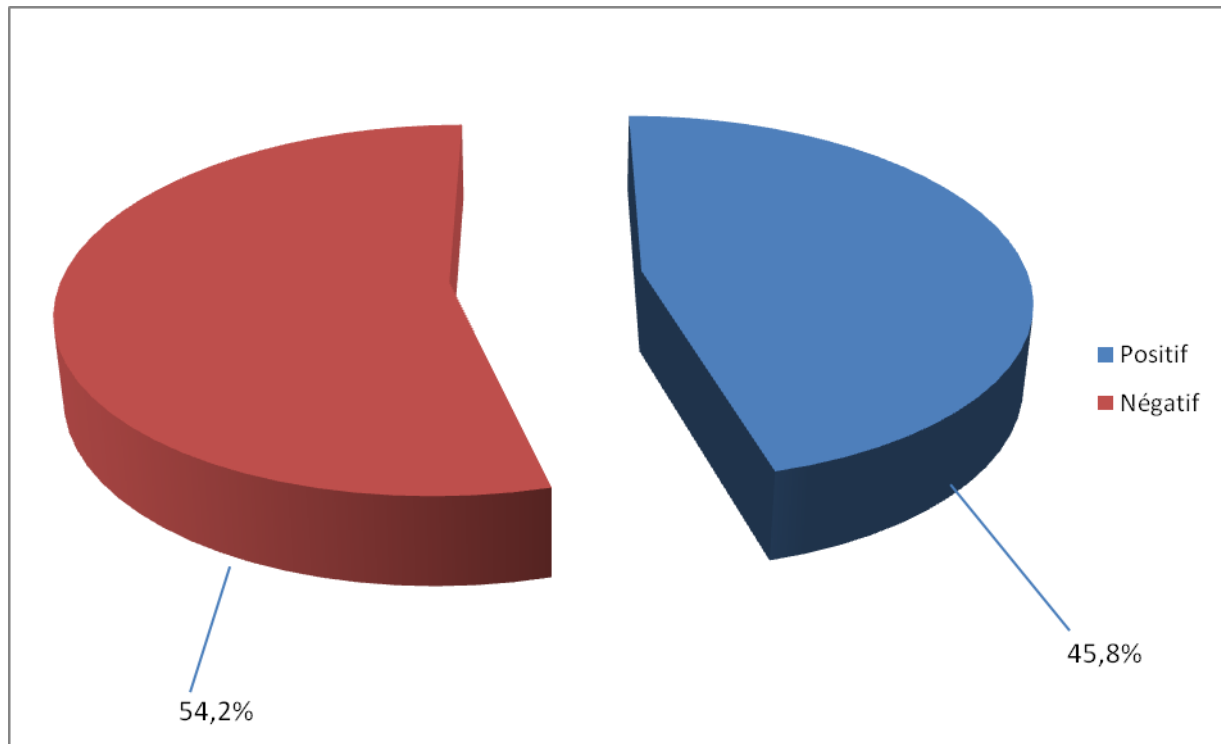


Figure 3 : Taux de portage de pneumocoque chez les nourrisson prélevés.

Ces résultats dépendaient de plusieurs paramètres qui sont les facteurs de risque de portage rhinopharyngé.

I. FACTEURS DE RISQUES DE COLONISATION A PNEUMOCOQUE:

1-La Fratrie :

Nous avons constaté un portage augmenté chez les enfants ayant une fratrie de plus de 1, 52,4% parmi eux ont un portage positif ($p=0,004$, OR=1,4) (Figure 4).

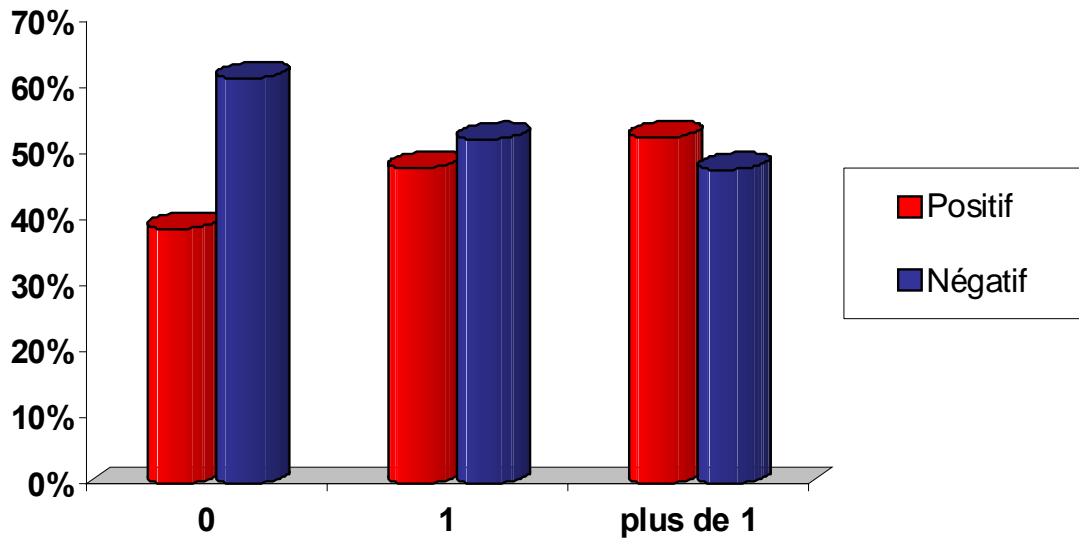


Figure 4 : Taux de portage de pneumocoque selon la fratrie.

2-Le tabagisme passif :

L'environnement fumeur constitue aussi un facteur important de colonisation. Dans notre étude parmi les enfants prélevés 204 (55,4%) vivaient avec un membre de la famille fumeur (Figure 5).

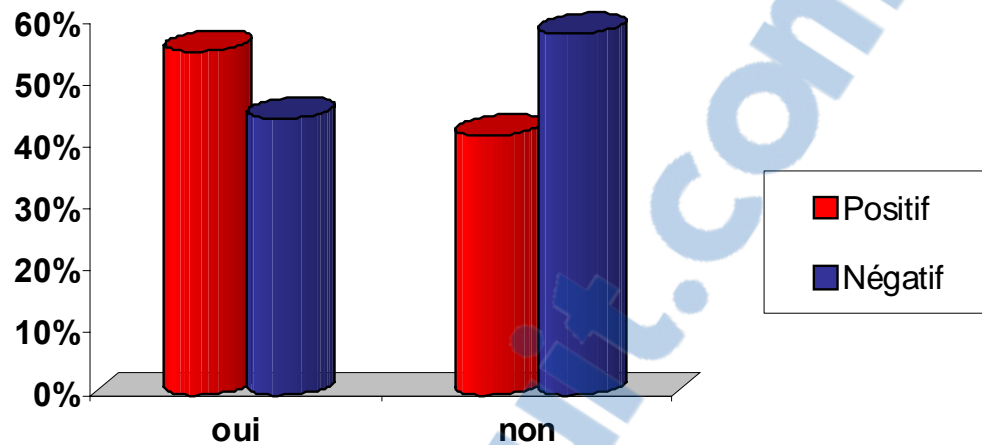


Figure 5 : Taux de portage de pneumocoque et le tabagisme passif.

3- Allaitement maternel :

Dans notre étude, les nourrissons allaités au sein de moins de deux mois ont présenté un taux de portage élevé (58,7%) (Figure 6).

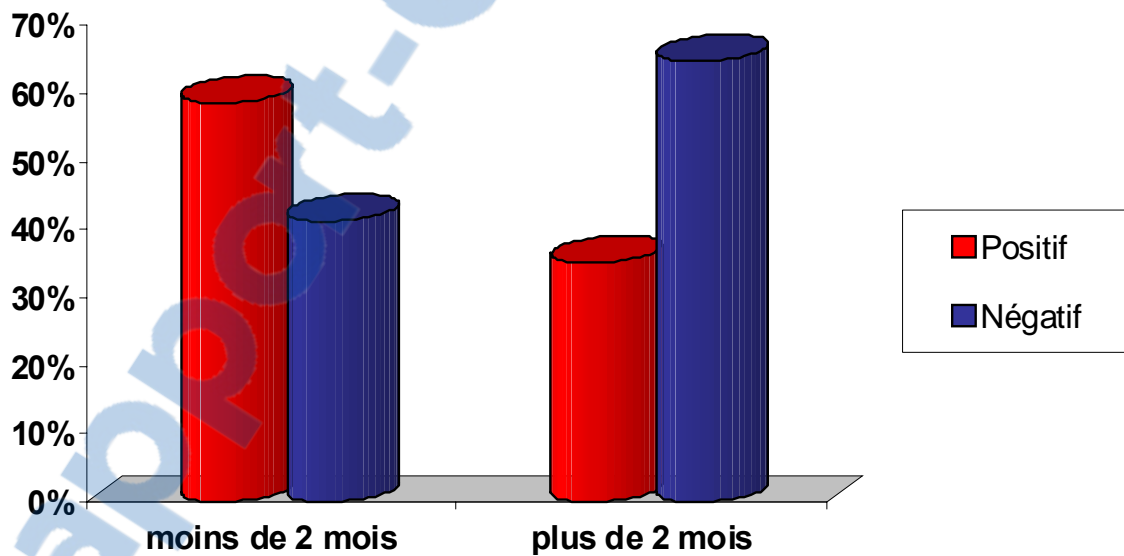


Figure 6 : Taux de portage de pneumocoque et allaitement maternel.

4-Mode de garde :

Nous avons observé que les enfants gardés en crèche ont un taux de portage élevé (80,6%), (Figure 7).

