

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**PREVENTION DES INFECTIONS A *STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE* CHEZ L'ENFANT**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie

Session : Juillet 2017.

Présentée par :

ZAIDI Radhia
ZIAD Ihcene

Devant le jury :

- **Président** : Dr Mahfoud. M **Maitre assistant en microbiologie CHU Blida**
- **Examinatrice** : Dr Azrou. S **Maitre assistante en microbiologie CHU Blida**
- **Examineur** : Dr Rendja. O **Maitre assistant en immunologie CHU Blida**
- **Encadrée par** : Dr Oukid. S **Maitre assistante en microbiologie CHU Blida**

Remerciements

En premier, nous remercions Dieu de nous avoir donné la force, le courage de poursuivre nos études et d'avoir guidé nos pas pour la réalisation de cette thèse de fin d'études. Ainsi que nos parents de nous avoir soutenu tout au long de notre cursus en pharmacie.

Nous tenons également à adresser nos sincères remerciements à notre promotrice Dr.OUKID pour sa disponibilité, sa compréhension, ses conseils précieux et ses orientations tout au long de notre recherche.

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :

- ❖ Dr. MAHFOUD qui nous fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.
- ❖ Dr. AZROU qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.
- ❖ Dr.RENDJA qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.

Nous souhaitons remercier monsieur le chef de département de pharmacie *professeur*

BELOUNI.

Chaleureux remerciement à tous les enseignants qui ont contribué à notre formation de l'école primaire jusqu'à nos jours, en particulier, les enseignants du département de Pharmacie.

Nous remercions également tous les étudiants de la promotion 2011/2012.

Merci à tous ceux qui, par un mot, nous ont donné le courage de continuer ...

Dédicaces

Tout d'abord **Dieu** merci d'avoir me donner le courage et la patience pour faire ce travail
Je dédie ce travail tout d'abord à l'homme le plus cher de ma vie qui a cru en moi, qui était
toujours sûr de mes capacités et qui a tellement rêvé de ce jour.

Je suis y arrivée papa.

A ma très adorable maman qui était toujours là pour moi et ne m'a jamais oublié dans ses
prières ; qui sans elle je ne serai jamais où je suis maintenant, que Dieu te protège et te réserve
pour moi, je n'oublierai jamais ta patience et ton encouragement.

Je vous remercie pour votre sens élevé du devoir et votre souci, pour votre soutien et appui
moral, matériel et financier qui ne m'ont jamais fait défaut.

Puisse **ALLAH** m'aider à vous satisfaire d'avantage par ce modeste travail que je souhaite
qu'il couronne vos sacrifices.

A tous mes frères et sœur : *Tarek, Abd el Rahmen, Abd el hadi et Merieme* qui m'ont
beaucoup soutenu pour réaliser ce travail.

Que Dieu nous garde toujours unis par cette image de fraternité accomplie dans sa totalité.

A l'ensemble de la famille *Ziad et Medouar*

A ma très chère cousine *Chahinez* qui m'avait soutenue en mes moments de faiblesse,
d'incertitude et de chagrin.

A mon amie et ma sœur adorable *Amoula*, je te souhaite un bon courage.

A toutes mes amies et certainement à mon binôme, ma sœur et mon amie *Radia*, merci
d'avoir toléré mes hauts et bas et être toujours avec moi.

Merci à toute personne qui m'a donné le soutien pour continuer.

Ihcène.

Dédicaces

Je dédie cette thèse :

A ma chère mère *Alima*, la plus belle créature que Dieu a créée sur terre..., tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance.

A l'homme de ma vie, mon père *Yacine*, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai pour toi. Rien au monde ne vaut tes efforts fournis pour mon éducation et mon bien être.

Mes très chers parents, Puisse **Dieu** tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mes chers frères, *Mohammed* et *Oussama*. Mes anges gardiens et mes fidèles compagnants dans les moments les plus délicats de ma vie, présents par leur soutien moral dans tous mes examens. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite.

A l'ensemble de la famille *Zaidi* et *Ababsa*.

A mes meilleures amies *Ihcène* et *Amel* qui ne cessent de m'encourager, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.

A tous mes amis, et tous ceux qui ont cru en moi... je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection et gratitude.

Radhia.

TABLE DES MATIERES

Dédicaces et remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Glossaire

Références

Annexes

Introduction	1
Chapitre I : Aspects microbiologiques du <i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
I.1.Historique.....	3
I.2.Classification et Habitat.....	3
I.3.Caractères bactériologiques.....	3
I.3.1.Caractères morphologiques.....	3
I.3.2.Caractères cultureux.....	4
I.3.3.Caractères biochimiques.....	5
I.3.4.Caractères antigéniques.....	6
I.3.5.Méthodes d'identification.....	6
I.3.5.1.Identification par méthodes conventionnelles.....	7
I.3.5.1.1.Sensibilité à l'optochine.....	8
I.3.5.1.2.La lyse par la bile.....	8
I.3.5.1.3.Détermination des sérotypes.....	8
I.3.5.1.4.Inoculation à l'animal sensible.....	9
I.3.5.2.Identification par méthodes moléculaires.....	9
Chapitre II : Sensibilité aux Antibiotiques	11
II.1.Résistance naturelle.....	11
II.2.Résistance acquise.....	11
II.2.1.Résistance aux Béta-lactamines.....	11
II.2.2.Résistance aux Macrolides et Kétolides.....	13
II.2.3.Résistance aux Fluoroquinolones.....	13
Chapitre III : Pathogénicité du <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15

III.1.Le portage nasopharyngé de <i>Streptococcus pneumoniae</i> chez l'enfant.....	15
III.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> et immunité.....	15
III.3. <i>Streptococcus pneumoniae</i> et facteurs de virulence.....	17
III.3.1.La capsule.....	17
III.3.2.La pneumolysine.....	17
III.3.3.Autres facteurs de virulence.....	18
III.4.Infections à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	19
III.4.1.Infections non invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	20
III.4.1.1.Otite moyenne aigue.....	20
III.4.1.2.Sinusite aigue.....	20
III.4.1.3.Bronchite.....	21
III.4.2.Infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	21
III.4.2.1.Facteurs prédisposant à l'infection invasive.....	21
III.4.2.2.Les différentes infections invasives.....	22
III.4.2.2.1.Méningite à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	22
III.4.2.2.2.Pneumonie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	23
III.4.2.2.3.Bactériémie à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	24
III.5.Données épidémiologiques des infections invasives à <i>Streptococcus pneumoniae</i> ..	24
III.6.Distribution globale des sérotypes invasifs.....	26
III.7.Relation sérotype-résistance.....	28
Chapitre IV : Prévention des infections à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	31
IV.1.Historique du vaccin.....	31
IV.2.Les différents types de vaccin.....	32
IV.2.1.Vaccins conjugués.....	32
IV.2.1.1.Vaccin pneumococcique conjugué (7 valent) PREVENAR®.....	32
IV.2.1.1.1.Composition.....	32
IV.2.1.1.2.Indications.....	32
IV.2.1.1.3.Mode d'administration.....	33
IV.2.1.1.4.Schéma vaccinal.....	33
IV.2.1.1.5.Immunogénicité du vaccin.....	33
IV.2.1.1.6.Effets secondaires.....	34

IV.2.1.1.7. Contre-indication.....	34
IV.2.1.1.8. Avantages.....	34
IV.2.1.2. Vaccin pneumococcique conjugué (10 valent) SYNFLORIX®.....	34
IV.2.1.2.1. Composition.....	34
IV.2.1.2.2. Indications.....	35
IV.2.1.2.3. Mode d'administration.....	35
IV.2.1.2.4. Schéma vaccinal.....	35
IV.2.1.2.5. Effets secondaires.....	36
IV.2.1.2.6. Contre-indication.....	36
IV.2.1.3. Vaccin pneumococcique conjugué (13 valent) Prevenar13®.....	36
IV.2.1.3.1. Composition.....	36
IV.2.1.3.2. Indications.....	36
IV.2.1.3.3. Mode d'administration.....	36
IV.2.1.3.4. Schéma vaccinal.....	37
IV.2.1.3.5. Immunogénicité du vaccin.....	38
IV.2.1.3.6. Effets secondaires.....	38
IV.2.1.3.7. Contre-indication.....	38
IV.3. Impact de la vaccination antipneumococcique.....	38
IV.3.1. Impact sur les infections à <i>Streptococcus pneumoniae</i>	38
IV.3.2. Impact sur le portage nasopharyngé.....	41
IV.3.3. Impact sur la relation sérotype-résistance.....	42
IV.4. Importance de la vaccination antipneumococcique en Algérie.....	44
IV.5. Nouveau calendrier vaccinal en Algérie.....	45
IV.6. Couverture vaccinale (Monde/ Maghreb/ Algérie).....	47
Conclusion.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs critiques pour les CMI de <i>S.pneumoniae</i>	12
Tableau 2 : Classification des 90 sérotypes de <i>Streptococcus pneumoniae</i>	26
Tableau 3 : La composition des vaccins conjugués.....	32
Tableau 4 : Composition du nouveau calendrier national de la vaccination en Algérie.....	46
Tableau 5 : Le nouveau calendrier de vaccination obligatoire en Algérie 2016.....	46
Tableau 6 : Ancien calendrier de vaccination 2007 en Algérie.....	47
Tableau 7 : Sérotypes prévalents au Maghreb et couverture vaccinale par les différents PCV.....	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Coloration de Gram d'une culture de pneumocoque (Gr x 100).....	4
Figure 2 : Culture de <i>S.pneumoniae</i> sur gélose au sang.....	6
Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'identification de <i>S.pneumoniae</i>	7
Figure 4 : Souches de sensibilité diminuée aux Bétalactamines.....	12
Figure 5 : Principaux facteurs de virulence chez <i>S. pneumoniae</i>	19
Figure 6 : Place du pneumocoque dans les méningites.....	25
Figure 7 : Incidence des infections invasives chez les enfants âgés de 0-23 mois selon le sérotype, 2001-2007, France.....	39
Figure 8 : Distribution comparée des sérotypes de <i>S. pneumoniae</i> isolés d'OMA chez L'enfant en 2001-2002 (n=658), en 2003 (n=372), 2005 (n=200), et en 2007 (n=308).....	40
Figure 9 : Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux en 2007 par groupes d'âges.....	41
Figure 10 : Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France.....	43
Figure 11 : Emergence du sérotype 19A en France (impact de la vaccination).....	43
Figure 12 : Couverture sérotypique (%) des vaccins PCV7, PCV10 et PCV13 dans les infections invasives chez l'enfant âgé de moins de 5 ans dans le monde.....	50

LISTE DES ABBREVIATIONS

- ABCs** : Active Bacterial Core Surveillance.
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- ANC** : Acide Nalidixique Colistine.
- ARN** : Acide ribonucléique.
- BHM** : Barrière Hémato-Méningée.
- CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire.
- CIE** : Contre-immuno-électrophorèse.
- CMB** : Concentration minimale bactéricide.
- CMI** : Concentration minimale inhibitrice.
- CNRP** : Centre National de Référence du Pneumocoque.
- CO₂** : Dioxyde de carbone.
- COA** : Coagglutination.
- CRP** : Protéine C réactive.
- Eau ppi** : Eau pour préparation injectable.
- Erm**: erythromycin ribosome methylase.
- Fab**: Fragment antigen binding.
- Fc** : Fragment cristalisable.
- H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène.
- IgA** : Immunoglobuline A.
- IgG** : Immunoglobuline G.
- IgM** : Immunoglobuline M.
- IL-1** : Interleukine 1.
- IL-6** : Interleukine 6.
- IIP** : Infections invasives à pneumocoque.
- LB** : lymphocyte B.
- LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien.
- LT** : Lymphocyte T.
- MLSB** : Macrolides Lincosamides streptogramine B.
- MLST** : Multi Locus Sequence Typing.
- M** : Macrolides.
- Na** : Atome de sodium.
- NCKP**: Northern California Kaiser Permanente.
- NFS** : Numération formule sanguine.

OMA : Otite moyenne aigue.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

ORL : Orto-rhino-laryngologie.

ORP : Observatoires Régionaux du Pneumocoque.

PCV : Vaccin pneumococcique conjugué.

PG : Peptidoglycane.

PLP : Protéines liant la pénicilline.

PSDP : Pneumocoques de sensibilité diminué à la pénicilline.

S .pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*.

TNF α : Tumor necrosis factor α .

VIH : Virus d'immunodéficience humaine.

VRS : Virus respiratoire syncytial.

GLOSSAIRE

Asplénie : est une absence de rate fonctionnelle.

Brèche ostéo-méningé : une solution de continuité ostéoméningée qui permet au liquide cébrospinal de s'écouler dans une cavité aérique de la base du crâne.

Flore commensale : la flore commensale constitue le regroupement d'éléments microscopiques vivants au niveau de la peau et des muqueuses de l'homme.

Hémoculture : est un examen sanguin essentiel en infectiologie. Il consiste en un prélèvement de sang veineux, qui est ensuite mis en culture afin d'y rechercher des microorganismes.

Implant cochléaire : est un dispositif médical électronique conçu pour les personnes atteintes de surdité de perception sévère à profonde.

Immunogénicité : est la capacité pour tout Ag, soluble ou particulaire, protéique ou non, habituellement étranger à l'organisme dans lequel il se trouve, de provoquer une réponse immunitaire spécifique.

Maladie de Hodgkin : est un cancer du système lymphatique, appartient à la famille des lymphomes.

Fébrile : élévation anormale de la température du corps.

Nasopharynx : est la partie supérieure des voies respiratoires, située juste après les cavités nasales.

Néoplasie : est une tumeur ou une croissance anormale de nouveau tissu.

Oponisation : est un processus immunologique par lequel une molécule recouvre la membrane d'une cellule cible pour favoriser sa phagocytose par une cellule dotée de récepteurs pour les opsonines.

Optochine : Ethyl hydrocupréine ; inhibe la croissance des pneumocoques. Se présente habituellement en disque à déposer à la surface d'un milieu solide.

Otoscopie : est un examen réalisé par le médecin (généraliste, pédiatre ou ORL) qui vise à visualiser le tympan et le conduit auditif externe. En utilise un instrument spécifique : l'otoscope.

Otorrhée : est un écoulement par l'oreille qui n'est généralement pas du sang.

Peptidoglycane : forme la paroi bactérienne. Il est formé d'une partie glucidique et d'une partie peptidique.

Phagocytose : La phagocytose est le processus permettant à une cellule d'englober puis de digérer une substance étrangère.

Ponction lombaire : est un acte médical consistant à recueillir le liquide céphalo-rachidien (LCR), ou liquide cérébro-spinal. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale, au moyen d'une fine aiguille.

Rhinopharyngite : une inflammation très répandue des muqueuses du nez et du pharynx, elle est très fréquente chez l'enfant.