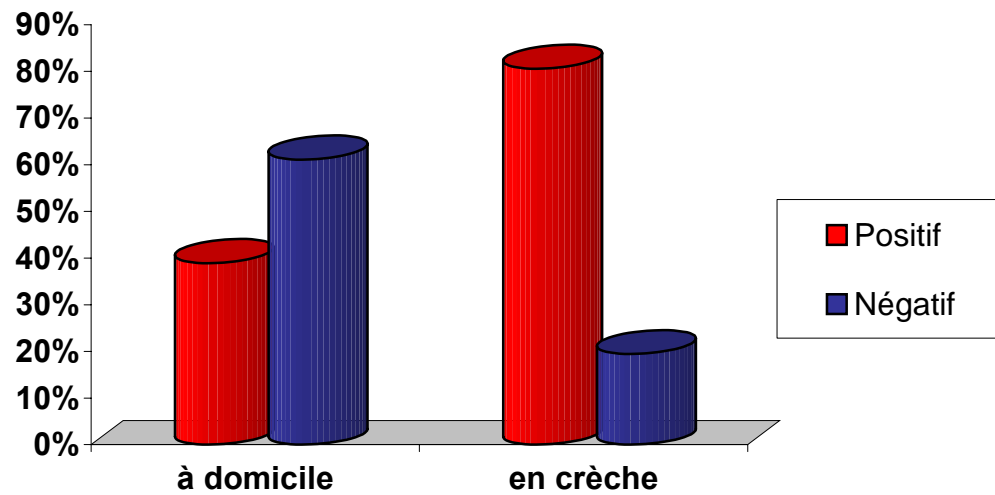


Figure 7 : Taux de portage de pneumocoque selon le mode de garde.

5-Conditions socio-économiques :

Dans cette étude 65% des nourrissons ayant un portage positif vivaient dans des conditions socio-économiques défavorables (Figure 8).

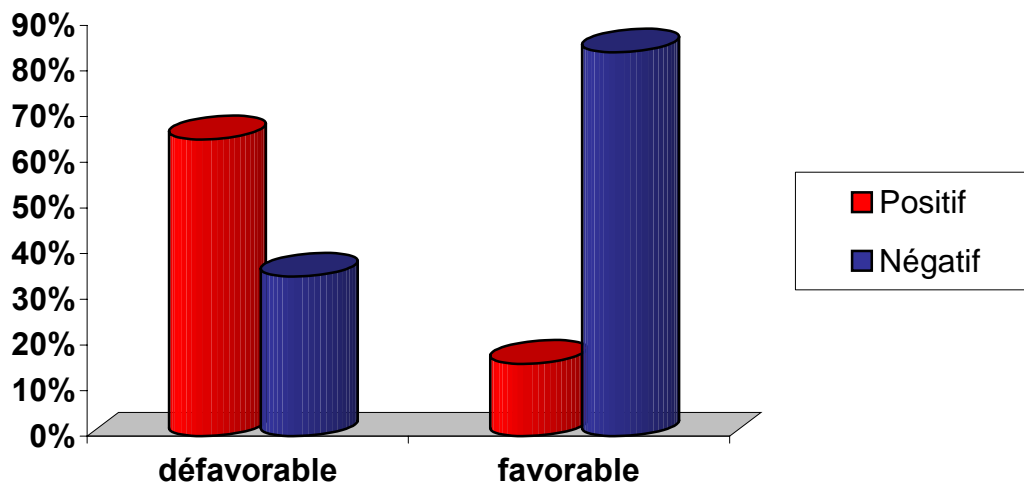


Figure 8 : Taux de portage de pneumocoque selon le niveau socio-économique.

6-Infections concomitantes :

Au moment où les prélèvements ont été réalisés, 7 enfants présentaient une infection virale, 5 d'entre eux ont un portage de pneumocoque positif ce qui montre que ces infections concomitantes favorisent ainsi, le portage des souches de pneumocoque.

II. PROFIL DE SENSIBILITE DE PNEUMOCOQUE A LA PENICILLINE :

La détermination de la CMI de la pénicilline des souches de PSDP nous a permis démontrer que ces souches représentaient 34,7%. Parmi ces souches, 12,9% étaient de haut niveau de résistance à la pénicilline et 87,1% étaient de bas niveau de résistance à la pénicilline. Pour l'amoxicilline, la résistance a concerné 3,30% des souches et aucune résistance au céfotaxime n'a été retrouvée (Tableau II, Figure 9).

Tableau II : Résistance des souches isolées de portage de *S. pneumoniae* chez les enfants de moins de deux ans de 2008 à 2009

Antibiotique/Résistance	<i>S.pneumoniae</i>	(n= 150)
CMI	CMI 0,1-1µg/ml	CMI >2µg/ml
Penicilline G	48 (32%)	4 (2, 66 %)
Amoxicilline	5 (3, 30%)	-
Céfotaxime	0	-

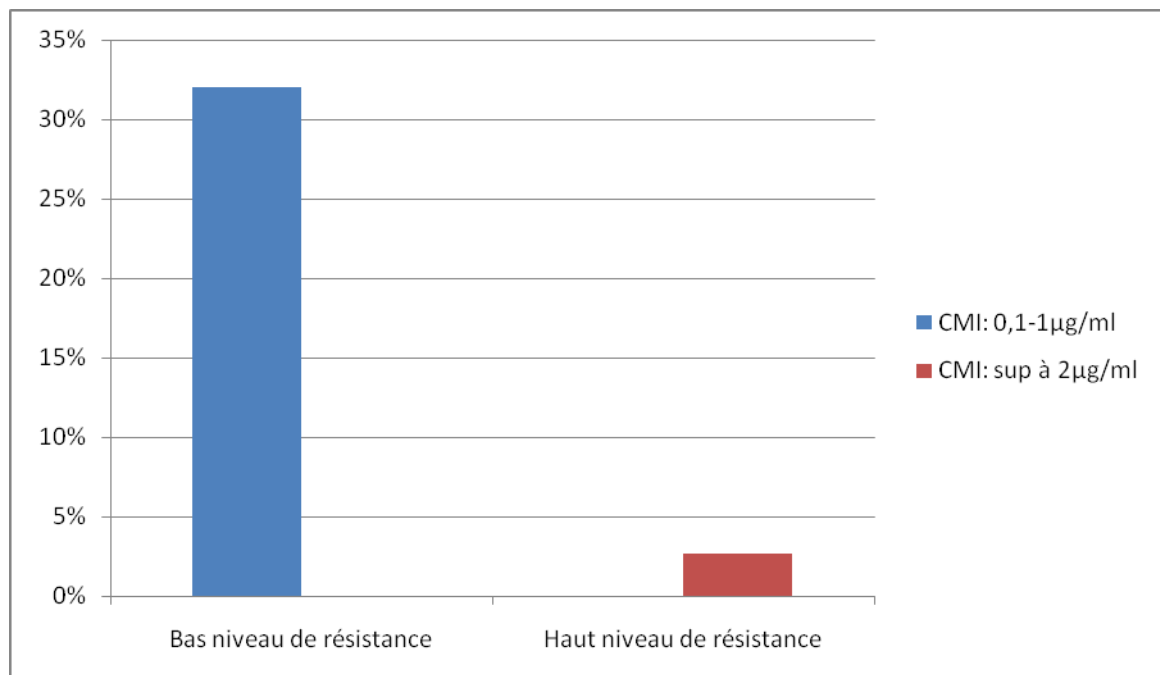


Figure 9 : Sensibilité de pneumocoque à la pénicilline.

III. DISTRIBUTION DES SEROGROUPES :

Les sérogroupes des 302 souches de pneumocoque ont été déterminés à l'aide des antisérums fournis par le Staten Serum Institut (Copenhague, Danemark). La représentativité des différents sérotypes est représentée dans les figures 10 et 11.

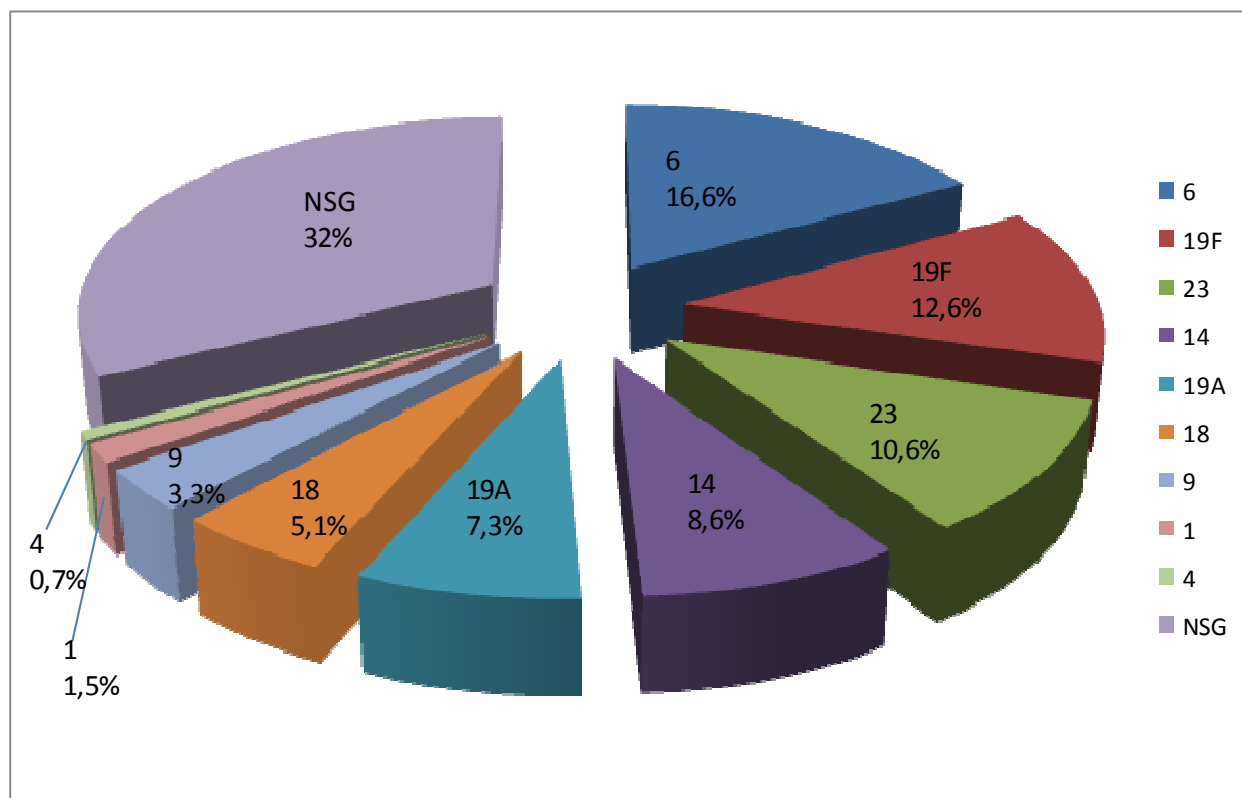


Figure 10 : Distribution des sérotypes des souches isolées de pneumocoque

NSG : non sérogroupable hors les sérogroupe (1,3,4,6,9,14,18,19,23)

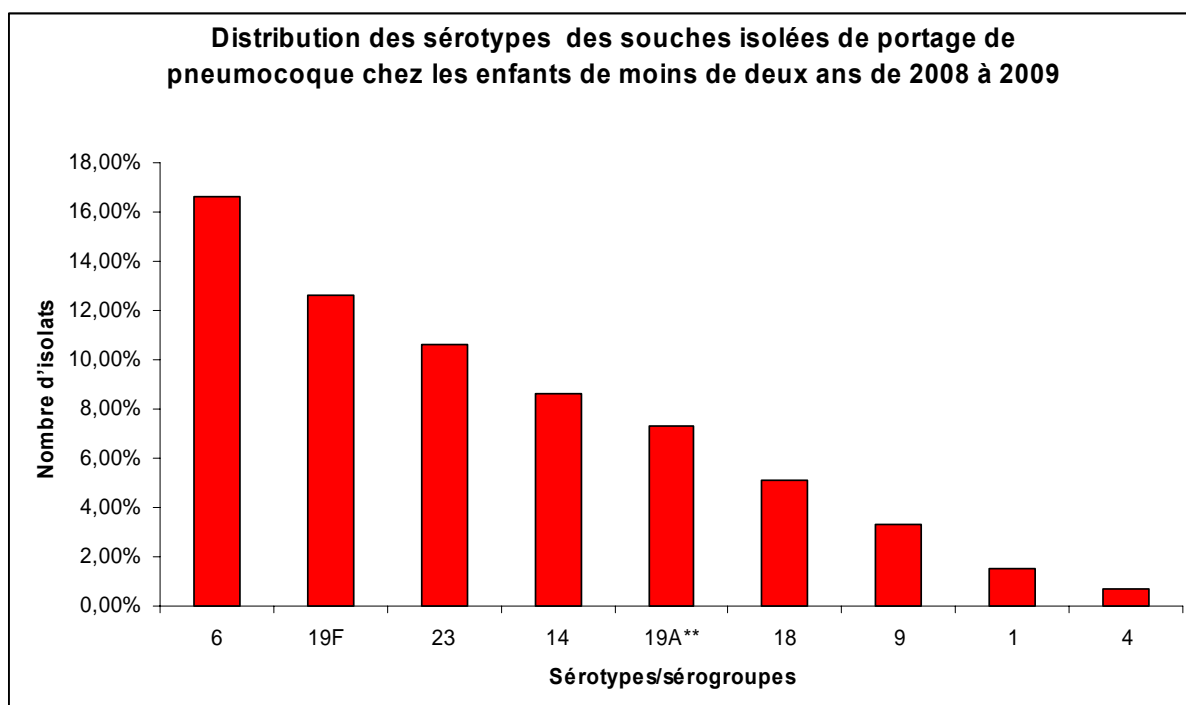


Figure 11 : Distribution des sérotypes des souches isolées de pneumocoque.

IV. COUVERTURE VACCINALE :

La couverture vaccinale par le vaccin conjugué heptavalent PCV7 qui inclus les sérotypes 4, 6B, 9V, 14,18C, 19F, 23F était de 57,33% et pour le vaccin conjugué à 13 valences PCV13 qui inclus les sérotypes duPCV7 et les sérotypes 1, 3, 5, 6A, 7F et 19A, la couverture vaccinale atteignait 85%



DISCUSSION

I- RAPPELS :

1-Historique :

S. pneumoniae, couramment appelé pneumocoque, fut isolé 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.

2-Taxonomie :

S.pneumoniae appartient à la famille des *Streptococcaceae* rassemblant plus de 80 espèces Bactériennes [6]. Elle regroupe les cocci à gram positifs, dépourvus de catalase et de cytochrome oxydase, produisant de l'acide lactique par fermentation du glucose. L'analyse des séquences des ARNr ainsi que celles de plusieurs gènes d'enzymes bactériennes montrent une étroite similitude en *S. pneumoniae*, *S. mitis* et *S.oralis*.

3-Habitat :

Le *S.pneumoniae* colonise fréquemment les voies respiratoires de l'Homme. Son habitat principal est constitué par le rhino-pharynx. 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[7].

4-Aspects microbiologiques :

4-1-Morphologie et structure :

A l'examen microscopique, il se présente comme un cocci gram positif, généralement capsulé (halo clair autour de la bactérie), d'allure lancéolée (en flamme de bougie), typiquement groupé par deux (diplocoque) ou parfois de manière isolée en chaînette. Quand il est en voie de lyse, il peut se présenter sous forme plus ou moins pseudo-bacillaire.

4-2 -Caractères culturels :

S. pneumoniae est une bactérie aéro-anaérobie, cultivée sur des milieux riches, généralement sur gélose supplémentée à 5% de sang de mouton. Il pousse en 24 à 36 heures en anaérobiose strict ou sous atmosphère enrichie en CO₂. Il 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.

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 capsule, ce qui augmente la taille des colonies et leur donne un aspect muqueux.

4-3-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[10]. Les souches les plus virulentes, celles 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, ce sont des sérogroupes peu immunogènes (6, 9, 14 ,19 ,23) qui sont fréquemment retrouvés en portage et dans les infections ORL ou systémiques[11].

4-4- Caractères biochimiques:

Le pneumocoque est dépourvu de catalase et de peroxydase. 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

4-5- Facteurs de virulence:

Les facteurs majeurs de virulence de *S.pneumoniae* sont la capsule bactérienne et la pneumolysine. La capsule, couche la plus externe de la bactérie, est constituée de macromolécules polysaccharidiques. 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.

5-Pouvoir pathogène :

S.pneumoniae est une des premières causes bactériennes dans le monde de sepsis, pneumonies, méningites, otites moyennes aiguës (OMA), et sinusites. Il est responsable d'une morbi-mortalité importante en particulier dans les infections pulmonaires et les méningites.

6-Diagnostic bactériologique:

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 et d'un test de solubilité dans la bile.

Enfin, dans les cas difficiles, il est possible d'avoir recours à des techniques de biologie moléculaire (PCR sur LCR).

7-Prophylaxie :

Il existe deux principaux vaccins différents : le vaccin polysidique non conjugué et le vaccin polysidique conjugué.

7-1 -Vaccin polysidique non conjugué:

Constitué de polysaccharides extraits de la capsule de 23 sérotypes de pneumocoque: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. Il induit une réponse thymo-indépendante. Chez l'enfant de moins de deux ans, l'immaturation immunologique est responsable d'une faible réponse au vaccin polysidique non conjugué.

Chez l'adulte, la réponse en anticorps après injection est variable suivant les sérotypes : elle est constamment faible pour le 23F.

Le taux de protection théorique se situe entre 85 et 90 % mais son efficacité semble en pratique plus faible. Ce succès mitigé s'explique par:

- ❖ immunogénicité faible, non seulement pour les sérotypes 23F, mais aussi pour les sérotypes

6,10A, 18B, 19F et 22 (alors que les sérotypes 23, 19 et 6 font partie des sérotypes les plus résistants aux antibiotiques) ;

- ❖ efficacité variable en fonction de la pathologie sous-jacente prédisposant aux infections pneumococques; modeste ou nulle pour certaines d'entre elles (déficit immunitaire);
bonne

(>60%) pour d'autres (diabète, asplénie anatomique, asthme et broncho pneumopathie chronique obstructive, insuffisant cardiaque) [13].

- ❖ Inefficacité avant l'âge de deux ans.
- ❖ L'existence d'une réponse thymo-indépendante a pour corollaire une réponse modeste, variable quantitativement, de courte durée, sans réponse anamnésique en cas de nouvelle stimulation antigénique.

Ce vaccin n'induit pas d'immunité muqueuse et ne modifie donc pas le portage pharyngé.