Splénectomie : une ablation chirurgicale de la rate.

Switch capsulaire : échange de capsule entre pneumocoques.

Trompe d'Eustache : ou trompe auditive est un conduit osseux et fibro-cartilagineux reliant la paroi antérieure de l'oreille moyenne au naopharynx .

Tympan : est une membrane fibreuse séparant l'oreille externe et l'oreille moyenne.

Introduction

Streptococcus pneumoniae ou pneumocoque est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures essentiellement le nasopharynx. La virulence accrue de *S. pneumoniae* est liée essentiellement à la présence d'une capsule dont la variabilité antigénique permet de distinguer plus de 90 sérotypes différents [1,2]. Le portage de *S. pneumoniae* varie selon l'âge. Il est plus élevé chez les enfants d'âge préscolaire, et plus bas chez les adolescents et les adultes [3].

Cette bactérie occupe la première place dans les infections invasives (méningite, bactériémie, pneumonie) de l'enfant de moins de 2 ans. Ces infections demeurent un problème de santé publique, surtout dans les pays en voie de développement [4].

L'avènement des antibiotiques et en premier lieu de la pénicilline a permis une réelle amélioration du traitement des infections à pneumocoque. Il a fallu près de 30 ans pour voir émerger dans les années 1970 les premières souches de sensibilité diminuée à la pénicilline, puis les souches multirésistantes qui ont disséminés à travers le monde.

La meilleure stratégie pour diminuer l'incidence des infections invasives à pneumocoque et pour diminuer la diffusion de l'antibio-résistance serait l'administration d'un vaccin anti-pneumococcique. A partir des années 2000, un vaccin conjugué heptavalent (PCV7) permettait l'immunisation des enfants de moins de 2 ans puis il a été remplacé par un vaccin conjugué 13-valent en juin 2010 [5].

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 [6].

Chapitre I
Aspects microbiologiques
du Streptococcus pneumoniae

I.1. Historique :

Streptococcus pneumoniae est une bactérie qui fut isolée de la salive d'un enfant mort de la rage en 1881 par le chimiste français Louis Pasteur et le médecin américain George Sternberg. En 1883, Talamon isole ce germe dans les crachats rouillés des pneumoniques, établit sa relation avec la pneumonie et l'appelle « coccus lancéolé de la pneumonie ». En 1886, Fraenkel et Weichselbaum ont réalisé la description de cette espèce. La découverte en 1910 des différents types sérologiques de *S.pneumoniae* avait permis l'emploi d'antisérums spécifiques qui furent le premier traitement efficace de la pneumonie à pneumocoque. En 1923 Griffith observe que le pneumocoque virulent possède une capsule donnant aux colonies un aspect lisse ou Smooth (S) ; la perte héréditaire de la capsule entraîne la perte de la virulence et les colonies prennent l'aspect rugueux ou Routh (R). En 1928, ce même auteur a montré qu'une souche R (Rough) non capsulée et non pathogène pour la souris de *S.pneumoniae* pouvait être transformé en une souche S (Smooth) capsulée et pathogène.

En 1944, Avery, Mac leod et Mac carthy établirent les bases de la génétique bactérienne en montrant que l'ADN est le facteur transformant chez les pneumocoques, ouvrant ainsi la voie à la biologie moléculaire. L'évolution des connaissances concernant ses caractères bactériologiques et taxonomiques a fait varier au fil du temps ses dénominations : « *Micrococcus pneumonie* » par Klein en 1884, puis « *Diplococcus pneumoniae* » et « *Streptococcus pneumoniae* » par Chester en 1901.

C'est en 1974 que la bactérie a été finalement classée dans le genre *Streptococcus*, en raison de sa croissance en courtes chainettes en milieu liquide [7,8].

I.2. Classification et Habitat :

Streptococcus pneumoniae, également connu sous le nom commun de pneumocoque, fait partie de l'embranchement taxonomique des Firmicutes, de la classe des Bacilli, de l'ordre des Lactobacillales et de la famille des Streptococcaceae [9].

Comme les humains sont l'hôte principale de *S.pneumonie* qui colonise fréquemment les voies respiratoires, sa transmission se fait principalement par l'intermédiaire des gouttelettes respiratoires de personnes atteintes de la maladie pneumococcique ou des individus plus communément sains qui portent le germe dans le nasopharynx [7].

I.3. Caractères bactériologiques :

I.3.1. Caractères morphologiques :

A l'examen microscopique ; *S.pneumoniae* se présente comme une coque à gram positif, généralement capsulée (halo claire autour de la bactérie), d'allure lancéolée (en flamme de bougie), typiquement groupée par deux (diplocoque) ou parfois de manière isolée en chainette. Quand elle est en voie de lyse, il peut se présenter sous forme plus ou moins pseudo-bacillaire [10].

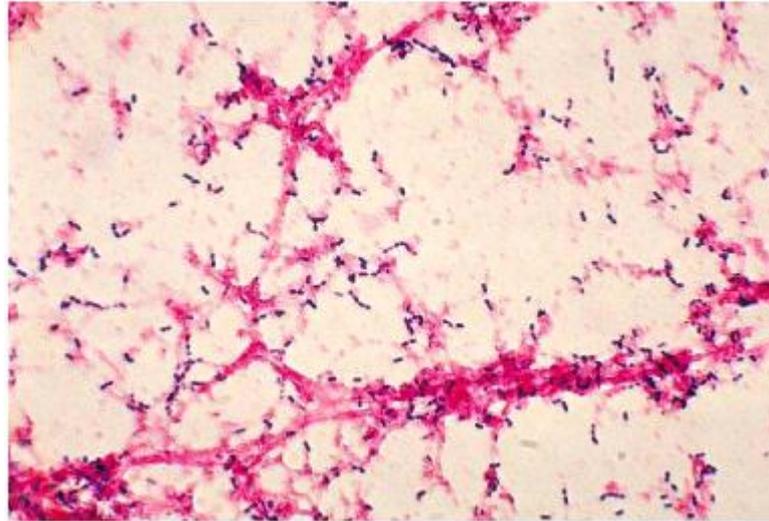


Figure 1 : *Coloration de Gram d'une culture de pneumocoque en milieu contenant du sang. Les bactéries apparaissent principalement sous la forme de diplocoques de couleur violet (Gr x 100).*

<http://www.memoireonline.com/06/13/7206/Surveillance-de-la-resistance-aux-antibiotiques-de-streptococcus-pneumoniae--et-haemophilus-infl.html>.

Cependant, il faut savoir que l'aspect n'est pas toujours aussi évocateur. Par exemple, si l'environnement est carencé en magnésium, on peut observer des chainettes relativement longues. Le même phénomène se produit en présence d'anticorps dirigés contre le sérotype capsulaire. Dans certains cas, si le malade est sous traitement, on peut voir des pneumocoques prendre des formes pseudo bacillaires. Dans certains produits pathologiques fibrineux et dans les cultures anciennes, le pneumocoque prend mal le gram et peut apparaître à gram négatif [10].

I.3.2. Caractères cultureux :

S.pneumoniae est une bactérie anaérobie aérotolerente, cultivée sur des milieux enrichis.

- **Milieux de culture :**

La culture de *S. pneumoniae* nécessite l'adjonction de facteurs de croissance. Les milieux les plus couramment utilisés sont la gélose Trypticase soja, la gélose Columbia ou la gélose Mueller-Hinton enrichies de 5 % de sang de cheval ou de mouton. On peut utiliser également la gélose chocolat dont la composition est proche de celle du milieu de Mueller-Hinton dans lequel sont incorporés 1 % d'hémoglobine et un mélange poly vitaminique remplaçant les facteurs de croissance du sang. La culture en milieu liquide se fait en bouillons cœur-cerveille ou Todd-Hewitt tamponnés qui favorisent la croissance bactérienne.

L'utilisation d'un milieu sélectif comme la gélose Columbia ANC (acide nalidixique, colistine) permet l'inhibition de la flore bactérienne à Gram négatif des produits polymicrobiens. L'addition de gentamicine à la concentration de 6 µg/ml rend le milieu sélectif au pneumocoque [11].

- **Conditions de culture :**

La culture du pneumocoque peut être réalisée à une température comprise entre 25 et 42°C et à des pH situés entre 6,5 et 8,3. En routine, on cultive le germe en 24 à 48 heures, entre 35 et 37°C. Le pH optimal est de 7,8. Ce germe nécessite des conditions d'anaérobiose ou tout au moins une atmosphère enrichie en CO₂ à 5% [12].

- **Aspects macroscopiques des colonies :**

Les pneumocoques se présentent sous forme de petites colonies transparentes, rondes, de 0,5 à 1,5mm de diamètre. Ils développent une hémolyse de type alpha avec un verdissement du milieu. Dans les conditions d'anaérobiose stricte, les colonies sont bombées et de taille 2à3 fois supérieure à celles observées en aérobiose, et l'hémolyse n'apparaît pas. Par contre si on abandonne la boîte 30 minutes en atmosphère normale, une hémolyse alpha apparaîtra.

Les pneumocoques en culture sont sujets à une autolyse spontanée ; une ombilication au centre de la colonie correspond à un début d'autolyse. Les colonies ont un aspect muqueux lorsque la capsule est de grande taille.

Des colonies rugueuses, d'aspect ridé, sont rarement observées ; elles sont formées par des souches non capsulées [12].

I.3.3. Caractères biochimiques :

Le pneumocoque ne possède ni catalase, ni peroxydase, ce qui induit l'accumulation de l'eau oxygénée responsable en partie de son autolyse. Les autres caractères sont :

- Nitrate : –
- Gélatine : –
- Lait tournesolé : acidifié et coagulé,
- Fermentation des sucres : acidification du glucose, du lactose, du raffinose, du saccharose...

Deux caractères sont plus intéressants :

- Esculine : –
- Inuline : –

Ces caractères ne se sont guère recherchés pour l'identification du germe. L'inuline, par contre, a servi à différencier le pneumocoque des autres streptocoques [7].



Figure 2 : Culture de *S.pneumoniae* sur gélose au sang.

<http://www.memoireonline.com/06/13/7206/Surveillance-de-la-resistance-aux-antibiotiques-de-streptococcus-pneumoniae--et-haemophilus-infl.html>.

I.3.4. Caractères antigéniques :

La spécificité antigénique des pneumocoques, à l'origine de la sérotypie, est liée à la structure de la capsule, présente à la surface des pneumocoques chez plus de 99 % des souches isolées en clinique. Dans la plupart des cas, la capsule est liée de manière covalente au peptidoglycane sous-jacent. La capsule est un polymère d'unités polysidiques reliées par des ponts glycosidiques, chaque unité étant constituée de deux à huit sucres différents. Les variations de l'immunogénicité de la capsule s'expliquent par la composition en sucres ainsi que par le type de liaison entre ces sucres, et par la présence de substituants sur certains d'entre eux [13]. Le nombre de sérotypes a été porté récemment à plus de 90, avec la description récente de trois nouveaux sérotypes [14,15]. Certains de ces sérotypes, du fait de leur communauté antigénique, sont regroupés en sérogroupe. La capsule polysidique est à la base de la vaccination antipneumococcique. Des échanges capsulaires in vivo («switch» capsulaire), par transformation naturelle au sein de l'espèce, peuvent jouer un rôle dans l'échappement au système immunitaire de l'hôte [16]. Des échanges avec d'autres streptocoques ont aussi contribué à la diversité des capsules des pneumocoques. La paroi des pneumocoques contient une autre structure antigénique : le polyside de type C, à l'origine de la classification des streptocoques selon Lancefield. Ce polyside C est présent dans toutes les souches de pneumocoque, y compris dans les souches non capsulées. Le test immunochromatographique de diagnostic rapide repose sur la détection de cet antigène dans l'urine ou dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients[16].

I.3.5. Critères d'identification :

L'identification du pneumocoque est essentielle afin de le différencier des autres espèces pathogènes et commensales vivant dans sa niche écologique principale ; le nasopharynx. En effet, la présence de certaines espèces bactériennes, telles les bactéries commensales du groupe des *streptococcus viridans*, peuvent compliquer l'identification du pneumocoque [17]. En premier lieu, les techniques de microbiologie classiques, telle la coloration de Gram, la présence d'hémolyse sur gélose au sang, sont généralement utilisées pour l'identification de *S.pneumoniae* [18,19].

L'apparition d'une hémolyse de type α en condition d'aérobie, l'obtention d'une coloration de Gram positif où l'on observe des diplocoques ou des coques en chaînettes ainsi qu'un test de catalase négatif permettent de confirmer la présence d'un *Streptococcus spp* dans un échantillon [20].

Par la suite, on passe à des tests très spécifiques (portée de la spécificité 85%-95%) :

I.3.5.1. Identification par méthodes conventionnelles :

L'identification des pneumocoques repose sur trois critères :

- la sensibilité à l'optochine.
- la lyse par la bile.
- la mise en évidence d'une capsule.
- L'inoculation à l'animal sensible permet également de mettre en évidence avec certitude *Streptococcus pneumoniae* [10,21].

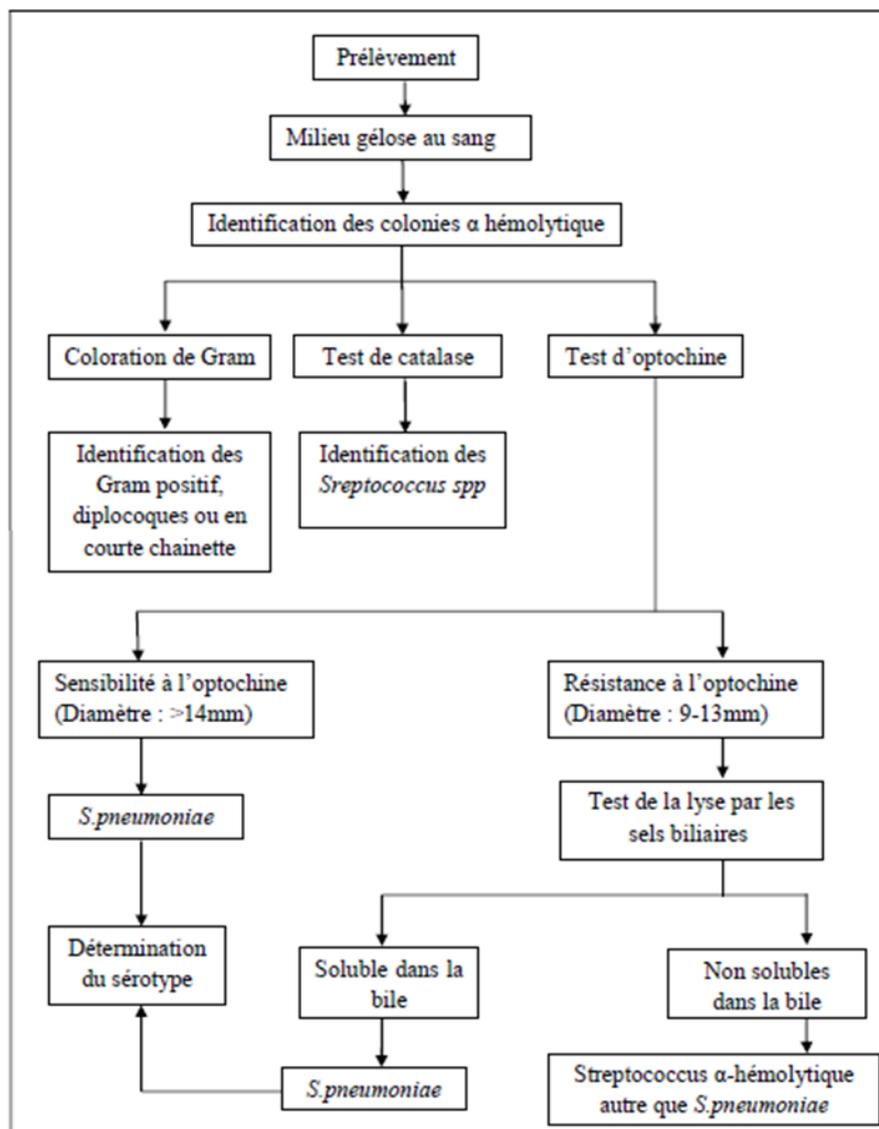


Figure 3 : Schéma récapitulatif de l'identification de *S.pneumoniae*.