7-2 -Vaccin polysidique conjugué :

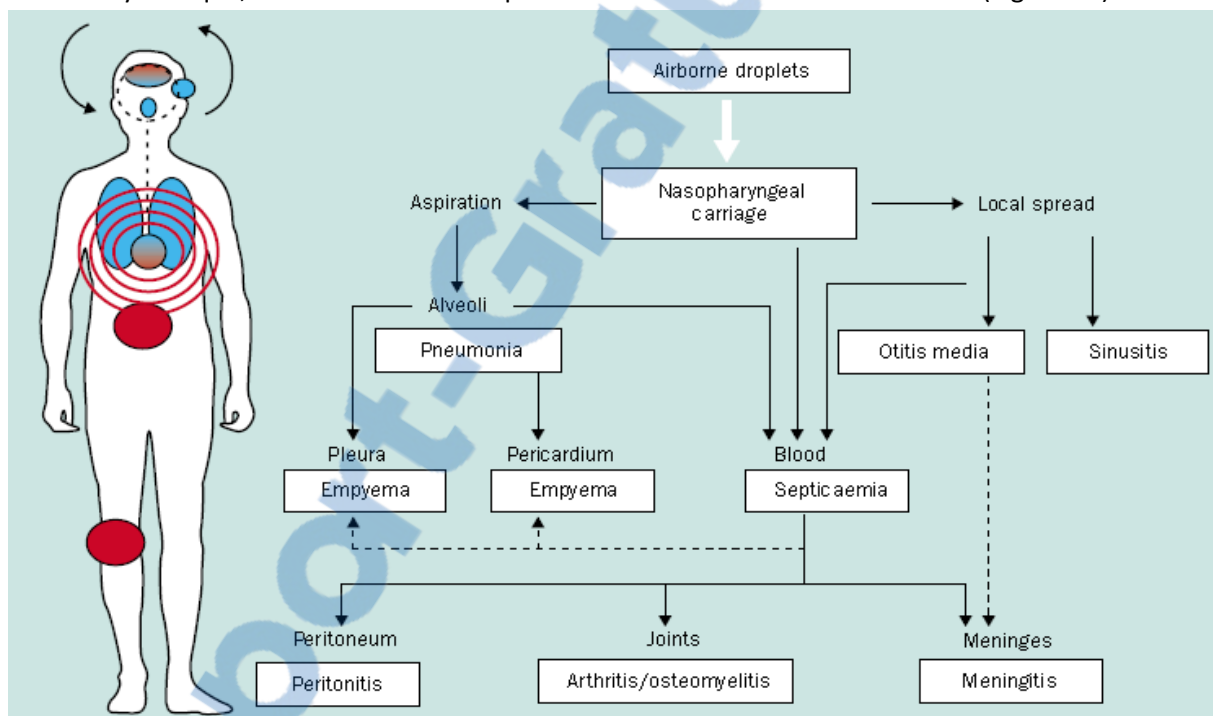
Il contient sept sérotypes: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F qui sont les plus souvent responsables d'infections invasives. Théoriquement, il couvrirait 77% des sérotypes rencontrés dans les méningites, 84% dans les bactériémies et 80% des OMA. Cette efficacité serait encore plus élevée pour les PSDP (91% pour les méningites, 100% pour les bactériémies et 96% pour les otites) [11] .

Les vaccins conjugués (comme pour *Haemophilus influenzae* de type b) induisent une réponse T dépendante intense, dès les premiers mois de vie, avec un effet rappel important lors de la ré-exposition à l'Ag en rapport avec la mise en place de la mémoire immunitaire.

II-COMMENTAIRES :

Le pneumocoque est une bactérie très répandue, présente dans le nez ou dans la gorge des tout-petits.

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). Ce portage rhinopharyngé précède l'infection, mais celle-ci ne survient que dans un petit nombre de cas. Des études antérieures ont montré que la colonisation du rhinopharynx est un processus dynamique, évoluant dans le temps et en fonction de nombreux facteurs (Figure 13).



Lancet Infect Dis 2004; **4**: 144-54

Figure 13 : Colonisation nasopharyngée par le pneumocoque.

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 [14, 15, 16].

Dans la limite de la recherche bibliographique, cette étude est la première étude réalisée sur le portage sain chez les enfants de moins de deux ans au niveau national. Les données rapportées par Casablanca et Rabat ont concerné les souches invasives du *S. pneumoniae* chez l'enfant de moins de 5 ans [1, 2].

Etude de Pneumocoque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

Il existe une controverse dans la littérature publiée sur la sensibilité des prélèvements de l'oropharynx par rapport aux prélèvements prises du nasopharynx. En 1961 Box et coll [17] ont effectué une étude de la flore bactérienne des voies respiratoires supérieures avec une comparaison de la région nasale antérieure, le nasopharynx et l'oropharynx. Il a été conclu qu'en termes de flore bactérienne, l'oropharynx et le nasopharynx sont similaires.

Dans notre étude le portage de *S.pneumoniae* a été retrouvé chez 45,8% des enfants prélevés au niveau de la région de Marrakech. 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% [3, 4, 18,19]. Ce portage varie en fonction de différents paramètres : l'existence d'une fratrie de plus de 1 ($p=0,004$, OR=1,4), l'environnement fumeur ($p=0,002$, OR=1,7), l'allaitement de moins de deux mois, le mode de garde, l'antibiothérapie et le bas niveau socio-économique.

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% [31,32]. Dans certains pays asiatiques et africains comme l'Inde[31], l'Indonésie[33], la Gambie[34], le taux de portage est de 70,2, 48 et 90% respectivement, tandis que dans certains pays européens, comme la France[35], et la Finlande [36] il était plus faible (34 et 19,7% respectivement).

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 [20,21,22], dans notre étude elle est de 80,6%. La promiscuité est également une caractéristique observée dans la vie en crèche [7], ou 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.

La prévalence de la colonisation par le pneumocoque observée au niveau de la région de Marrakech est considéré comme faible en comparaison avec les données des autres pays. Woolfson et al [23] démontre une prévalence de colonisation de nasopharynx de 71,9% chez des enfants africains moins de 6 ans atteints de rhinopharyngite aigue. Dagan et al [24] en Israël a révélé un taux élevé de colonisation (63%) parmi les enfants sains. Boken et al[25] décrit un portage de 59% chez les enfants âgés de 2 à 24mois qui fréquentaient une garderie à Omaha (Etats-Unis) en 1995, et 55% chez une population similaire dans le Nebraska (Etats-Unis).

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. Une étude réalisée a montré que le pourcentage de portage est passé de 37% à 67% dans les fratries de plus de deux [8].

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 [7].

Les résultats de cette étude ont rapporté 65% d'enfants porteurs vivant dans des conditions socio-économiques défavorables.

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 [26,27].

Etude de Pneumo-coque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

Ces infections concomitantes favorisent ainsi, le portage des souches de pneumocoque et des travaux réalisés ont rapporté un taux de portage de 27% pour des enfants sains et de 40% pour des enfants ayant une rhinopharyngite et de 55% chez les enfants présentant une OMA [9].

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 reçus un allaitement de moins de deux mois. Différents facteurs jouent ainsi un rôle important comme facteurs favorisant le portage des souches de *S.pneumoniae* [28, 29,30].

Un des points forts de notre étude est qu'elle a inclus les nourrissons à la fois de population rurale et urbaine. Pirincipi et al [37] a constaté que vivre dans des régions rurales est un facteur de risque de portage, Soewignjo et al n'a pas montré de différence entre les deux populations [33]. Dans notre étude la différence n'était pas statistiquement significative.

S. pneumoniae est resté uniformément sensible à la pénicilline pendant plus de 25 ans d'utilisation de cet antibiotique. En France, la première souche clinique de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline a été isolée en 1978. La fréquence d'isolement de PSDP est négligeable jusqu'en 1987; puis la proportion a augmenté chaque année pour atteindre plus de 50% en 2002 tous sites d'isolement confondus [12].

Depuis la découverte des souches de PSDP aucun continent n'a été épargné. La dissémination des souches constitue un véritable problème de santé publique motivant la réalisation d'enquêtes épidémiologiques aussi bien au niveau régional, qu'au niveau national et international. Il existe de grandes variations dans la répartition spatiale et temporelle des souches de sensibilité diminuées à la pénicilline.

Cette émergence des souches de PSDP expose à des problèmes thérapeutiques majeurs compliquant la prise en charge des infections pneumococciques invasives.

Le portage des souches de PSDP a représenté 34,7% de l'ensemble des souches testées. La résistance à l'amoxicilline a concerné 3,3% des souches et aucune résistance au céfotaxime n'a été retrouvée.

Les pénicillines constituent le traitement de choix des infections à pneumocoque du fait de leur bonne activité et de leur bactéricide. Ce phénomène d'émergence des PSDP est certainement favorisé par la pression de sélection des antibiotiques sur les bactéries présentes en portage rhinopharyngé qui les rend plus résistantes aux antibiotiques. Cette pression de sélection est en rapport avec l'utilisation inadaptée en quantité ou en durée des antibiotiques accentuant cette sélection de résistance [38].

En pratique, pour la plupart des souches PSDP, seule la CMI de la pénicilline augmente et les études montrent peu de souches résistantes à l'amoxicilline ou au céfotaxime [12]. Cette proportion des PSDP isolées en portage rhinopharyngé reste faible par rapport aux données de la littérature.

Des études nationales ont rapporté un pourcentage des souches de PSDP parmi les souches pédiatriques isolées d'infections invasives de 41% en 2008 [39,2]. Au niveau de la région méditerranéenne, un taux de 47% de PSDP a été décrit avec 17% de sensibilité diminuée à l'amoxicilline et au céfotaxime [40,41]. Des études tunisiennes ont trouvé des taux de 52% de PSDP isolées des infections invasives [42].

Etude de Pneumocoque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

En comparant ces résultats aux données internationales du réseau de surveillance européen EARSS, la France (36%), certains pays d'Europe de l'Est (la Roumanie 39%) et l'Espagne (32%) déclarent des pourcentages de PSDP très élevés alors que les pays Scandinaves, le Royaume-Uni, l'Italie et l'Allemagne sont peu touchés. La consommation d'antibiotiques pourrait expliquer cette hétérogénéité au sein de l'Europe. Ainsi, la France et l'Espagne sont un des plus gros consommateurs d'antibiotiques en Europe.

A l'inverse, une restriction de l'usage des antibiotiques a permis de faire diminuer le taux de PSDP, en Islande, qui avait brusquement augmenté de 1988 à 1993 [43]. Il a été démontré en effet, une relation quasi linéaire entre la quantité d'antibiotiques consommés et la prévalence des PSDP [4].

Aux Etats-Unis, il existe une augmentation progressive du taux de souches résistantes à la pénicilline G : En 1992 5,6% des souches étaient résistantes à la pénicilline G, en 1997 18,6%, en 2000 34,6% [44]. On assiste dans un même temps à une augmentation des souches multi-résistantes : 1995 9,1% ; 1998 16% ; 24.4% en 2003 [45].

Il existe deux types de vaccins antipeumococcique : le vaccin antipeumococcique polysaccharidique et le vaccin antipeumococcique conjugué.

Les vaccins anti pneumococciques conjugués ciblent les sérotypes les plus souvent responsables d'infections pneumococciques invasives chez l'enfant [46]. Ce vaccin devrait diminuer la circulation des souches résistantes et réduire l'incidence des infections à PSDP. Le vaccin antipeumococcique polysaccharidique ne pouvait apporter aucune protection chez les moins de 2 ans.

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.....

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.

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 anamnésique plus forte lors de nouvelles expositions chez les nourrissons et les jeunes enfants [47].

Plusieurs supports protéiques sont actuellement utilisés dans les nouveaux vaccins antipeumococciques conjugués : le CRM197 (mutant atoxique de la toxine diphtérique), le complexe protéique de la membrane externe du méningocoque, l'anatoxine tétanique et l'anatoxine diphtérique [47].

Malheureusement, cette technologie permet d'inclure moins de sérotypes capsulaires du pneumocoque, en comparaison avec les vaccins polysaccharidiques.

Etude de Pneucoque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

Les vaccins actuellement à l'étude contiennent 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F), 10 sérotypes ou 13 sérotypes.

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 [4, 7,18]. 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 [18].

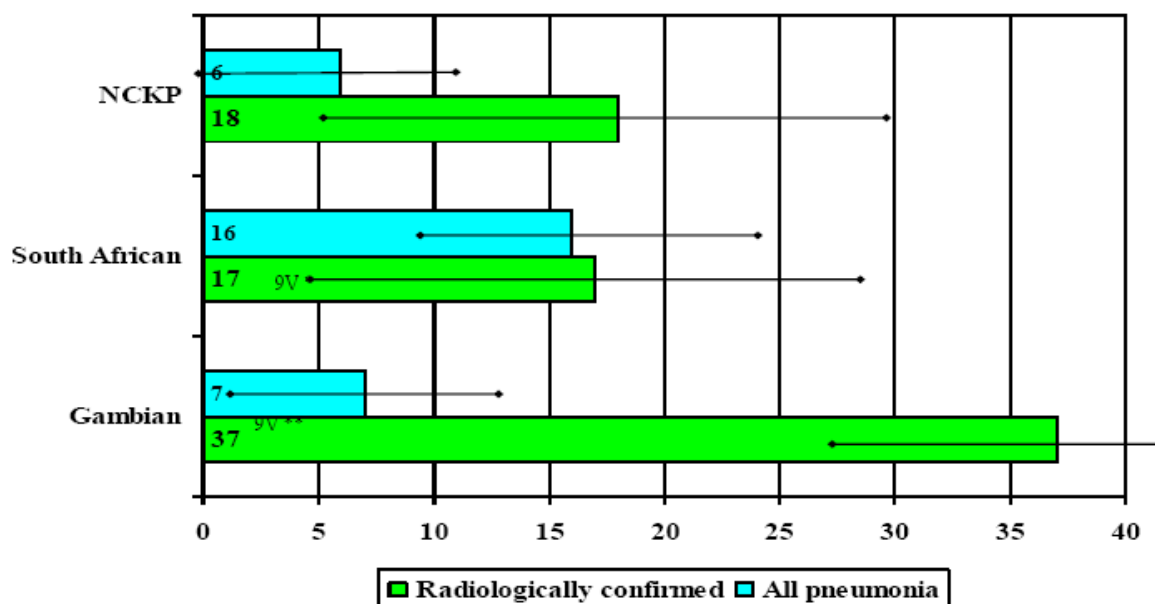
Le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent a fait l'objet de deux essais randomisés en double insu auprès de jeunes enfants.

Le premier, l'étude de Black et collaborateurs, a été réalisé chez 37 830 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 confirmées 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. 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 [48,49].

La graphique suivante montre la réduction des pneumonies cliniques et les pneumonies confirmées radiologiquement après vaccination aux Etats-Unis, Afrique Du sud et Gambie (Figure 14).



NCKP, Black, PIDJ 2002 : prospective, randomized, double-blind study, per protocol,
* Klugman et al NEJM 2003; ** Cutts F et al, Lancet 2005

Figure 14 : Intérêt du vaccin dans la réduction des pneumonies.

L'autre essai, l'étude d'Eskola et collaborateurs, a été effectué chez 1 662 enfants finlandais qui ont reçu, soit le vaccin antipneumococcique conjugué, soit le vaccin contre l'hépatite B à l'âge de 2, 4, 6 et 12 mois, en même temps que l'immunisation habituelle avec le vaccin combiné diphtérie-coqueluche-tétanos-*Haemophilus influenzae* de type b. La période de suivi des enfants a été entre 6,5 et 24 mois. On a observé une réduction des épisodes d'otites moyennes aiguës de toutes causes de 6 % (IC à 95 % : -4-16) et de 57% (IC à 95 % : 44-67) des épisodes d'otites moyennes aiguës secondaires à des sérotypes contenus dans le vaccin. On a cependant constaté une augmentation de 33 % des épisodes d'OMA secondaires à tous les autres sérotypes (IC à 95 % : -1-80) chez les enfants vaccinés, ce qui n'est pas tout à fait surprenant [50]. En effet, des changements similaires dans les sérotypes retrouvés dans le nasopharynx ont déjà été démontrés [51,52], ce qui laisse présager un phénomène de remplacement.

Dans ces deux essais cliniques, le vaccin antipneumococcique conjugué a induit une réponse immunitaire spécifique [48,50]. On ne connaît pas cependant la quantité d'anticorps nécessaires afin d'assurer une protection [53,54]. Il est possible que la mesure quantitative des anticorps ne soit pas corrélée au niveau de protection conféré par le vaccin. Dans les deux études ayant évalué l'efficacité du vaccin antipneumococcique conjugué, son utilisation s'est avérée sécuritaire.

Les résultats de notre étude 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.

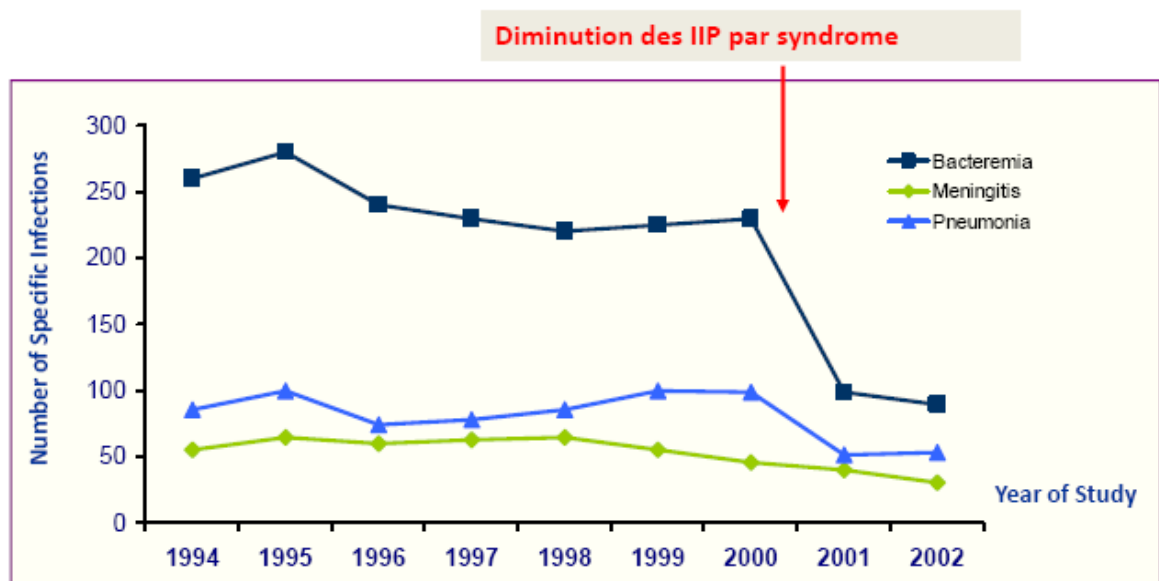
Etude de Pneucocque de portage phinopharygne chez le nourisson A Marrakech

Une nette amélioration de la couverture théorique est donc notée avec le vaccin conjugué à 13 valences.