Chaabna Sara, Nini Fatima Zohra. Résistance aux antibiotiques et identification des sérotypes circulants des souches de *Streptococcus pneumoniae*. Juin 2016.

I.3.5.1.1. Sensibilité à l'optochine (éthylhydrocupréine, dérivé proche de la quinine) :

Des disques de 5 mm de diamètre sont chargés de 5 µg d'optochine, dose calculée pour provoquer sur une culture de pneumocoques sur gélose au sang une zone d'inhibition dont le diamètre est compris entre 14 et 35 mm. On peut lire sur les notices des fabricants que les streptocoques, par contre, sont résistants à l'optochine et se multiplient jusqu'au contact du disque. Cette distinction n'est pas toujours aussi évidente. En fait, 0,5 à 5 % des pneumocoques sont résistants à l'optochine. Il convient donc d'être nuancé et de tenir compte du diamètre de la zone d'inhibition : la plupart des pneumocoques en phase S (smooth) ou R (rough) ont une zone de diamètre supérieure à 14-20 mm. Pour un diamètre inférieur à 14mm, il est nécessaire de pratiquer des tests complémentaires [22].

I.3.5.1.2. La lyse par la bile :

On procède à une culture en bouillon et on centrifuge. Les germes sont remis en suspension dans de l'eau stérile ; on ajuste à pH neutre et on ajoute quelques gouttes de solution de désoxycholate de Na de 2 à 10%.

La lyse se traduit par un éclaircissement du milieu en quelques minutes. Selon les auteurs, 86 à 100% des pneumocoques sont lysés par la bile [23]. L'addition de bile ou de sels biliaries à une culture neutralisée, active une autolysine, impliquée dans la division cellulaire, qui clive la liaison entre l'acide N-acétyl-muramique et l'alanine. Le peptidoglycane est ainsi altéré et la bactérie apparaît soluble dans la bile. En pratique, la recherche de la lyse par la bile est rarement effectuée car elle est de réalisation plus complexe que la recherche de la sensibilité à l'optochine [22].

I.3.5.1.3. Détermination des sérotypes :

Il faut disposer d'un sérum anti pneumococcique polyvalent, dirigé contre tous les types capsulaires. La réaction peut s'effectuer soit à partir des cultures, soit à partir des produits pathologiques [24].

Il existe plusieurs méthodes :

*Réaction du "gonflement capsulaire" ou réaction de NEUFELD ; Cette technique est la méthode de choix utilisée pour le sérotypage des pneumocoques :

La réaction est habituellement effectuée en utilisant des antiserums commercialisés. La méthode décrite ici utilise moins d'antiserums par rapport à d'autres méthodes [25,26] ce qui rend plus rentable. Une fois qu'un isolat est identifié comme un pneumocoque, il est testé séquentiellement avec des pools d'antiserums jusqu'à ce qu'une réaction positive soit observée. Chaque antisérum de la piscine contient différents mélanges d'antiserums élevés contre 91 sérotypes pneumococciques [27]. Une fois que le pool est établi, les antiserums de type individuel et groupe qui sont inclus dans le pool réactif sont testés individuellement dans l'ordre. Les antiserums de type réagissent généralement avec un seul sérotype (par exemple, l'antisérum de type 1 réagit avec le sérotype 1), alors que les antiserums de groupe réagissent avec tous les sérotypes d'un groupe particulier (par exemple, l'antisérum du groupe 22 réagit avec les sérotypes 22F et 22A). Dans ce cas, les tests sont poursuivis avec tous les antiserums de facteurs pertinents jusqu'à ce que le sérotype soit déterminé [28,29]. Cette réaction est

simple et rapide [30] et peut être réalisée dans n'importe quel laboratoire équipé d'un microscope de bonne qualité et d'un ensemble approprié d'antisérums.

Une réaction négative est observée lorsque peu ou pas de «gonflement» des cellules pneumococciques peut être vu à un grossissement de 400X.

Une réaction positive est observée lorsque les cellules apparaissent élargies ou «gonflées» et plus visibles par rapport aux cellules dans le contrôle négatif.

* Réactions d'agglutination :

- Agglutination de particules de latex sensibilisés.
- Coagglutination (COA) avec des staphylocoques tués.

* Contre-immuno-électrophorèse (CIE) [12].

I.3.5.1.4. Inoculation à l'animal sensible :

Les souris et les lapins sont hautement sensibles à l'infection par les pneumocoques. La méthode de choix utilise l'inoculation intra péritonéale à une souris jeune (12 à 14g). Celle-ci meurt en 24-48 heures à la suite d'une péritonite aiguë et bactériémie. Cependant, 5% des souris inoculées survivent pendant une période plus longue, et dans ce cas, il faut les sacrifier au plus tard 96 heures après l'infection. Les pneumocoques sont ainsi isolés en culture pure dans l'hémoculture [12].

I.3.5.2. Identification par méthodes moléculaires :

Le génome de *S.pneumoniae* a été totalement séquencé et est composé de 2160837 paires de bases avec 2236 régions codantes (5% de séquences d'insertion qui témoignent de phénomènes de réarrangements avec du matériel génétique d'autres bactéries) [31]. Des techniques de biologie moléculaire sont utilisées surtout depuis qu'une nouvelle espèce, *Streptococcus pseudopneumoniae*, est décrite qui est résistante à l'optochine en incubation sous CO₂ mais apparaît sensible à l'optochine en atmosphère ambiante [32], parmi ces techniques :

- Hybridation moléculaire par sonde AccuprobeR [33].

- PCR avec amorces spécifiques :

❖ Amplification de gènes codant pour des facteurs de virulence :

Gènes très documentés : PlyN, LytA, PspA [32].

❖ Gène sodA: comparaison après PCR et séquençage du gène sodA à une banque de donnée [32].

❖ Gène ARN 16S, qui présente 99% d'homogénéité avec *S.mitis* et *S.oralis* [34].

❖ Multi-Locus Sequence Typing (MLST): amplification et séquençage de 7 panels de gènes essentiels au métabolisme de la bactérie et présentant un faible taux de mutation [34].

La méthode d'avenir est la spectrométrie de masse [35].

Chapitre II

Sensibilité aux Antibiotiques

S. pneumoniae est naturellement sensible à un grand nombre d'antibiotiques : pénicillines, céphalosporines, macrolides et kétolides, glycopeptides, synergistines, tétracyclines, rifampicine, linézolide, cotrimoxazole et chloramphénicol [5].

II.1. Résistance naturelle :

Les pneumocoques sont naturellement résistants à la péfloxacin, l'ofloxacin, la ciprofloxacine, mais sensibles à deux fluoroquinolones, la lévofloxacine et la moxifloxacine, qui peuvent être utilisées en thérapeutique, selon les recommandations françaises, dans des indications précises [36].

Comme toutes les bactéries anaérobies, *S. pneumoniae*, présente en raison d'une chaîne respiratoire incomplète, une imperméabilité naturelle aux aminosides, se traduisant par une résistance de bas niveau vis-à-vis de l'ensemble des molécules de cette famille ; chez les souches sauvages, la synergie avec les bêtalactamines est cependant conservée. Les molécules de choix dans le traitement des infections à pneumocoques restent les bêtalactamines, malgré la moindre sensibilité de certaines souches de *S. pneumoniae* vis-à-vis de ces molécules. Au sein de cette famille, les molécules les plus actives sont les aminopénicillines et les céphalosporines de troisième génération injectables (cefotaxime, ceftriaxone) [36,37].

II.2. Résistance acquise :

Le pneumocoque a acquis des résistances vis-à-vis de nombreux antibiotiques, à l'exception des glycopeptides, bien que de rares souches tolérantes à la vancomycine aient été décrites [38]. La situation la plus préoccupante concerne la résistance aux bêtalactamines et aux macrolides.

II.2.1. Résistance aux bêtalactamines :

Les cibles essentielles des bêtalactamines sont les cinq protéines de liaison à la pénicilline (PLP) de haut poids moléculaire, enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane. Le mécanisme de résistance est lié à une modification de ces cibles qui résulte d'échanges génétiques purement chromosomiques. Au cours de la transformation naturelle, les gènes codant ces PLP sont échangés par recombinaison avec des gènes homologues d'autres streptocoques oraux du microbiote nasopharyngé. Les espèces « donatrices » sont essentiellement *S. mitis* et dans une moindre mesure *S. oralis* [39]; ces échanges génétiques aboutissent à la formation de PLP dites mosaïques. La survenue de mutation(s) ponctuelle(s) peut également jouer un rôle ; certaines mutations sont à l'origine de phénotypes de résistance particuliers, associant une résistance aux céphalosporines et une sensibilité paradoxale aux aminopénicillines [40]. Ces mécanismes, qui peuvent être associés, conduisent à une perte relative d'affinité d'une ou de plusieurs PLP pour les bêtalactamines, l'activité de chaque molécule étant plus ou moins affectée selon le type et le nombre de PLP modifiées. Les pneumocoques sont alors dits de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP). La résistance aux pénicillines nécessite la modification d'au moins une PLP parmi les PLP2x, 1a et 2b ; quant à la résistance aux céphalosporines, elle implique au moins la modification de l'une des deux PLP, 2x ou 1a. La résistance est croisée à l'ensemble des bêtalactamines, mais

à des niveaux différents pour chacune d'entre elles. En conséquence, la concentration minimale inhibitrice (CMI) de chaque molécule ne peut pas être déduite de celle de la pénicilline G.

Il peut exister par ailleurs un phénomène de tolérance aux bêtalactamines, qui se traduit par une augmentation de la concentration minimale bactéricide (CMB) de l'antibiotique vis-à-vis de la souche, alors que la concentration minimale inhibitrice (effet bactériostatique) est conservée. Ce phénomène, qui s'explique par des modifications de la régulation de l'activité autolytique, pourrait être responsable de certains échecs thérapeutiques [41].

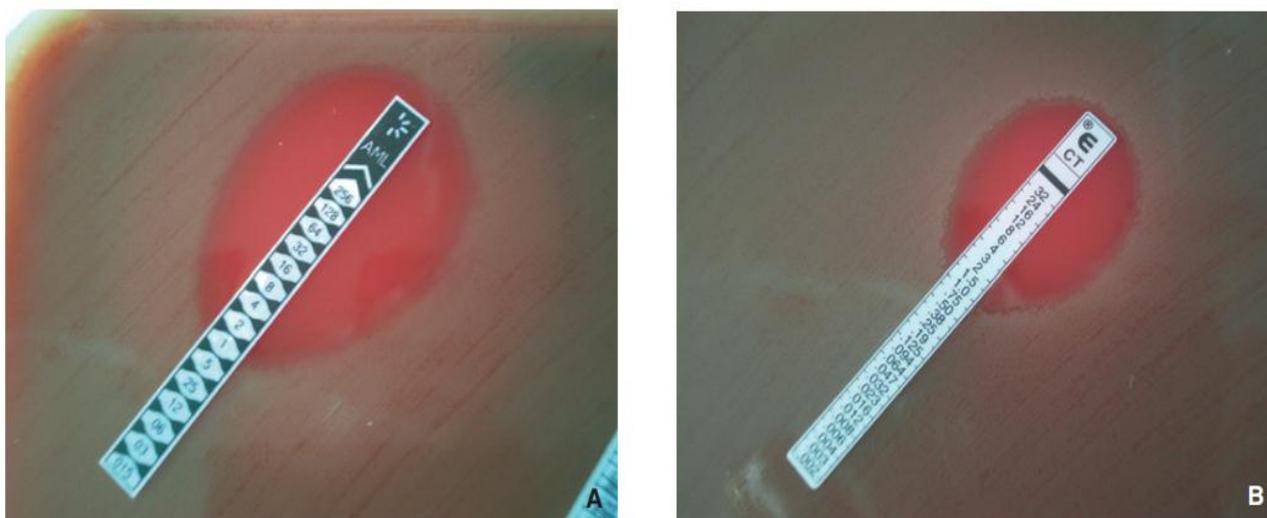


Figure 4 : Souches de sensibilité diminuée aux bêtalactamines.
 A. Concentration minimale inhibitrice (CMI) d'amoxicilline (AML) : 1 mg/l.
 B. CMI de céfotaxime (CT) : 1 mg/l.

Janoir C, Varon E. infections à pneumocoques. EMC-Maladies infectieuses 2014 ; (3) :1-17

Interprétation	Sensible	Intermédiaire	Résistant	Contrôle de qualité <i>S.pneumoniae</i> ATCC 94619
Bêta-lactamines				
Pénicilline parentérale (µg/ml)				
- méningite	≤ 0.06	—	≥ 0.12	0.25 – 1
- autre que méningite	≤ 2	4	≥ 8	
Pénicilline orale (pénicilline V) (µg/ml)	≤ 0.06	0.12 – 1	≥ 2	0.25 – 1
Amoxicilline (µg/ml) -autre que méningite	≤ 2	4	≥ 8	0.03 – 0.12
Céfotaxime (µg/ml)				
-méningite	≤ 0.5	1	≥ 2	0.03 – 0.12
-autre que méningite	≤ 1	2	≥ 4	
Imipénème (µg/ml)	≤ 0.12	0.25 – 0.5	≥ 1	0.03 - 0.12

Tableau 1 : Valeurs critiques pour les CMI de *S.pneumoniae*.

II.2.2. Résistance aux macrolides et kétolides :

Le mécanisme principal de résistance aux macrolides résulte d'une modification de leur cible, la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Ce mécanisme de résistance est lié à une méthylation de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 23S, sur l'adénine en position 2058, sous la dépendance d'un gène *erm* (*erythromycin ribosome methylase*), essentiellement *ermB* chez *S. pneumoniae*. Ce gène peut s'exprimer de manière constitutive, mais il est plus généralement inductible, la force de l'induction variant en fonction des macrolides. La résistance est croisée à tous les macrolides et concerne aussi les lincosamides et la streptogramine B (phénotype de résistance MLSB), mais ne confère pas de résistance à la pristinamycine et à la télithromycine. Le gène *ermB* est habituellement localisé sur un transposon, généralement associé au gène *tetM* codant pour la résistance aux tétracyclines et au gène *aphA-3* codant pour la résistance à la kanamycine.

Un autre mécanisme de résistance à l'érythromycine a été décrit : il s'agit d'un mécanisme d'efflux actif spécifique, sous la dépendance du gène *mefE*, inductible par les macrolides à 14 et 15 atomes de carbone. L'existence d'un tel mécanisme se traduit par une résistance aux macrolides en C14 et C15, sans effet sur les macrolides en C16, lincosamides, streptogramines et kétolides (phénotype de résistance M) [41].

II.2.3. Résistances aux fluoroquinolones :

La résistance aux fluoroquinolones est liée soit à la survenue de mutations ponctuelles dans l'une et/ou l'autre cible de ces antibiotiques, la gyrase et la topoïsomérase IV, soit à l'augmentation d'un efflux actif. Les souches présentant un efflux actif expriment un bas niveau de résistance, de même que les souches présentant une mutation dans une seule des cibles (le plus souvent la topoïsomérase IV) et ces mécanismes n'entraînent pas de résistance aux fluoroquinolones actives sur les pneumocoques (lévofloxacine et moxifloxacine en France). En revanche, l'association de mutations dans la topoïsomérase IV et dans la gyrase se traduit par un haut niveau de résistance, et une résistance croisée à toutes les fluoroquinolones [42,43]. Par ailleurs, des transferts horizontaux au niveau des gènes de topoïsomérase ont été mis en évidence, mais leur fréquence reste faible [44].

Chapitre III
Pathogénicité du
Streptococcus pneumoniae

Le portage est la première étape des infections à pneumocoques. Il s'agit d'un processus dynamique qui évolue de façon séquentielle mais sa durée est très variable en fonction des sérotypes, de quelques heures à quelques mois [45,46]. L'épidémiologie du portage ne reflète pas l'épidémiologie des infections invasives.

Les sérotypes les plus fréquemment isolés d'infections invasives appartiennent à deux catégories : des sérotypes moyennement invasifs mais très fréquents en portage, et des sérotypes très invasifs mais peu retrouvés en portage ; ces sérotypes très invasifs sont efficaces dans leur capacité à initier la maladie et ont des durées de portage court avant de déclencher l'infection. En revanche, certains sérotypes sont essentiellement retrouvés en portage : on considère qu'il s'agit de sérotypes bons colonisateurs mais peu invasifs. Cet équilibre entre la capacité de colonisation et la capacité de virulence du pneumocoque semble liée à la fois à la structure capsulaire des différents sérotypes mais probablement également au fond génétique des souches [47,48].

III.1. Le portage nasopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant :

Le nasopharynx de l'enfant est colonisé par une flore riche et variée et présente un écosystème qui d'une part représente un effet barrière contre les bactéries étrangères, et d'autres part constitue le réservoir de bactéries impliquées dans les principales infections respiratoires de l'enfant notamment les otites moyennes aiguës (OMA), et les infections graves comme les bactériémies et les méningites et en particulier à *Streptococcus pneumoniae*.

La colonisation du nasopharynx apparaît précocement au cours de la vie. Elle est plus précoce dans les populations des pays en voie de développement, vers 2- 3 mois, dans les pays industrialisés, elle est plus tardive.

La fréquence du portage est augmentée par d'autres facteurs, comme la vie en collectivité de jeunes enfants notamment en crèche, l'importance de la fratrie, la saison froide ou encore l'existence d'une infection virale concomitante. Ces facteurs, et particulièrement l'existence d'une fratrie, exposent au risque d'une colonisation plus précoce [49].

III.2. *Streptococcus pneumoniae* et immunité :

Le principal mécanisme de défense vis-à-vis des bactéries à développement extracellulaire repose essentiellement sur la phagocytose par les polynucléaires ou les macrophages. Cette phagocytose est rendue possible par l'opsonisation de la bactérie qui permet son attachement aux cellules phagocytaires. Cette opsonisation se fait grâce aux fractions du complément, aux anticorps ou à des protéines de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP).

En fonction de la nécessité ou non de l'implication des lymphocytes T CD4+ pour la production d'anticorps on distingue des antigènes thymo-dépendants et des antigènes thymo-indépendants. Deux types d'antigènes thymo-indépendants sont décrits :

- Les antigènes thymo-indépendants de type I, possédant des caractéristiques physicochimiques qui en font, à fortes doses, des stimulateurs de tous les lymphocytes B, immatures et matures.
- Les antigènes thymo-indépendants de type II, ne pouvant stimuler que des lymphocytes B matures. De ce fait, ces antigènes sont peu immunogènes chez le jeune enfant de moins de 24 mois mais leur immunogénicité augmente avec l'âge. Les polysaccharides du pneumocoque, de la paroi et de la capsule appartiennent à cette classe d'antigène.

Au cours de la colonisation par le pneumocoque, il existe une réponse immune dirigée contre les différents antigènes de la bactérie : polysaccharides capsulaires, polysaccharides de la paroi et notamment phosphorylcholine, pneumolysine et autres protéines bactériennes. Cependant, les anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires constituent les anticorps les plus efficaces pour la protection de l'hôte ; les anticorps dirigés contre les autres antigènes ayant un rôle protecteur mineur.

La réponse humorale induite par l'infection pneumococcique est liée au développement d'anticorps spécifiques du type capsulaire des pneumocoques infectants, elle entraîne la protection quasi absolue des animaux immunisés vis-à-vis d'une souche ayant le même sérotype, mais pas vis-à-vis d'autres sérotypes [50]. Les antigènes polysaccharidiques sont des antigènes thymo-indépendants (de classe II). Ils ont comme limitation principale leur faible pouvoir immunogène et l'absence de développement de mémoire immunologique. Une deuxième injection n'entraîne aucun effet de rappel.

Certains sérotypes (23F, 6A, 14, 19) sont plus faiblement immunogéniques que d'autres, la conjugaison des polysaccharides à des protéines porteuses est associée à une réponse thymo-dépendante donc au développement de cellules T- mémoire.

Les réponses humorales anti-pneumococciques concernent dans la grande majorité des cas les IgM et les IgG2 chez l'adulte et les IgG1 chez l'enfant. La production d'IgA sécrétoires se produit au cours de l'infection, néanmoins, aucune augmentation de fréquence, ni aucune gravité particulière des infections pneumococciques n'ont été observées chez les individus atteints de déficits en IgA. Par contre, les déficits en IgG, sont toujours associés à une fréquence plus élevée de rechutes [51].

Les sérotypes n'ont pas tous ni le même pouvoir pathogène, ni le même pouvoir immunogène. Les sérotypes 3 et 4, isolés plus souvent chez l'adulte, sont très virulents, et entraînent une forte réponse immunitaire. A l'inverse, les sérotypes 6A et 14, isolés surtout chez l'enfant, sont à la fois moins virulents et moins protecteurs.

Ceci est lié à la nature du produit de clivage du fragment C3 présent à la surface du pneumocoque après opsonisation, qui est spécifique du polysaccharide capsulaire. Dans le cas du sérotype 3 ou 4, il s'agit de C3d, dont le récepteur CR2 est sur les lymphocytes B, ce qui va permettre une bonne réponse anticorps. Au contraire, les sérotypes 6A ou 14 dont la capsule permet l'opsonisation par le C3b, dont le récepteur CR3 est sur les polynucléaires neutrophiles, sans activation en C3d, sont plus facilement phagocytés et n'induisent que peu d'anticorps car ils sont rapidement éliminés par phagocytose [52].

III.3. *Streptococcus pneumoniae* et facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence majeurs du pneumocoque sont la capsule et la pneumolysine, mais de nombreuses études ont récemment mis en évidence l'existence de facteurs de virulence accessoires [5].

III.3.1. La capsule :

La capsule est le premier facteur de virulence découvert et le plus important [50]. Elle a l'aspect d'un gel muqueux constitué de polymères homo et hétéropolyosidiques de haut poids moléculaire (500 à 2000 kDa) branchés ou linéaires et spécifiques du type capsulaire. C'est le premier antigène connu, non protéique, qui induit une réponse anticorps sans pour autant induire de réponse mémoire. Toutes les souches isolées chez l'homme sont capsulées.

La capsule gêne considérablement l'opsonophagocytose et permet la croissance des bactéries *in vivo*. Elle joue un rôle de barrière physique en empêchant les récepteurs CR1 et CR3 des cellules phagocytaires d'entrer en contact avec les fragments C3b du complément qui se sont éventuellement fixées sur la paroi des bactéries [53].

La spécificité antigénique du polysaccharide capsulaire est à la base de la classification sérotypique des pneumocoques : sérotypes invasifs et non invasifs [54].

En fonction du sérotype, autrement dit en fonction de la quantité de capsule produite et de sa composition, la virulence et l'invasivité varient. A quantité égale de polysaccharide, les souches de serotype 3 sont hautement invasives alors que les souches de serotype 37 sont rarement pathogènes. La différence de virulence est attribuée à la qualité du polysaccharide qui est respectivement constitué de glucose et d'acide glucuronique ou de glucose uniquement [55]. De même, à composition égale, la quantité de capsule influe sur la virulence d'une souche puisqu'une diminution de la production de polysaccharide capsulaire diminue la virulence [56].

III.3.2. La pneumolysine :

La pneumolysine est une protéine de 53KDa très conservée au sein de l'espèce *S. pneumoniae* et exprimée par la quasi-totalité des souches. Elle appartient à la famille des cytolysines cholestérol dépendante. Il s'agit d'une toxine cytoplasmique, vraisemblablement libérée dans le milieu extérieur lors de la lyse bactérienne, capable de créer des pores dans les membranes cellulaires après polymérisation de plusieurs sous-unités. Cela se traduit par une activité cytotoxique directe vis-à-vis de différentes cellules cibles, en particulier les cellules épithéliales et endothéliales de l'arbre respiratoire, ainsi que les phagocytes. La pneumolysine est également capable d'activer directement la voie classique du complément par sa capacité de fixation au fragment Fc des immunoglobulines ainsi qu'au composé C1q [57]. En outre, elle présente une action pro-inflammatoire qui serait liée à sa capacité à lier les récepteurs Toll-like 4 [58]. La pneumolysine ne semble pas avoir de rôle dans l'étape de colonisation du nasopharynx, mais son rôle dans la pathogenèse des infections respiratoires [59,60] et des méningites [61,62] a été démontré.

III.3.3. Autres facteurs de virulence :

De nombreuses autres protéines du pneumocoque jouent également un rôle dans la virulence de cette bactérie [63]. La contribution de chacune de ces structures à la pathogenèse varie en fonction du type d'infection [64,65]. On peut citer, entre autres :

- **l'autolysine principale LytA** qui joue un rôle important dans la virulence en favorisant la libération de la pneumolysine et d'autres composants pro-inflammatoires ;

- **la protéine PspA** qui joue un rôle dans la protection vis-à-vis de la défense innée de l'hôte, à la fois en inhibant l'opsonisation par le complément et grâce à sa capacité d'adhésion à la lactoferrine, apportant à la bactérie la quantité de fer nécessaire à sa croissance, et qui protégerait la bactérie de l'activité bactéricide de l'apolactoferrine ;

- **la protéine PspC** qui est une protéine de surface plurifonctionnelle capable de se lier au transporteur des IgAs (immunoglobuline A sécrétoires) ; cette propriété jouerait un rôle dans la translocation du pneumocoque au travers de l'épithélium respiratoire [66,67];

- **la protéine PavA** qui est une adhésine liant la fibronectine favorisant la liaison aux cellules endothéliales ; les mutants, ne l'exprimant pas, ont une virulence atténuée dans les modèles animaux de sepsis et de méningite ;

- **Certaines protéines hydrolytiques cytoplasmiques:**

- La neuraminidase aide à l'adhésion aux cellules épithéliales et à la colonisation du système respiratoire.

- La hyaluronidase facilite la migration des pneumocoques du site de colonisation au système vasculaire et participe au processus d'invasion de l'hôte et induit notamment des méningites.

- L'immunoglobuline A1 protéase qui inactive les IgA1 sécrétoires humaines, Après clivage des IgA1, les fragments Fab peuvent toujours se fixer aux antigènes bactériens et empêcher la phagocytose en protégeant les bactéries d'une opsonisation par des immunoglobulines fonctionnelles. Les IgA protéases semblent particulièrement impliquées dans le portage oropharyngé et la colonisation des muqueuses [52].

La régulation de l'expression de la capsule est corrélée à la pathogenèse des infections : en effet, la capsule est plus faiblement exprimée au cours de l'étape de colonisation afin de rendre possible l'exposition à la surface des structures d'adhérence, alors qu'en revanche son expression est augmentée au cours des infections invasives, favorisant ainsi la survie du pneumocoque [68,69].

Ces modifications d'expression de la capsule sont associées à des modifications d'expression de plusieurs protéines de surface et se traduisent par des modifications de la morphologie des colonies bactériennes ; c'est le phénomène de variation de phase, qui distingue majoritairement deux phénotypes de colonie, opaque et translucide [70,71].