Des études nationales ont rapporté une couverture théorique du vaccin conjugué heptavalent de 57,7% en 2008 [39]. Selon des études tunisiennes, la couverture vaccinale théorique de ce vaccin heptavalent est de 62,8% [42].

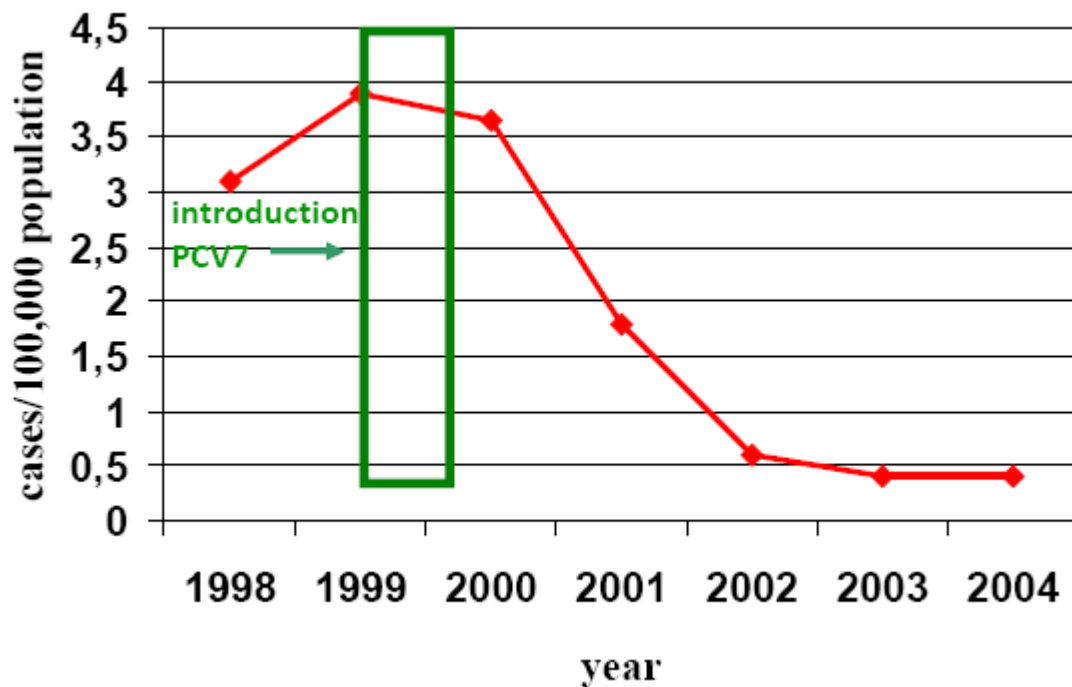
Selon les estimations de De Wals et autres, l'utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué permettrait de réduire de 60 % l'incidence des infections invasives à pneumocoque chez les jeunes enfants [55]. On peut supposer également que l'immunisation pourrait agir sur le portage des sérotypes de pneumocoque en diminuant le portage des sérotypes vaccinaux chez les enfants vaccinés, comme il a été récemment démontré [51,52], et ainsi réduire la transmission dans la communauté [56].

Les graphiques suivantes montrent l'impact de la vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent sur les infections invasives aux Etats-Unis (Figure 15, Figure 16).



Kaplan S. Pediatrics 2004

Figure 15 : Diminution des infections invasives à pneumocoque après introduction de la vaccination aux Etats-Unis.

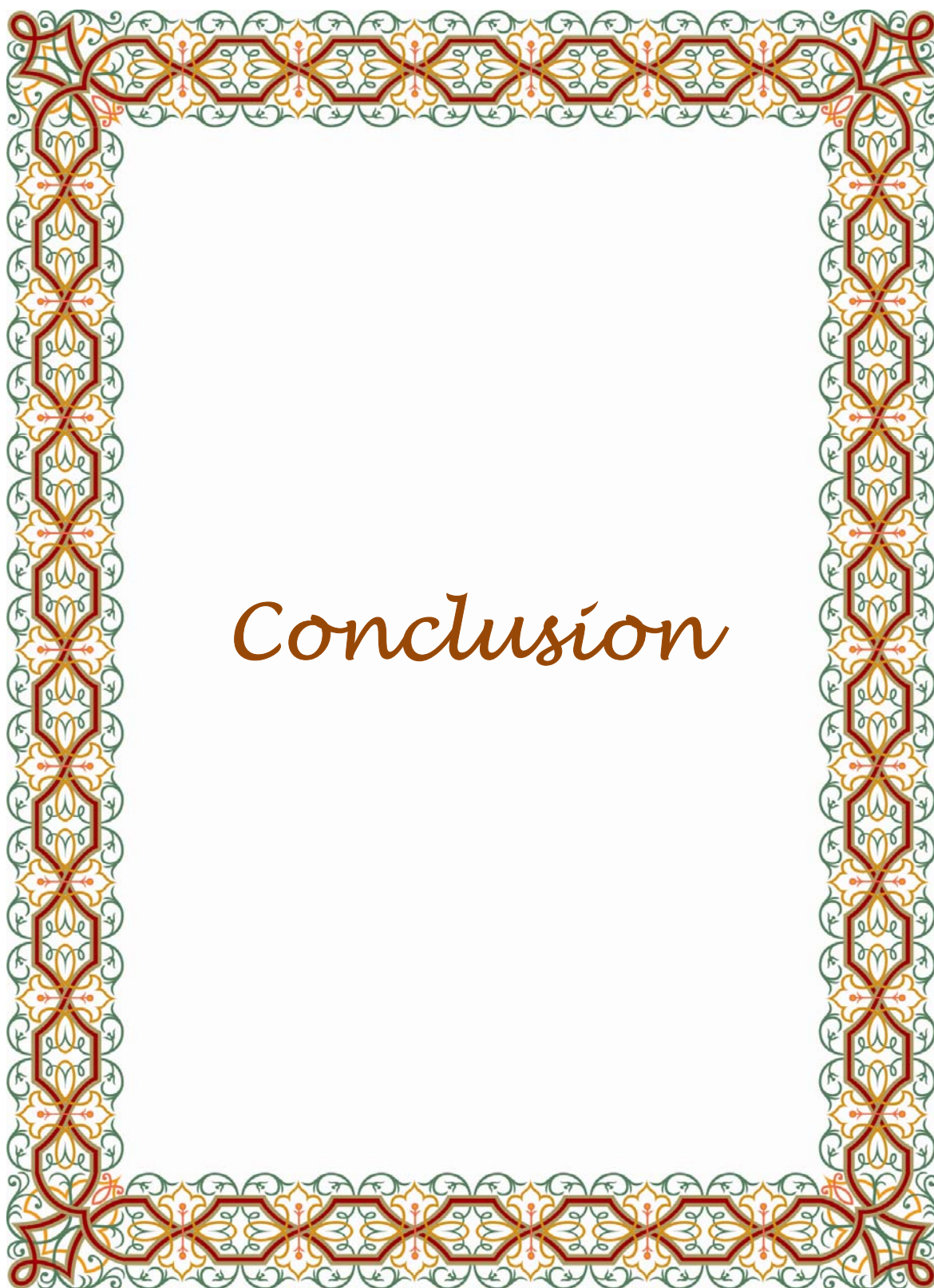


Kaplan S. Pediatrics 2004

Figure 16 : Evolution des méningites à pneumocoque chez l'enfant moins de 5 ans après introduction de la vaccination aux Etats-Unis.

La vaccination avec le vaccin antipneumococcique conjugué pourrait cependant avoir l'effet non souhaité d'augmenter le portage de sérotypes de pneumocoque non inclus au 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 [57], 35B aux Etats-Unis[58] , 15B, 15C, 21, 33F et 35B en Israël[59]. Une bonne nouvelle, ce vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valence a été récemment introduit dans notre pays.

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

Etude de Pneucocque de portage pharyngé chez le nourrisson A Marrakech

Cette première étude nationale sur le portage rhinopharyngé de *S.pneumoniae* chez les enfants âgés de moins de deux ans dans la région de Marrakech a permis de connaître les différents paramètres favorisant ce portage et de déterminer la résistance aux antibiotiques et la distribution des sérotypes isolés. Ainsi, nous avons constaté que ce portage est relativement fréquent dans notre contexte et la colonisation était liée de façon statistiquement significative à plusieurs facteurs de risques.

Dans notre étude, la résistance des pneumocoques isolés aux antibiotiques reste relativement faible par rapport aux données de la littérature. La connaissance des sérotypes circulant s'avère nécessaire avant la mise en place de la vaccination.

De tels résultats ne peuvent qu'encourager à poursuivre les mesures actuellement mise en place et notamment à insister auprès des médecins et de l'ensemble de la population sur l'importance de la rationalisation de la prescription des antibiotiques ainsi que sur l'importance de la vaccination. Ce type d'enquêtes représente un outil simple et reproductible d'analyse et de surveillance épidémiologique au moment et après l'introduction de vaccin récemment introduit dans notre programme national de vaccination.



Résumés

RESUME

Le pneumocoque n'a jamais cessé d'être le germe le plus préoccupant de la pathologie infectieuse courante. La mortalité et la morbidité qui lui sont attribuées sont impressionnantes en dehors même de tout problème de résistance aux antibiotiques.

Notre étude descriptive réalisée de 2008 à 2009 a concerné des enfants sains âgés de moins de deux ans qui ont été prélevés au cours des visites systématiques de suivi des vaccinations au niveau des différents dispensaires de la région de Marrakech.