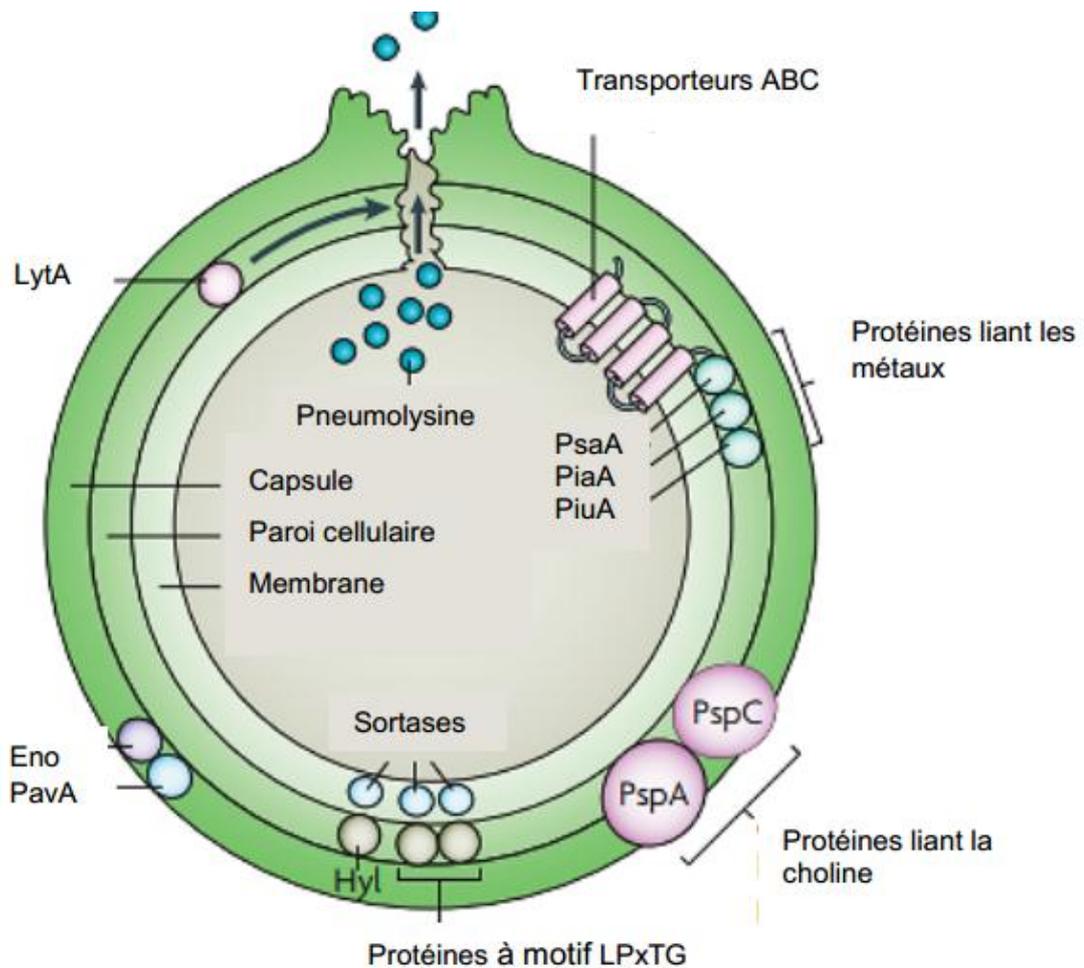


Figure 5 : Principaux facteurs de virulence chez *S. pneumoniae*.

Kadioglu A, J.N.Weiser, j.C.Paton, and P.W. Andrew.2008. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease.Nature reviews.Microbiology 6 :288-301.

III.4. Infections à *Streptococcus pneumoniae* :

Les infections à pneumocoque sont un problème de santé publique, car elles représentent l'une des principales causes de décès, chez le jeune enfant [24].

Toute infection à pneumocoque débute par une phase de portage, de durée variable. Classiquement on distingue deux groupes d'infections [72] :

** Des infections non invasives, où les pneumocoques vont exercer leur pouvoir pathogène directement au niveau des muqueuses par extension à partir de leur réservoir nasopharyngé ; comme l'otite moyenne aiguë, la sinusite ou la bronchite.

** Des infections invasives qui surviennent après la phase d'invasion qui a généralement lieu au niveau de la muqueuse pharyngée ou alvéolaire ; comme la méningite, la pneumonie et la bactériémie.

L'Organisation mondiale de la santé estime à plus de 500.000 enfants de moins de 5 ans, qui meurent, chaque année, d'infection pneumococcique ; en particulier, les nourrissons

de moins de 2 ans, dans les pays en développement et ceci place cette infection pneumococcique au premier rang des causes de décès évitables, par la vaccination, dans le monde [72].

III.4.1. Infections non invasives à *Streptococcus pneumoniae* :

Certains sérotypes sont essentiellement retrouvés en portage (par exemple le sérotype 35B) : on considère qu'il s'agit de sérotypes bons colonisateurs mais peu invasifs [5].

III.4.1.1. Otite moyenne aigue (OMA) :

La plupart des enfants font au moins un épisode d'OMA, une des raisons principales de prescription d'antibiotiques, dont le pneumocoque est responsable de 25 à 40% des cas [73,74].

Deux facteurs sont responsables de cette plus forte prévalence des OMA chez les nourrissons avec une incidence maximale entre 6 et 24 mois [75] :

- Les rhinopharyngites à répétition, témoins elles-mêmes de phénomènes d'adaptation immunitaires particuliers à cet âge ;
- La trompe auditive, plus courte et plus horizontale qu'à l'âge adulte.

Il s'agit d'une infection bactérienne, le plus souvent inaugurée par une rhinopharyngite virale qui perturbe le fonctionnement des tubes auditifs.

Lors d'une infection virale de la sphère oropharyngée, l'inflammation de la trompe d'Eustache entraîne une diminution du drainage du mucus. Ce mécanisme favorise la prolifération bactérienne dans l'oreille moyenne, réalisant ainsi une OMA purulente. Son évolution se fait en deux phases : une phase congestive (tympan rouge avec reliefs normaux sans bombement et donc sans épanchement) et une phase de suppuration (inflammation tympanique avec épanchement rétrotympanique) [5].

Le diagnostic des otites est essentiellement clinique qui repose sur l'examen otoscopique [76]. Le diagnostic étiologique n'a d'intérêt que dans le cas d'un échec de traitement, d'otite récidivante ou chez le nourrisson de moins de 3 mois. Dans ce cas, la paracentèse permet de recueillir du pus d'oreille à des fins d'analyse bactériologique. Des hémocultures doivent toujours être prélevées en cas de suspicion d'infection grave [5].

III.4.1.2. Sinusite aigue :

Les infections sinusiennes aiguës, constituent une pathologie très fréquente en pratique quotidienne. Les sinusites aiguës traduisent en majorité une surinfection sinusienne bactérienne. La symptomatologie clinique varie en fonction de la localisation sinusienne. Elles sont le plus souvent rhinogènes, à la suite d'une rhinite purulente.

Physiologiquement, les sinus sécrètent un mucus fluide drainé par les cils épithéliaux vers chacun des ostia ou canal qui font communiquer chaque sinus avec la fosse nasale. En cas de sinusite aiguë, l'agression microbienne entrave le fonctionnement ciliaire et la perméabilité des ostia est compromise par l'oedème muqueux, ce qui gêne encore plus le drainage et la ventilation de chaque sinus (hypoxie), éléments qui favorisent l'infection. Ceci explique la nécessité d'un traitement précoce antibiotique et anti-inflammatoire, parfois d'un

drainage, afin d'éviter les complications méningées et orbitaires et le passage à la sinusite chronique [77].

L'examen est bien sur complet afin d'éliminer une autre cause infectieuse, en particulier, on procède à un examen clinique oto-rhino-laryngologique (ORL) avec otoscopie afin d'éliminer une OMA.

L'examen clinique au spéculum nasal ne permet pas de faire le diagnostic, mais retrouve l'écoulement purulent et une muqueuse nasale congestive.

En cas de rhinosinusite compliquée, un bilan biologique comportant au minimum une numération formule sanguine (NFS), une C reactive protéin (CRP) et deux hémocultures est demandé. Des prélèvements bactériologiques sont aussi réalisés si un drainage chirurgical a lieu [78].

III.4.1.3. Bronchite :

Les bronchites aiguës sont liées à une inflammation le plus souvent diffuse de l'arbre bronchique. Elles sont le plus souvent d'origine virale (VRS, virus *influenzae*, adénovirus). Le diagnostic est clinique, évoqué devant l'association d'une fièvre généralement modérée et d'une toux.

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire et en particulier pas de cliché pulmonaire. La seule indication d'une radiographie thoracique serait, comme lors de toute infection des voies respiratoires basses, une fièvre élevée et durable (> 5 jours) ou une polypnée laissant un doute diagnostique avec celui d'une pneumonie.

Le traitement est symptomatique :

- désobstruction rhinopharyngée en cas de rhinopharyngite associée ;
- traitement de la fièvre si nécessaire.

L'antibiothérapie n'est indiquée que dans les cas très limités de suspicion de surinfection bactérienne (fièvre $\geq 38,5$ °C) au cours d'une durée supérieure à 3 jours avec éventuelle coexistence de signes d'atteinte alvéolaire cliniques ou radiologiques [79].

III.4.2. Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* :

Plus de 90 sérotypes sont identifiés, cependant, seuls 20 sont responsables de 80% des infections invasives à pneumocoque (IIP). Il s'agit principalement des sérotypes 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F et 9V. Chez les jeunes enfants, ce nombre est moins important, les sérotypes prédominants sont : 6, 14, 18, 19 et 23F [80].

III.4.2.1. Facteurs prédisposant à l'infection invasive :

L'incidence des infections invasives à pneumocoques est fortement corrélée à l'âge, mais aussi à la présence de différents facteurs de risque [81] :

- Asplénie fonctionnelle ou splénectomie
- Drépanocytose homozygote
- Infection par le VIH
- Déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :

- Une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique
- Un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe
- Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque
- Pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée)
- Brèche ostéo-méningée
- Diabète
- Candidats à l'implant cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires

Par ailleurs, il existe également des facteurs qui favorisent l'infection par une souche de sensibilité diminuée à la pénicilline PSDP [5] :

- le jeune âge ;
- les séjours en collectivité ;
- la prise récente de bêtalactamines (< 3 mois) ;
- l'hospitalisation récente ;
- les antécédents d'OMA ou de pneumopathies.

III.4.2.2. Les différentes infections invasives :

III.4.2.2.1. Méningite à *Streptococcus pneumoniae* :

Les méningites bactériennes de l'enfant restent un problème grave en raison de leur incidence, de leur morbidité et de leur mortalité [82]. La mortalité des méningites à pneumocoques est plus élevée que la mortalité associée aux méningites à *Haemophilus influenzae* et au méningocoque [83],

L'envahissement des espaces méningés par *S. pneumoniae* suppose différentes étapes préalables [12] :

- Colonisation des muqueuses nasopharyngées ;
- Translocation vers le sang ;
- Résistance aux défenses de l'organisme et multiplication dans le sang ;
- Traversée de la BHM et multiplication dans le LCR.

La dissémination du pneumocoque vers les méninges se fait essentiellement par voie hémotogène, à la suite d'une bactériémie intense et prolongée. Le site préférentiel de passage du pneumocoque vers le système nerveux central est l'endothélium cérébral, via la traversée des cellules endothéliales cérébrales. Une fois dans le liquide céphalorachidien, le pneumocoque peut survivre aisément en raison de la faiblesse des défenses immunitaires présentes. L'infection par le pneumocoque induit une forte réaction inflammatoire dans les méninges, polynucléaire dépendante, et il est désormais clair que les dommages survenant au cours des méningites résultent essentiellement de la réaction de l'hôte à diverses structures bactériennes. Les structures à l'origine du phénomène pro-inflammatoire sont variées (acides teichoïques, peptidoglycane, ADN, pneumolysine, etc.) [83].

Le diagnostic de méningite à pneumocoque est beaucoup plus difficile. Il est évoqué devant une fièvre, qui peut être remplacée par normo ou hypothermie ; des convulsions sans cause apparente ; Une hypotonie de la nuque ou une raideur anormale à la mobilisation du rachis avec rejet de la tête en arrière. L'examen clinique doit permettre de suspecter la méningite afin de procéder à un prélèvement de liquide céphalorachidien par ponction lombaire en vue d'une analyse cytotactériologique dont le résultat confirmera (ou non) le diagnostic [5].

Le diagnostic étiologique repose sur la détection du polyside C de la paroi des pneumocoques dans le LCR par immunochromatographie sur membrane (excellente spécificité et sensibilité proche de 100%) [84].

Le diagnostic peut être aussi suspecté dès l'examen macroscopique du liquide, si celui-ci est hypertendu ou s'il a perdu sa limpidité habituelle. Le nombre de cellules est anormal s'il est supérieur à 10/mm³ ; la formule met typiquement en évidence une prédominance de polynucléaires altérés. Une réaction panachée (lymphocytaire) peut cependant précéder l'apparition des polynucléaires. Une telle réaction peut être aussi liée à la précocité de l'examen ou à une antibiothérapie préalable inadéquate ou insuffisante (méningite décapitée). L'examen biochimique du LCR met en évidence, en cas de méningite bactérienne, une protéinorachie anormale (> 0,45 g/L) et un rapport du glucose LCR/sang < 0,40. Cette hypoglycorachie est, pour certains, l'indice d'un mauvais pronostic. L'examen direct (coloration de Gram sur culot de centrifugation) permet souvent le diagnostic probabiliste du germe responsable avant même les résultats de la culture [85].

III.4.2.2.2. Pneumonie à *Streptococcus pneumoniae* :

L'OMS estime à plus de trois millions le taux annuel de décès dû à la pneumonie, et principalement au pneumocoque [86].

Une pneumonie se produit dans la grande majorité des cas par l'inhalation des bactéries colonisantes de l'appareil respiratoire supérieur [50]. Si le portage est fréquent, la prévalence de la maladie pulmonaire est faible.

L'infection du parenchyme pulmonaire se fait par dissémination d'une souche de pneumocoque à partir du nasopharynx, favorisé par une diminution des défenses de l'hôte, mécaniques (toux, drainage par les cils vibratiles, sécretions bronchiques et pulmonaires) ou immunologiques.

L'altération des défenses mécaniques résulte le plus fréquemment d'infections virales respiratoires, et celle des défenses immunologiques résulte généralement de pathologies immunosuppressives ou d'une splénectomie.

Après dissémination, le pneumocoque est capable d'adhérer aux cellules épithéliales pulmonaires, grâce à l'expression de nombreuses protéines de surface. La multiplication bactérienne et la production de certains facteurs de virulence vont alors aboutir à une très forte réaction inflammatoire de la part de l'hôte, avec production d'un exsudat œdémateux composé de polynucléaires neutrophiles, d'hématies et de fibrine. Cette réaction inflammatoire massive, qui tend à s'opposer à la multiplication bactérienne, se traduit par une compression des

capillaires. En cas de succès des mécanismes de défense, la migration de monocytes-macrophages va permettre le nettoyage des lésions avec une restitution quasi-totale [87].

Le diagnostic étiologique repose sur des techniques rapides permettant la mise en évidence des antigènes bactériens urinaires [88], la sensibilité de ce diagnostic est évalué autour de 50% voire 80%, et sa spécificité est supérieure à 90% [89,90].

III.4.2.2.3. Bactériémie à *Streptococcus pneumoniae* :

La bactériémie à pneumocoques est parfois associée aux lésions tissulaires, en particulier pulmonaires. Elle est toujours d'un mauvais facteur pronostique. Néanmoins, certaines bactériémies ou septicémies sont reconnues sans notion de l'existence de foyer cliniquement patent [50].

Les mécanismes et la porte d'entrée des pneumocoques dans le courant sanguin sont mal connus. Il a ainsi été décrit la possibilité de passage à partir du nasopharynx.

Au niveau des poumons les pneumocoques résistants aux conditions locales peuvent, après destruction des cellules endothéliales capillaires, se retrouver dans la circulation sanguine. Une autre voie serait leur passage dans la circulation lymphatique, en association avec la migration des macrophages alvéolaires infectés. Le système lymphatique pourrait servir de réservoir intermédiaire de la réplication des pneumocoques [50].

L'élimination des pneumocoques de la circulation sanguine, chez l'individu se fait en grande majorité par le foie (2/3) et pour un tiers des bactéries par la rate. L'absence de celle-ci, soit après résection chirurgicale, soit du fait de son mauvais fonctionnement, est responsable de septicémie foudroyante à pneumocoques. Un deuxième élément sérique, d'origine hépatique, intervient dans la clairance, il s'agit de la C. réactive protéine (CRP) qui en se liant au polysaccharide C de la paroi des pneumocoques entraîne la fixation du composant C1q et l'activation du complément permettant l'opsonisation des pneumocoques.

La gravité des septicémies à pneumocoques, en particulier lorsqu'elle survient chez des individus débilisés, semble être liée à des facteurs bactériens à activité toxique directe ou indirecte. Si le rôle des composants de la paroi bactérienne (ac. teichoïque) qui induisent les médiateurs de l'inflammation (TNF α , IL1, IL6) sont bien associés avec les lésions tissulaires pulmonaires ces mêmes médiateurs sont détectés aussi dans la circulation sanguine au cours des septicémies à pneumocoques mais ne semblent être que les témoins de l'intensité de la réaction inflammatoire [50].

III.5. Données épidémiologiques des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* :

Le pneumocoque est une bactérie commensale des voies aériennes supérieures et notamment de la sphère oropharyngée qu'il colonise de façon asymptomatique dès le troisième mois de vie du nourrisson. Néanmoins, lorsque les défenses immunitaires de l'hôte sont affaiblies, chez les jeunes enfants, les personnes âgées ou encore les individus immunodéprimés, la migration de la bactérie vers des régions stériles peut mener à l'établissement d'infections non invasives comme les sinusites, les otites, les bronchites ou encore les pneumonies. La migration bactérienne peut conduire au développement de maladies dites invasives telles que les méningites et les septicémies lorsque des barrières tissulaires sont traversées par la bactérie. Il est à noter que l'épidémiologie des infections

invasives à pneumocoque (IIP) varie selon les régions géographiques. Les jeunes enfants sont principalement affectés dans les pays en développement, reflétant la pauvreté, la malnutrition, la co-morbidité et bien entendu l'accès restreint aux soins médicaux. Dans les pays développés, les personnes âgées et immunodéprimées sont les populations essentiellement touchées par les IIP. Un certain nombre de facteurs de risques associés aux IIP ont été déterminés : les abus d'alcool, les infections grippales récentes, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'asthme ou encore l'exposition à la fumée de cigarettes sont des facteurs augmentant l'incidence des IIP. Ainsi, selon l'OMS, le pneumocoque serait responsable de près de 1,6 million de mort par an dans le monde, dont 1 million ne concernerait que des enfants de moins de 5 ans. En France, en 2008, 6679 cas d'IIP ont été répertoriés dont 611 méningites et 6068 bactériémies. Entre 2007 et 2008, tout âge confondu, l'incidence des IIP a augmenté de 14%. En revanche, si on s'intéresse à la tranche d'âge de 0 à 23 mois, l'incidence des IIP est en forte baisse (32,5%), conséquence probable de la grande couverture vaccinale du Pevnar® [80].

Le pneumocoque est classé au premier rang dans les méningites bactériennes surtout après la quasi disparition de *Haemophilus influenzae* type b grâce à l'introduction du vaccin anti-Hib en Algérie en 2008.

S. pneumoniae est une cause majeure d'infections invasives, il est responsable de 75% de méningites, 13% de pneumopathies et de 12% de bactériémies [12].

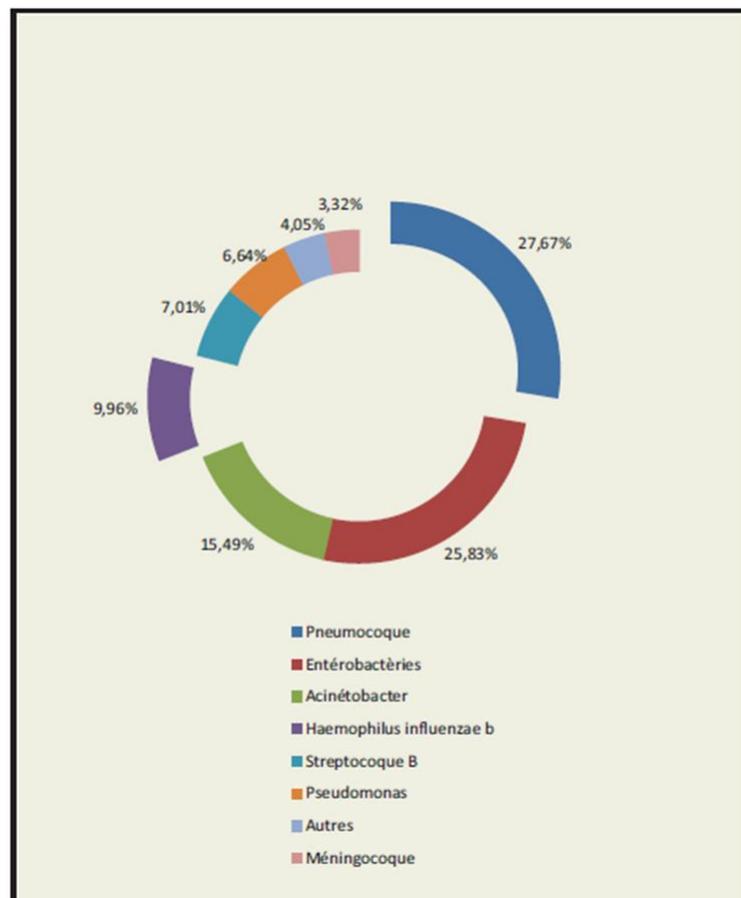


Figure 6 : Place du pneumocoque dans les méningites.

III.6. Distribution globale des sérotypes invasifs :

Les polysaccharides antigéniques sont à la base de la classification sérotypique des pneumocoques [24]. La réaction consiste à provoquer une agglutination avec les antigènes pneumococciques homologues représentés sur le corps bactérien. Une réaction positive se traduit par l'obtention de gros agglutinats. On procède à un screening à l'aide d'une réaction polyvalente sous forme de pools de sérums fournis par Statens Serum Institut (Copenhague, Danemark), la connaissance de ces sérotypes est indispensable au choix d'un vaccin antipneumococcique donné [91], plus de 93 sérotypes pneumococciques sont connus [92], bien que la plupart des maladies invasives et non invasives soit associées à un nombre beaucoup plus restreint des sérotypes [93].

Sérotypes	Formules antigéniques	Sérotypes	Formules antigéniques	Sérotypes	Formules antigéniques
1 (1)	1a	15F (15)	15a, 15b, 15c, 15f	28A (79)	28a, 28c, 23d
2 (2)	2a	15A (30)	15a, 15c, 15d, 15g	29 (29)	29a, 29b, 13b
3 (3)	3a	15B (54)	15a, 15b, 15d, 15e, 15h	31 (31)	31a, 20b
4 (4)	4a	15C (77)	15a, 15d, 15e	32F (32)	32a, 27b
5 (5)	5a	16F (16)	16a, 16b, 11d	32A (67)	32a, 32b, 27b
6A (6)	6a, 6b	16A	16a, 16c	33F (70)	33a, 33b, 33d
6B (26)	6a, 6c	17F (17)	17a, 17b	33A (40)	33a, 33b, 33d, 20b
7F (51)	7a, 7b	17A (78)	17a, 17c	33B (42)	33a, 33c, 33d, 33f
7A (7)	7a, 7b, 7c	18F (18)	18a, 18b, 18c, 18f	33C (39)	33a, 33c, 33e
7B (48)	7a, 7d, 7e, 7h	18A (44)	18a, 18b, 18d	33D	33a, 33c, 33d, 33f, 6a
7C (50)	7a, 7d, 7f, 7g, 7h	18B (55)	18a, 18b, 18e, 18g	34 (41)	34a, 34b
8 (8)	8a	18C (56)	18a, 18b, 18c, 18e	35F (35)	35a, 35b, 34b
9A (33)	9a, 9c, 9d	19F (19)	19a, 19b, 19d	35A (47, 62)	35a, 35c, 20b
9L (49)	9a, 9b, 9c, 9f	19A (57)	19a, 19c, 19d	35B (66)	35a, 35c, 29b
9N (9)	9a, 9b, 9e	19B (58)	19a, 19c, 19e, 7h	35C (61)	35a, 35c, 20b, 42a
9V (68)	9a, 9c, 9d, 9g	19C (59)	19a, 19c, 19f, 7h	36 (36)	36a, 9e
10F (10)	10a, 10b	20 (20)	20a, 20b, 7g	37 (37)	37a
10A (34)	10a, 10c, 10d	21 (21)	21a	38 (71)	38a, 25b
10B	10a, 10b, 10c, 10d, 10e	22F (22)	22a, 22b	39 (69)	39a, 10d
10C	10a, 10b, 10c, 10f	22A (63)	22a, 22c	40 (45)	40a, 7g, 7h
11F (11)	11a, 11b, 11e, 11g	23F (23)	23a, 23b, 18b	41F (38)	41a, 41b
11A (43)	11a, 11c, 11d, 11e	23A (46)	23a, 23c, 15a	41A (74)	41a
11B (76)	11a, 11b, 11f, 11g	23B (64)	23a, 23b, 23d	42 (80)	42a, 20b, 35c
11C (53)	11a, 11b, 11c, 11d, 11f	24F (24)	24a, 24b, 24d, 7h	43 (75)	43a, 43b
11D	11a, 11b, 11c, 11e	24A (65)	24a, 24c, 24d	44 (81)	44a, 44b, 12b, 12d
12F (12)	12a, 12b, 12d	24B (60)	24a, 24b, 24c, 7h	45 (72)	45a
12A (83)	12a, 12c, 12d	25F (25)	25a, 25b	46 (73)	46a, 12c, 44b
12B	12a, 12b, 12c, 12e	25A	25a, 25c, 38a	47F (52)	47a, 35a, 35b
13 (13)	13a, 13b	27 (27)	27a, 27b	47A (84)	47a, 43b
14 (14)	14a	28F (28)	28a, 28b, 16b, 23d	48 (82)	48a

Tableau 2. Classification des 90 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

Abla Hecini- Hannachi, Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences en Microbiologie Appliquée : *Streptococcus pneumoniae* dans les infections invasives : identification, résistance aux antibiotiques et sérotypage, 2014

Depuis l'avènement des antibiotiques, l'utilisation de ces molécules a entraîné une modification des sérotypes responsables des infections. Ainsi, depuis des années, on a pu constater une nette diminution de l'incidence des sérotypes « épidémiques » (sérotypes 1,3 et 5) associée à une augmentation de l'incidence des sérotypes de « portage ». La distribution des sérotypes de pneumocoque a été étudiée dans beaucoup de pays et les sérotypes les plus fréquents sont les 23, 14, 19 et 6 et sont les plus résistants à la pénicilline [94,95]. Ensuite, l'évolution de la résistance aux antibiotiques chez le pneumocoque a été fortement influencée par les changements dans la distribution des sérotypes sous la pression vaccinale du PCV7 [96,97]. En France, depuis 2003, on observe la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux dont environ 80% étaient porteurs de gènes de résistance, et l'émergence de sérotypes non vaccinaux dont la plupart sont sensibles aux antibiotiques à l'exception de quelques-uns comme le sérotype 19A, très majoritairement (85 %) de sensibilité diminuée à la pénicilline et résistant aux macrolides [96].

L'incidence des infections invasives à pneumocoque a diminué. Mais, une importante diminution de l'incidence des infections invasives dues aux sérotypes vaccinaux est observée, celle-ci s'accompagne d'une augmentation de l'incidence des infections à sérotypes non vaccinaux. Cette augmentation est liée au remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux. Ce phénomène, particulièrement marqué en France [96], explique que, contrairement aux États-Unis [98], il n'a pas été observé de bénéfice de la vaccination dans la population non vaccinée. En effet, la diminution du portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux chez les enfants vaccinés a entraîné une diminution de leur circulation dans le reste de la population. Cependant, la diminution des infections dues aux sérotypes vaccinaux a été annulée par l'augmentation de l'incidence des infections à sérotypes non vaccinaux dans tous les groupes d'âges sauf chez les enfants de moins de deux ans.

Le remplacement des sérotypes vaccinaux par des sérotypes non vaccinaux observé dans les infections invasives, est en partie lié aux modifications de distribution des sérotypes colonisant le nasopharynx des jeunes enfants qui constitue le principal réservoir de pneumocoques. Le sérotype 19A est devenu le sérotype non vaccinal prédominant en situation de portage [99].

Un sérotype vaccinal peut échapper à la pression immunitaire par échange ou « switch » capsulaire au cours d'un transfert horizontal. En effet, le locus capsulaire de *S. pneumoniae* est une région pouvant être échangée en une étape par recombinaison homologue (transformation). Ainsi, un pneumocoque peut changer de sérotype tout en conservant le reste de son génome. De plus, deux des cibles des bêta-lactamines que sont les PLP sont codées par les gènes flanquant le locus capsulaire (PLP2x en amont et PLP1a en aval). Il a été montré qu'un ou deux de ces gènes pouvaient être transmis au cours du « switch » capsulaire [100]. Ce mécanisme permet donc à une souche de pneumocoque d'échapper à la double pression de sélection antibiotique et vaccinale. Ainsi, de rares souches de sérotype 19A de sensibilité diminuée à la pénicilline isolées aux États-Unis dérivent de souches virulentes de sérotype 4 (vaccinal).

Une autre possibilité est qu'un ou plusieurs sérotypes avec des capacités d'échappement au vaccin soi(en)t déjà présent(s) et puisse(nt) être sélectionné(s) sous la pression vaccinale et/ou antibiotique. En effet, bien avant l'introduction du PCV7, sous la pression des

antibiotiques, les « switch » capsulaires ont joué un rôle important dans l'adaptation du pneumocoque à son hôte, entraînant la dissémination de clones multirésistants dans le monde entier. Et de fait, la plupart des souches de remplacement de sérotype 19A dérivent de l'expansion de clones sélectionnés avant l'introduction du PCV7, aux États-Unis comme en France [12].