Un total de 302 souches de *S.pneumoniae* ont été isolées. Le portage de pneumocoque a été retrouvé chez 45,8% des enfants prélevés. Ces résultats dépendaient de plusieurs facteurs de risques comme l'allaitement de moins de deux mois, présence d'une fratrie de plus de un, le tabagisme passif et le bas niveau socio-économique.

Parmi les souches isolées, 34,7% étaient de sensibilité diminuée à la pénicilline, 12,9% étaient de haut niveau de résistance et 87,1% étaient de bas niveau de résistance à la pénicilline. Pour l'amoxicilline, la résistance a concerné 3,3% des souches et aucune résistance au céfotaxime n'a été retrouvée.

La distribution des sérogroupes a montré la fréquence des sérogroupes 6, 19F, 23, 14, 19A, 18, 9, 1 et 4. La couverture vaccinale par le vaccin conjugué heptavalent était de 57,33% pour les souches isolées et pour le vaccin conjugué à 13 valences, la couverture atteignait 85%.

Les résultats de cette étude nous ont permis de déterminer les différents facteurs de risques de portage rhinopharyngé ainsi que l'état de résistance à la pénicilline chez les enfants de moins de deux ans au niveau de la région de Marrakech ce qui impose la mise en place d'une surveillance épidémiologique avant l'introduction de vaccin heptavalent au niveau local.

SUMMARY

The pneumococcus has never ceased to be the germ of most concern to the common infectious diseases. Mortality and morbidity attributed to him are impressive.

Our descriptive study conducted from 2008 to 2009 has involved healthy children less than two years of age were collected during scheduled visits to dispensaries for routine immunization in Marrakech.

Pneumococcal carriage was found in 45.8 % of children. These results were dependent on several risk factors such as less breastfeeding two months, the presence of more than one sibling, smoking liabilities and low socioeconomic level.

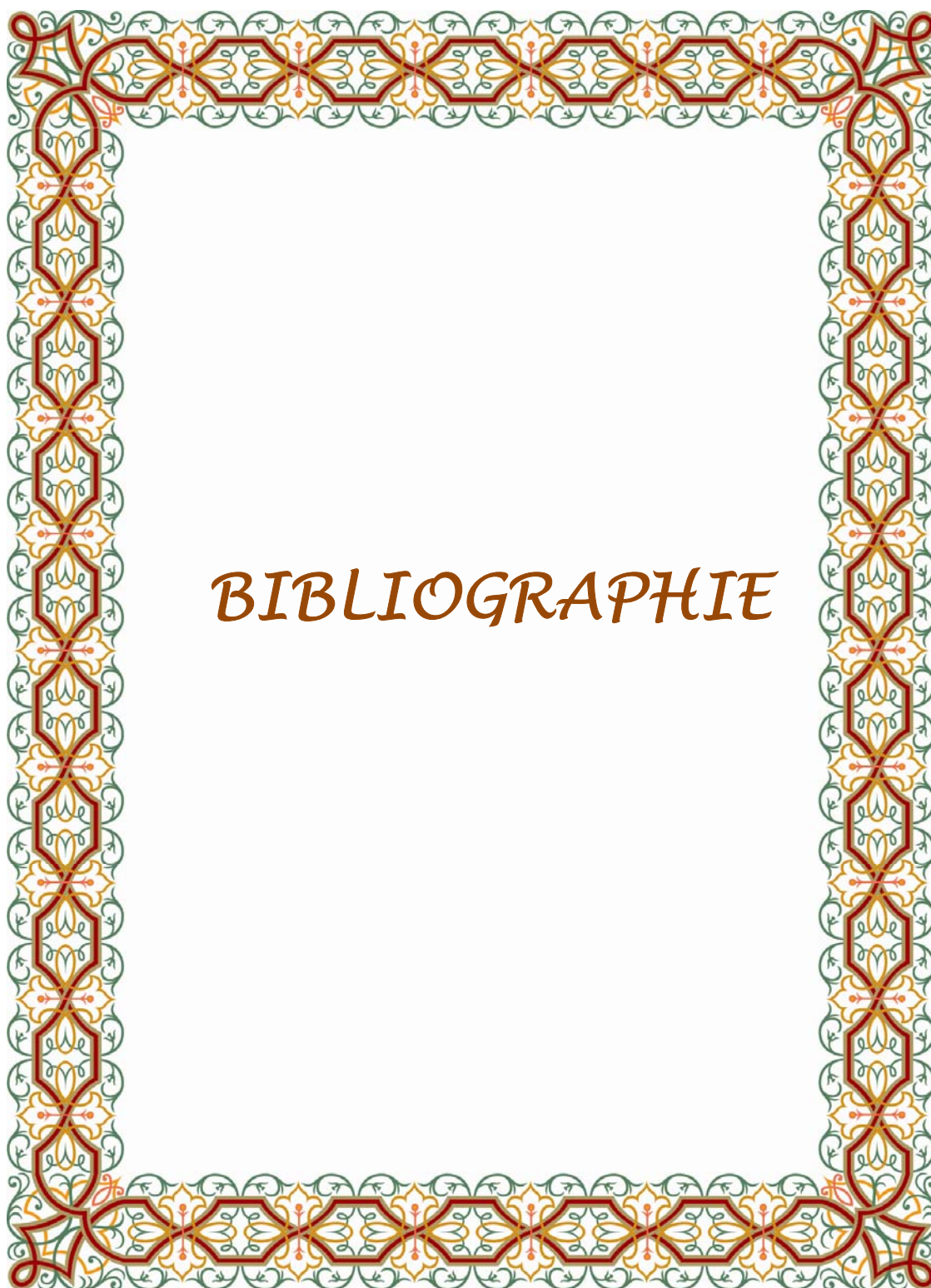
Among the strains isolated, 34,7% had reduced susceptibility to penicillin, 12.9% were high-level resistance and 87.1% were low-level resistance to penicillin. The resistance to amoxicillin was concerned 3.3% of strains and no strains were resistant to cefotaxime.

The serogroup distribution showed the frequency of serogroupes 6, 19F, 23, 14, 19A, 18, 9,1and 4. Immunization coverage by the seven-valent conjugate vaccine was at 57,33% for all the isolates and for the conjugate vaccine at 13 valences, coverage was at 85%.

The results of this study allowed identify various risk factors of nasopharyngeal carriage and the status of penicillin resistance which requires the establishment of epidemiological surveillance before the introduction of heptavalent vaccine locally.

Etude de Pneucocque de portage pharyngé chez le nourrisson
 A Marrakech

	2009	2008
	45,8	302
%12,9 ,		%34,7
%3,3		% 87,1
9 18 19A 14 23 F19 6		
%57,33		4 1
13		%85



BIBLIOGRAPHIE

**Etude de Pneumocoque de portage pharyngé chez le nourrisson
A Marrakech**

1. Belabbes H, El Mdaghri N, Redouani A, Benbachir M.

Sérotypes et sensibilité aux antibiotiques des Pneumocoques isolés au CHU de Casablanca entre 1994 et 1997.

Maroc Méd 2000, 22:265–71.

2-Benouda A, Mouline S, Alaoui MA.

Situation de la sensibilité du Pneumocoque à la pénicilline G au centre hospitalier Rabat.

Biologie-infectiologie 1996;II:18–22.

3-Varon E, Levy C, Bonnet E, Koskas M, Migault P, Fritzell B, et al.

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 2007;27:165-330.

4-Charvériat M.A, Chomarat M, Watson M, Garin B.

Étude du portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants sains âgés de 2 à 24 mois en Nouvelle-Calédonie

Med Mal Infect 2005;35,500–6.

5-Fritzell B.

Rôle de la vaccination sur les infections invasives à pneumocoque.

Journal de pédiatrie et de puériculture 2005,18:20–27.

6-Hardie JM, Whiley RA.

Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*.

Soc Appl Bacteriol Symp Ser 1997;26:1-11.

7- Raymond J, Cohen R, Moulin F, Gendrel D, Berche P.

Facteurs influençant le portage de *Streptococcus pneumoniae*.

Med Mal Infect 2002;32:13-20.

8-Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P.

Nasopharyngeal colonization in southern Israel with antibiotic-resistant pneumococci during the first 2 years of life: relation to serotypes likely to be included in pneumococcal conjugate vaccines.

J Infect Dis 1996;174:1352-5.

9-Mallet E.

Influence des collectivités sur l'incidence et l'évolutivité des otites moyennes aiguës.

Med Mal Infect 1996;26:30-3.

10- Schlegel L, Bouvet A.

Streptocoques et genres apparentés : abiotrophes et entérocoques.

Bull. Soc. Fr. Microbiol. 1998;13:7-17.

11-Bekri H, Cohen R, Varon E, et al.

**Etude de Pneumocoque de portage pharyngé chez le nourrisson
A Marrakech**

Streptococcus pneumoniae serotypes involved in children with pleural empyemas in France.
Arch Pediatr 2007;14(3):239-43.

12-Varon E, Gutmann L.

Centre National de Référence des Pneumocoques, Rapport d'activité 2004

13-Whitney CG, Schaffner W, Butler JC.

Rethinking recommendations for use of pneumococcal vaccines in adults.
Clin Infect Dis 2001;33(5):662-75.

14- Mudhune S, Wamae M.

For the Network Surveillance for Pneumococcal Disease in the East African region.
CID 2009;48:147-52.

15- Benouda A, Ben Redgeb S, Hammami A.

Antimicrobial resistance of respiratory pathogens in north African countries.
J Chemother 2009;6:627-32.

16- Bingen E.

Place du pneumocoque en pathologie infectieuse pédiatrique.
Pathol Biol 2002;50:374-9.

17-Box QT, Cleveland RT, Willard CY.