III.7. Relation sérotype-résistance :

Plusieurs étapes ont caractérisé l'évolution de la résistance aux antibiotiques; depuis la première description, en 1967 [101], du pneumocoque présentant une résistance intermédiaire à la pénicilline, en Papua nouvelle Guinée, est venue la description d'une souche multirésistante, en 1977, en Afrique du sud. Depuis et vers les années 90, la résistance s'est répandue dans le monde, avec la description du clone espagnol de sérotype 23F. Cette résistance a été, ensuite, décrite comme un phénomène évolutif «de novo» du pneumocoque. Cette situation a conduit à des difficultés thérapeutiques notamment dans les méningites à pneumocoque, infection devenue l'une des plus difficiles à traiter [93,102].

L'introduction du PCV-7, dès les années 2000, a permis la réduction, non seulement de l'incidence des infections invasives à pneumocoque, chez l'enfant, mais aussi, chez l'adulte par un effet indirect [103,104]. L'émergence de sérotypes non vaccinaux de remplacement, tel que le 19A, multirésistant, a été décrite dans les pays qui avaient introduit la vaccination par le PCV-7.

En Algérie, précisément à Constantine, ont été décrits les premiers pneumocoques de sensibilité diminuée, isolés d'infections invasives, chez l'enfant et l'adulte. L'étude avait inclus 41 issues d'infections invasives. Le taux de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) était de 12%, en majorité résistants intermédiaires à la pénicilline, alors que la résistance aux macrolides était inférieure à 10%. Les sérotypes invasifs étaient 1 et 5 [105]. Plus spécifiquement chez l'enfant une autre étude menée, essentiellement, à Alger, (1996-2001) avait inclus 309 souches, dont 240 provenaient de chez l'enfant. Le taux de résistance à la pénicilline était de 17%, pour les infections invasives, la résistance, dans les méningites, était de 28%, alors que ce taux était de 46%, dans les infections non invasives. Les résistances à l'érythromycine étaient de 21,7%, au cotrimoxazole de 25,7% et aux tetracyclines de 26,4%. Les sérotypes prévalents chez l'enfant étaient le 5, 1,14 et 6. Les sérotypes les plus résistants étaient le 6B, 14,19F et 23F. L'évolution des valeurs critiques à la pénicilline ne permet plus la catégorie intermédiaire. Seule la catégorie résistant existe, désormais, pour les souches isolées de méningite [106].

Une autre étude, menée entre 2001-2010, a collecté 294 souches de pneumocoque, dont 45,6% provenaient d'enfants. Le nombre de souches invasives de l'enfant de moins de 5 ans était de 62 en grande majorité des méningites. Le taux global de résistance à la pénicilline était de 25,2%, avec 23,5% dans les méningites. La résistance aux autres antibiotiques était de 31% pour l'érythromycine, 43% pour le cotrimoxazole et 30% pour les tetracyclines. Les sérotypes les plus fréquents, dans les infections invasives, étaient 14,23F, 19F, 6B et 1 [107].

L'étude, menée au CHU Mustapha, de 2005 à 2012, sur 270 souches isolées, chez l'enfant, avec 97 invasives, dont près de la moitié étaient des méningites.

Le taux de résistance à la pénicilline, dans les infections invasives, était de 49%. La résistance, pour les autres antibiotiques, était de 50%, pour l'érythromycine et le

cotrimoxazole et de 40% pour les tetracyclines. Les sérotypes les plus fréquents dans les infections invasives étaient le 14,19F, 6B, 1,5 et 19A, alors que dans les infections invasives le sérotype 19F et le 14 étaient prédominants. Les sérotypes les plus résistants étaient représentés par le 14,19A, 6B et 19F.

Ces résultats, observés par les différentes études menées, en Algérie, certes parcellaires, montrent une nette augmentation de la résistance aux antibiotiques et notamment dans les méningites [105].

Plusieurs familles d'antibiotiques sont concernées par cette résistance, notamment les bêtalactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides, le cotrimoxazole et les cyclines. De plus les sérotypes ont aussi évolué, avec une nette prédominance du sérotype 14, connu pour sa multirésistance, ainsi que le 19F, 6B et le 19A. Il est important de souligner que le sérotype 19A était émergent chez nous, avant l'introduction du vaccin conjugué antipneumococcique en Algérie. Noter aussi, la persistance des sérotypes 1 et 5, connus pour être prévalents dans les pays en développement, où le sérotype 1 est responsable de méningites épidémiques, en Afrique, alors que le sérotype 5 est responsable d'infections invasives, chez le petit nourrisson. Le sérotype 1 a, aussi, émergé dans les pays développés, où il est responsable d'empyèmes.

L'évolution des sérotypes du pneumocoque connaît des fluctuations dans le temps, indépendamment de la vaccination. Les prescriptions d'antibiotiques interviennent comme facteur de sélection des sérotypes résistants [108].

Comparativement aux données des pays voisins, nous retrouvons des résultats similaires, même si la Tunisie enregistre une prévalence plus importante de PSDP 53%, alors qu'il est de 44,8% au Maroc.

Les sérotypes invasifs en Tunisie étaient le 14,23F, 4, 6B, 9V, et 19A et au Maroc le 14,19F, 6B, 23F, 1,5 et 19A. Notons que le sérotype 4 a été retrouvé uniquement en Tunisie, et qu'au Maroc et en Tunisie le sérotype 23F semble plus fréquent qu'en Algérie. Au Maroc, le PCV-10, ainsi que le PCV-13, ont été introduits [109].

Chapitre IV
Prévention des infections à
Streptococcus pneumoniae

Des mesures préventives s'imposent, afin de diminuer l'incidence des infections invasives à pneumocoque. Elles passent, nécessairement, par la vaccination. La rationalisation de l'utilisation des antibiotiques permet d'éviter la sélection de sérotypes résistants non vaccinaux [96].

Une étude épidémiologique, clinique et microbiologique est nécessaire, dans le but d'établir la surveillance des infections invasives de l'enfant avant et après vaccination. L'OMS préconise la vaccination, ainsi qu'une surveillance épidémiologique de l'incidence des infections invasives pneumococciques au moins deux ans, avant la vaccination et au moins, 5 ans après son introduction [105,110].

IV.1. Historique du vaccin :

La capsule de la bactérie est un facteur essentiel de virulence, qui permet au pneumocoque d'échapper aux mécanismes de défense de l'organisme contre les infections bactériennes, en le protégeant de la phagocytose par les macrophages. Les jeunes enfants sont particulièrement exposés aux infections pneumococciques parce qu'ils n'ont pas d'anticorps dirigés contre le polysaccharide capsulaire qui jouent un rôle protecteur. L'immunité passive liée au transfert des anticorps maternels disparaît dans les premiers mois de la vie, tandis qu'une immunité active spécifique de chaque sérotype ne s'installe que lentement en fonction de l'exposition au germe et de la maturation du système immunitaire de l'enfant [6].

Avant les années 2000, seuls étaient disponibles les vaccins contre le pneumocoque constitués d'un mélange des 23 antigènes les plus importants du pneumocoque (vaccin polysaccharidique 23 valent). Ces vaccins étaient essentiellement destinés aux adultes atteints de maladies chroniques et aux personnes de plus de 60 ans. Malheureusement, ils sont peu ou pas immunogènes chez le nourrisson et l'enfant avant l'âge de deux ans [111].

Dès les années 1920, il avait été démontré par Avery et al qu'il était possible d'augmenter l'immunogénicité d'un polysaccharide par une liaison chimique à une protéine.

En février 2000, un vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent dénommé Prevenar® ; premier produit où la technologie complexe de conjugaison a été appliquée au polysaccharide capsulaire du pneumocoque ; a été conçu pour être actif contre sept sérotypes : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, et 23F. Il est enregistré aux Etats-Unis et dans plusieurs autres pays dont la France pour la prévention des infections invasives dues au pneumocoque, de l'otite moyenne et de la pneumonie chez les enfants et nourrissons.

En France, les sept sérotypes représentent 70 % des isolats cliniques provenant d'infections invasives à pneumocoque chez l'enfant de moins de deux ans et l'on peut estimer, grâce à la protection croisée à l'intérieur d'un même sérotype (les sérotypes 6 A et 6B dans le sérotype 6), que 75 à 80 % des infections invasives sont couvertes par le vaccin. Les sérotypes de *S. pneumoniae* visés par Prevenar®, plus particulièrement les sérotypes 6B, 14, 19F, et 23F, sont typiquement retrouvés parmi les souches qui colonisent le nasopharynx du nourrisson et représentent plus de 90 % des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline [6,112].

Depuis 2010, deux autres vaccins conjugués sont disponibles : l'un protège contre 10 souches, l'autre contre 13 souches pour la vaccination des nourrissons [111].

IV.2. Différents types de vaccin :

IV.2.1. Vaccins conjugués :

Le développement du vaccin pneumococcique conjugué, s'est fait parallèlement à l'amélioration des connaissances sur la répartition des sérotypes isolés dans les infections pneumococciques [113].

Protéine porteuse / Sérotypes couverts par le vaccin														
Prevnar	CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
10v	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine D • Anatoxine diphtérique • Anatoxine tétanique 	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
Prevnar 13	CRM ₁₉₇	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A

Tableau 3. *La composition des vaccins conjugués.*

Bouskraoui Mohammed, Pédiatrie A - Hôpital Mère Enfant CHU Marrakech, vaccination antipneumococcique, 08/11/2010, p27.

IV.2.1.1. Vaccin pneumococcique conjugué (7-valent) PREVENAR®

IV.2.1.1.1. Composition :

Par dose (0,5 ml) :

Polyosides pneumococciques : sérotype **4*** 2 µg, sérotype **6B*** 4 µg, sérotype **9V*** 2 µg, sérotype **14*** 2 µg, sérotype **19F*** 2 µg, sérotype **23F*** 2 µg, Oligoside pneumococcique sérotype **18C*** 2 µg.

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable (ppi).

* conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg).

IV.2.1.1.2. Indications :

Immunsation active contre les maladies causées par les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae* (comprenant septicémie, méningite, pneumonie, bactériémie et otite moyenne aiguë) chez les nourrissons et les enfants âgés de 2 mois à 5 ans.

IV.2.1.1.3. Mode d'administration :

Injection intramusculaire.

IV.2.1.1.4. Schéma vaccinal :

Les schémas vaccinaux avec Prevenar doivent suivre les recommandations officielles.

- Nourrissons âgés de 2 à 6 mois : La primovaccination chez le nourrisson comprend 3 doses, de 0,5 ml chacune, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une quatrième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Comme alternative à l'administration de Prevenar dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à deux doses peut être envisagé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose avec un intervalle d'au moins deux mois et une troisième dose (rappel) à l'âge de 11-15 mois.

- Enfants non vaccinés :
 - Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : 2 doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.
 - Enfants âgés de 12 à 23 mois : 2 doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.
 - Enfants âgés de 24 mois à 5 ans : une seule dose [114].

IV.2.1.1.5. Immunogénicité du vaccin :

Des augmentations significatives en anticorps (mesurés par Elisa) ont été observées chez le nourrisson pour tous les sérotypes inclus dans le vaccin après une primovaccination en trois doses de Prevenar et après un rappel, bien que la moyenne géométrique des concentrations (MGC) ait varié entre les 7 sérotypes vaccinaux. Il a également été montré que Prevenar induisait des anticorps fonctionnels (mesurés par opsonophagocytose) vis-à-vis de tous les sérotypes vaccinaux à la suite de la primovaccination. La persistance à long terme d'anticorps n'a pas été étudiée après administration chez le nourrisson d'une primovaccination suivi d'un rappel ou après une primovaccination en une dose chez les enfants plus âgés. L'administration d'un vaccin pneumococcique polysaccharidique non conjugué à l'âge de 13 mois, chez des nourrissons préalablement primovaccinés par Prevenar, a induit une réponse anamnésique pour chacun des 7 sérotypes vaccinaux, témoignant de l'induction de la réponse immunitaire « priming ». L'immunogénicité d'une primovaccination en deux doses chez le nourrisson, suivi d'un rappel à l'âge d'un an environ, a été documentée dans plusieurs études. La plupart des données ont indiqué qu'une plus faible proportion de nourrissons atteignait des concentrations en anticorps $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (concentration de référence en anticorps recommandée par l'OMS) vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F après une primovaccination en deux doses comparée, directement ou indirectement, à une primovaccination en trois doses. De plus, les MGC en anticorps chez le nourrisson étaient plus faibles vis-à-vis de la plupart des sérotypes après une primovaccination en deux doses qu'après une primovaccination en

trois doses. Cependant, les réponses en anticorps après une dose de rappel chez des enfants en bas âge ayant reçu une primovaccination en deux ou en trois doses étaient comparables pour chacun des 7 sérotypes vaccinaux et témoignaient de l'induction d'une mémoire immunitaire « priming » satisfaisante avec les deux schémas de primovaccination. Des augmentations significatives en anticorps (mesurés par Elisa) pour tous les sérotypes vaccinaux ont été observées après l'administration d'une seule dose de Prevenar chez des enfants âgés de 2 à 5 ans. Les concentrations en anticorps étaient similaires à celles atteintes après une primovaccination en trois doses chez le nourrisson ayant reçu une dose de rappel avant l'âge de 2 ans. Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée chez les enfants de 2 à 5 ans. Aucune étude clinique d'efficacité de la primovaccination en deux doses plus un rappel n'a été réalisée, et les conséquences cliniques de concentrations en anticorps plus faibles vis-à-vis des sérotypes 6B et 23F après une primovaccination en deux doses chez le nourrisson ne sont pas connues [115].

IV.2.1.1.6. Effets secondaires :

Ce vaccin est généralement bien toléré lorsqu'il est administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques.

Les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique, troubles du système nerveux, troubles gastro-intestinaux (vomissement, diarrhée, perte d'appétit), troubles de la peau et du tissu sous-cutané et troubles généraux et réactions au site d'administration (réactions au site d'injection : érythème, induration/tuméfaction, douleur/sensibilité) ; fièvre ≥ 38 °C, irritabilité, pleurs, somnolence, sommeil agité [114].

IV.2.1.1.7. Contre-indication :

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, ou à l'anatoxine diphtérique.

IV.2.1.1.8. Avantages :

Les avantages du vaccin conjugué, par rapport au vaccin polysaccharidique, sont d'induire une réponse immune protectrice contre les infections invasives bactériennes dès l'âge de six semaines, de réduire significativement le portage nasopharyngé de la bactérie, et d'induire une immunité de groupe. Le vaccin pneumococcique conjugué contourne ainsi les limites des vaccins polysaccharidiques [114].