Bacterial flora of the upper respiratory tract. 1. Comparative evaluation by anterior nasal, oropharyngeal, and nasopharyngeal swabs.
Am J Dis Child 1961;102:293-301.

18- Dunais B et al.

Portage de pneumocoques dans les établissements d'accueil du jeune enfant des Alpes- Maritimes et du Nord : 1999 – 2006.
Med Mal Infect 2008;38:30–34.

19- Raymond J, Cohen R, Mouli F, Gendre D, Berche P.

Facteurs influençant le portage de *Streptococcus pneumoniae*.
Med Mal infect 2002;32:13-20.

20-Henderson FW, Gillian PH, Wait K et Goff DA.

Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant pneumococci by children in group day care.
J Infect Dis 1988;2:256-263.

21-Loda FA, Collier AM, Glezen WP, Strangert K, Clyde WA et Denny FW.

Occurrence of Diplococcus pneumoniae in the upper respiratory tract of children.
J Pediatr 1975;87:1087-1093

**Etude de Pneucoque de portage pharyngé chez le nourrisson
A Marrakech**

22-Rauch AM, O'ryan M, Rory V et Pickering K.

Invasive disease due to multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Houston day-care center. Am J Dis Child 1990;144:923-927.

23-Woolfson A, Huebner R, Wasas A, Chola S, Godfrey-Faussett P, Klugman K.

Nasopharyngeal carriage of community-acquired, antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a Zambian paediatric population.
Bull World Health Organ 1997;75(5):453-62.

24-Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A.

Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients.
Pediatr Infect Dis J 1998;17:880-5.

25-Boken DJ, Chartrand AS, Goering RV, Kruger R, Harrison CJ.

Colonization with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a child-care center.
Pediatr Infect Dis J 1995;14:879-84.

26-Harif Z, Fisher I, Fourman S, Lafargue JP, Larrouy G et al.

Enquête épidémiologique régionale sur la résistance aux antibiotiques de *Streptococcus pneumoniae* : résultats de l'observatoire pneumococcique région Aquitaine.
Méd Mal Infect 1997;27:16-23.

27-Ruuskanen O, Arcola M, Putto-Laurila A, Mertsola J, Meurman O et al.

Acute otitis media and respiratory virus infections.
Ped Infect Dis 1989;8:94-99.

28- Hietala J, Uhari M, Tuokko H, Lenonen M.

Mixed bacterial and viral infections are common in children.
Pediatr Infect Dis J 1989;8:683-6.

29- Dagan R et al.

Modeling the Association between Pneumococcal Carriage and Child-Care Center Attendance. CID 2005;9:1223-1226.

30- Ritva K et al.

Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Finnish Children Younger than 2 Years Old.
J Infect Dis 2001;184:451-459

31-Coles CL, Kanungo R, Rahmathullah L, Thulasiraj R, Santosham M, Tielsch JM.

Pneumococcal nasopharyngeal colonization in young south Indian infants.
Pediatr Infect Dis J 2001;20:289-95.

32-Berkovitch M, Bulkowstein M, Zhovtis D, Greenberg R, Nitzan Y, Barzilay B, et al.

Colonization rate of bacteria in the throat of healthy infants.
Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2002;63:19-24.

33-Soewignjo S, Gessner DB, Sutanto A, Steinhoff M, Prijanto M, Nelson C, et al.

Streptococcus pneumoniae nasopharyngeal carriage prevalence patterns among children on Lombok Island, Indonesia.
Clin Infect Dis 2001;32:1039-43.

34-Hill PC, Akisanya A, Sankareh K, Cheung YB, Saaka M, Lahai G, et al.

Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian villagers.
Clin Infect Dis 2006;43:673-9.

35-Dunais B, Pradier C, Carsenti H, Sabah M, Mancini G, Fontas E, et al.

Influence of child care on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*.
Pediatr Infect Dis J 2003;22:589-92.

36-Leino T, Auranen K, Jokinen J, Leinonen M, Tervonen P, Takala AK.

Pneumococcal carriage in children during their first two years: important role of family exposure. Pediatr Infect Dis J 2001;20:1022-7.

37-Principi N, Marchisio P, Schito GC, Mannelli S.

The Ascanius Project Collaborative Group. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children.
Pediatr Infect Dis J 1999;18:517-23.

38- karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, Evangelista AT, Critchley IA, Sahm DF.

Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States : results from the TRUST surveillance program (1998-2002).
Clin Infect Dis 2003;36:963-70.

39- Elmdaghri N, Benbachir M, Najib J, Belabbes H .

Les infections invasives à pneumocoque chez l'enfant au Maroc : résistance aux antibiotiques et fluctuation des sérotypes responsables avant introduction des vaccins conjugués.
RFL 2009;416:19-22.

40- Benouda A, Ben Redgeb S, Hammami A.

Antimicrobial resistance of respiratory pathogens in north African countries.
J Chemoth 2009;6:627-32.

41- World Health Organisation.

Pneumococcal vaccines in immunisation vaccines and biologicals. Geneva, Switzerland.
WHO 2003 [accessed February 21, 2008]
<http://www.who.int/vaccine/en/pneumococcus.shtml>

42- Smaoui H, Amri J, Hajji N, Kechrid A.

Etude de Pneumocoque de portage pharyngé chez le nourrisson

A Marrakech

Sensibilité aux antibiotiques et distribution des sérotypes des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées chez l'enfant à Tunis.

Arch Pediatr 2009;16:220-226.

43- Kristinsson KG.

Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland.

Microb Drug Resist 1995;1(2):121-5.

44-Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999- 2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995.

Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1721-9.

45-Draghi DC, Jones ME, Sahm DF, Tillotson GS.

Geographically-based evaluation of multidrug resistance trends among *Streptococcus pneumoniae* in the USA: findings of the FAST surveillance initiative (2003-2004).

Int J Antimicrob Agents 2006;28(6):525-31.

46- Black ,S et al.

Efficacité du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar®) contre les infections invasives à pneumocoque: bénéfice attendu pour les enfants en France.

Arch pediatr 2004;11:843-853.

47- 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.

48- BLACK, S et al.

Efficacy, Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Children.

Pediatr. Infect. Dis. J 2000;19:187-195.

49- BLACK, S et al.

Efficacy of Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine (Wyeth Lederle) in 37,000 Infants and Children : Impact on Pneumonia, Otitis Media, and an Update on Invasive Disease-results of the Northern California Kaiser Permanente Efficacy Trial.

Résumé 1398 de la 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco.

50- ESKOLA, J et al.

Efficacy of a Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Acute Otitis Media.

NEJM 2001;344:403-409.

51- DAGAN, R et al.

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 2000;120:1230-1237.

53-ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRA

Reduction of Nasopharyngeal Carriage of Pneumococci During the Second Year of Life by a Heptavalent Conjugate Pneumococcal Vaccine.
J. Infect. Dis 2001;174:1271-1278.

52- DAGAN, R et al.

CTICES (ACIP).

Preventing Pneumococcal Disease Among Infants and Young Children - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices.
MMWR 2000;49:1- 35

54-COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION (CCNI).

Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque.
Relevé des maladies transmissibles au Canada 2002;28:1-32.

55- DE WALS, P et al.

Benefits and Costs of Immunization of Infants with Pneumococcal Conjugate Vaccine in Canada, Montréal.
Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé, 2001, 59 p. et annexes.

56-DAGAN, et al.

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 2006;10:1250–1256.

57- Pantosti A, Gherardi G, Conte M, Faella F, Dicuonzo G, Beall B.

A novel, multiple drugresistant, serotype 24F strain of *Streptococcus pneumoniae* that caused meningitis in patients in Naples, Italy.
Clin Infect Dis 2002;35(2):205-8.

58-Beall B, McEllistrem MC, Gertz RE, Jr., et al.

Emergence of a novel penicillin nonsusceptible, invasive serotype 35B clone of *Streptococcus pneumoniae* within the United States.
J Infect Dis 2002;186(1):118-22.

59-Porat N, Arguedas A, Spratt BG, et al.

Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* clones expressing serotypes not present in the antipneumococcal conjugate vaccine.
J Infect Dis 2004;190(12):2154-61.



اقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرِاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأَفَةِ أَدْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بَادِلًا وَسَعً فِي
اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلًا رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ.. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ
وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 01

سنة 2011

دراسة النقل البلعومي للمكورة الرئوية عند الطفل
بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم/...../ 2010
من طرف

السيد عبد السلام أشكون

المزداد ب 01 يونيو 1984 بالصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

عوامل الخطر - النقل البلعومي - مقاومة البنسلين - المصلين - المكورة الرئوية

اللجنة

الرئيس

السيد م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

المشرف

السيد م. بوسكراوي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة ل. شباعة

أستاذة مبرزة في علم الأحياء

الحكام

السيد س. زهير

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

Rapport-gratuit.com

السيد ر. موتاج

أستاذ مبرز في علم الطفيليات.

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 01

سنة 2011

دراسة النقل البلعومي للمكورة الرئوية عند الطفل
بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم/...../ 2010
من طرف

السيد عبد السلام أشكون

المزداد ب 01 يونيو 1984 بالصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

عوامل الخطر - النقل البلعومي - مقاومة البنسلين - المصلين - المكورة الرئوية

اللجنة

الرئيس	السيد	م. صبيحي
		أستاذ في طب الأطفال
المشرف	السيد	م. بوسكراوي
		أستاذ في طب الأطفال
الحكام	السيدة	ل. شباة
		أستاذة مبرزة في علم الأحياء
	السيد	س. زهير
		أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة
	السيد	ر. موتاج
		أستاذ مبرز في علم الطفيليات.