IV.2.1.2. Vaccin pneumococcique conjugué 10-valent, SYNFLORIX® :

IV.2.1.2.1. Composition :

Une dose de 0,5 ml contient :

- Polysaccharide pneumococcique sérotype **1** 1,21 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **4** 1,23 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **5** 1,21 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **6B** 1,21 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **7F** 1,21 µg.

- Polysaccharide pneumococcique sérotype **9V** 1,21 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **14** 1,21 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **18C** 1,33µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **19F** 1,43 µg.
- Polysaccharide pneumococcique sérotype **23F** 1,21 µg.

-1 adsorbé sur phosphate d'aluminium.

-2 conjugués à la protéine vectrice D (dérivée de l'*Haemophilus influenzae* non typable).

-3 conjugués à la protéine vectrice de l'anatoxine tétanique.

-4 conjugués à la protéine vectrice de l'anatoxine diphtérique.

-Chlorure de sodium.

-Eau pour préparations injectables.

IV.2.1.2.2. Indications :

Immunisation active contre les maladies invasives et les otites moyennes aiguës causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.

Synflorix doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte de l'impact des maladies invasives dans les différents groupes d'âge ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes dans les différentes zones géographiques.

IV.2.1.2.3. Mode d'administration :

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire.

IV.2.1.2.4. Schéma vaccinal :

Les schémas vaccinaux avec Synflorix doivent suivre les recommandations officielles.

- Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois : Le schéma de primovaccination comprend trois doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une dose de rappel est recommandée au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination et préférentiellement entre 12 et 15 mois.

- Nourrissons et enfants plus âgés non vaccinés :

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : Le schéma de vaccination comprend deux doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

Enfants âgés de 12 à 23 mois : Le schéma de vaccination comprend deux doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses. L'utilité d'une dose de rappel à la suite de ce schéma vaccinal n'a pas été établie.

Il est recommandé aux sujets qui reçoivent une première dose de Synflorix de terminer le schéma de vaccination complet avec Synflorix.

IV.2.1.2.5. Effets secondaires :

Les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections du système nerveux (sommolence), affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, affections gastro-intestinales, affections de la peau et des tissus sous-cutanés, troubles du métabolisme et de la nutrition (perte d'appétit), troubles généraux et anomalies au site d'administration (douleur, rougeur, gonflement au site d'injection, fièvre), affections psychiatriques (irritabilité).

IV.2.1.2.6. Contre-indication :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients, ou à l'une des protéines vectrices.
- Comme avec les autres vaccins, l'administration de Synflorix doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant une infection mineure telle qu'un rhume n'est pas une contre-indication à la vaccination [116].

IV.2.1.3. Vaccin pneumococcique conjugué 13 valent Prevenar 13® :

IV.2.1.3.1. Composition :

1 dose (0,5 ml) contient :

Antigènes :

- Polyoside pneumococcique sérotype **1*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **3*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **4*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **5*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **6A*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **6B*** : 4,4 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **7F*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **9V*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **14*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **18C*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **19A*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **19F*** : 2,2 µg
- Polyoside pneumococcique sérotype **23F*** : 2,2 µg

* Conjugué à la protéine vectrice CRM197 et adsorbé sur phosphate d'aluminium.

IV.2.1.3.2. Indications :

Immunisation active pour la prévention des infections invasives et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans [117].

IV.2.1.3.3. Mode d'administration :

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants [118].

IV.2.1.3.4. Schéma Vaccinal :

Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles.

a. Nourrissons âgés de 6 semaines à 5 ans : Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13.

Primovaccination en trois doses : Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.

Primovaccination en deux doses : Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.

b. Prématurés (< 37 semaines de gestation) :

Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de 0,5 ml chacune. La primo vaccination chez le nourrisson comprend 3 doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois.

c. Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois :

Nourrissons âgés de 7 à 11 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie.

Enfants âgés de 12 à 23 mois : deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses.

Enfants âgés de 2 à 17 ans : Une seule dose de 0,5 ml.

d. Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*) :

Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM197.

Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma.

Les jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) [117,118].

IV.2.1.3.5. Immunogénicité du vaccin :

Selon les recommandations de l'OMS, l'immunogénicité de ce vaccin a été comparée à celle du précédent vaccin heptavalent. Le vaccin 13-valent procure une immunogénicité acceptable pour dix des 13 sérotypes après deux ou trois doses d'immunisation primaire et remplit les critères d'immunogénicité après l'injection de rappel pour tous les sérotypes [119].

IV.2.1.3.6. Effets secondaires

Au cours des études cliniques, le profil de tolérance de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13 et considérés comme liés à la vaccination :

Réaction d'hypersensibilité, convulsions, perte d'appétit, vomissement, diarrhée, éruption, troubles généraux et anomalies au site d'administration (fièvre, irritabilité, érythème, induration/tuméfaction, somnolence, sommeil de mauvaise qualité...)

Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant avec Prevenar 13, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation : Lymphadénopathie, réaction anaphylactique, érythème polymorphe, Urticaire au site de vaccination [117].

IV.2.1.3.7. Contre-indication :

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.

Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez un enfant présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination [117,118].

IV.3. Impact de la vaccination antipneumococcique :

L'épidémiologie de *S.pneumoniae* a été influencée dans certains pays par la réduction des prescriptions d'antibiotiques, mais plus encore par l'introduction du vaccin, ce qui a causé la diminution de la résistance aux antibiotiques tant en ce qui concerne les infections invasives que la colonisation nasopharyngée, surtout la pénicilline [12].

IV.3.1. Impact sur les infections à *Streptococcus pneumoniae* :

Aux États-Unis, le vaccin 7-valent a été introduit en 2000, avec une couverture importante atteignant presque 90 % en 2006, et était recommandé pour tous les enfants de moins de 2 ans et pour les enfants entre 2 et 5 ans présentant des facteurs de risque. La vaccination des enfants a entraîné une diminution de l'incidence des infections à pneumocoques, non seulement dans la population vaccinée mais également dans la population générale, à la suite de la diminution de la transmission des souches à partir des enfants. La diminution très nette des infections invasives à pneumocoques de sérotypes vaccinaux n'a été que partiellement compensée par l'augmentation de l'incidence des infections à pneumocoques de sérotypes non vaccinaux, qui pourraient être moins virulents.

Cependant, cette augmentation a été plus nette parmi les populations fragilisées, en particulier les immunodéficients à la suite d'une infection par le VIH [120].

En effet, chez les enfants de moins de deux ans, entre 2000 et 2004, l'incidence des méningites est passée de 9,2/100 000 à 3/100 000 habitants [121]. Parallèlement, une augmentation de 22% de l'incidence des cas à sérotypes non vaccinaux a été observée entre la période prévacinale et la période vaccinale [122]. En considérant uniquement les méningites à pneumocoque et non toutes les infections invasives, la diminution observée par Kaplan *et al* [123] est de 56%.

En Europe, l'arrivée des nouveaux vaccins conjugués a changé l'épidémiologie des infections invasives à pneumocoques [124]. Avant l'introduction du PCV7, les données de Jefferson *et al* [125] dans les méningites chez l'enfant, rapportent une incidence de 8,7/100 000 habitants des méningites à pneumocoque chez les enfants de moins de deux ans, avec des variations de 3,8 à 14,6/100 000 selon les pays en Europe. Durant la période post-vaccinale, l'incidence des méningites a diminué chez les enfants de moins de deux ans entre 2005 par rapport à la période 1998 à 2002 dite prévacinale, elle ne s'est pas modifiée de façon significative dans les autres tranches d'âge. Chez les enfants de moins de deux ans, l'incidence des méningites à pneumocoque est passée de 8,8/100 000 en 2002 à 5,4/100 000 en 2005 (baisse de 38 %). En 2006, cette diminution ne s'est pas poursuivie et l'incidence est restée stable entre 2005 et 2006 (6,0/100 000). Cette stabilisation chez les moins de deux ans résulterait d'une augmentation des cas dus aux sérotypes non vaccinaux associée à une diminution des cas dus à des souches de sérotypes vaccinaux [126,127]. Les données du Centre National de Référence du Pneumocoque (CNRP) montrent chez les enfants de moins de deux ans, une baisse de 54% d'incidence des méningites à sérotypes vaccinaux. Dans le même temps, l'incidence des méningites à sérotypes non vaccinaux a augmenté de 56% [126].

En France, comme il a déjà été mentionné, l'incidence globale des infections invasives à pneumocoques n'a pas significativement diminué après l'introduction de vaccin heptavalent, sauf dans la population directement concernée par la vaccination, les enfants de moins de 2 ans [128]. La nette diminution de l'incidence des sérotypes vaccinaux a été compensée par l'augmentation de l'incidence des sérotypes non vaccinaux liés au remplacement sérotypique.

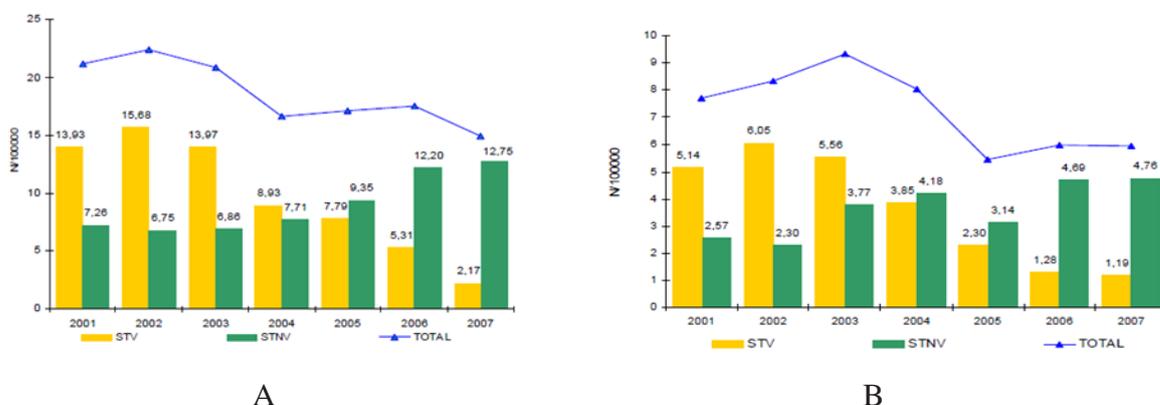


Figure 7 : Incidence des infections invasives chez les enfants âgés de 0-23 mois selon le sérotype, 2001-2007, France. A : bactériémie ; B : méningite.

Avis du HCSP du 25 avril 2013 relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355

Il faut noter également qu'un impact non négligeable sur la survenue des OMA et des pneumonies a été mis en évidence chez les enfants de moins de 2 ans [129].

Les sérotypes vaccinaux qui représentaient chacun au moins 5 % des prélèvements d'OMA en 2001-2002 ont significativement diminué à l'exception du sérotype 19F. Les sérotypes 19A, 3 et 7F ont augmenté de façon significative. Le sérotype 19A est actuellement largement prédominant (35 %), suivi du sérotype 3 (17 %). Ces derniers représentent avec le sérotype vaccinal 19F plus de deux tiers des souches isolées d'OMA par paracentèse. Le sérotype 7F s'établit en quatrième position (4% des souches).

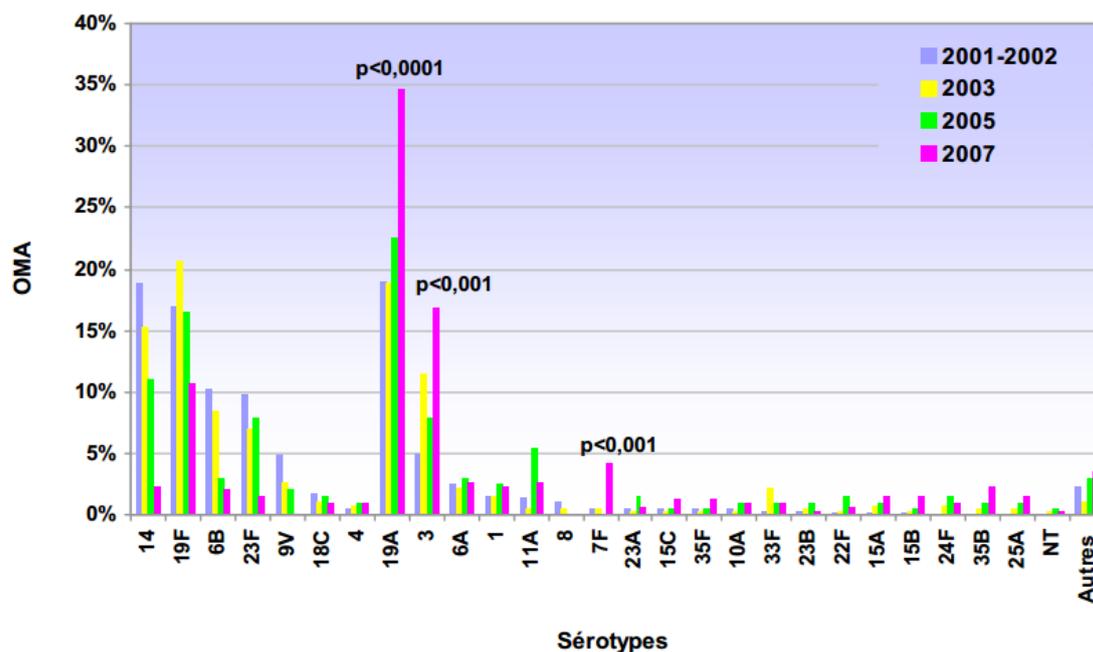


Figure 8. *Distribution comparée des sérotypes de S. pneumoniae isolés d'OMA chez l'enfant en 2001-2002 (n=658), en 2003 (n=372), 2005 (n=200), et en 2007 (n=308).*

Avis du HCSP du 25 avril 2013 relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355

En raison de leur apparente augmentation en France et dans différents pays, en particulier chez l'enfant [130,131], le réseau ORP-CNRP participe à la surveillance des pleuro-pneumopathies en collectant les souches de *S. pneumoniae* isolées de liquide pleural. Les cas de pleuro-pneumopathies étudiés (n=121 en 2007) sont survenus chez des adultes dans 86 cas (71 %) et des enfants dans 35 cas (29 %). Chez ces derniers, ce sont les enfants âgés de plus de 2 ans, et particulièrement ceux du groupe de 5 à 15 ans qui sont le plus concernés.

Seulement cinq sérotypes ont été isolés de liquides pleuraux chez l'enfant. Et le sérotype 1 représente à lui seul 53% des souches isolées (19/35). Il est intéressant de noter que les pleuro-pneumopathies à sérotype 1 sont survenues principalement après l'âge de 5 ans. Aucun des sérotypes isolés de liquides pleuraux chez l'enfant n'est couvert par le vaccin conjugué 7-valent, et seuls 20 % le sont chez l'adulte.

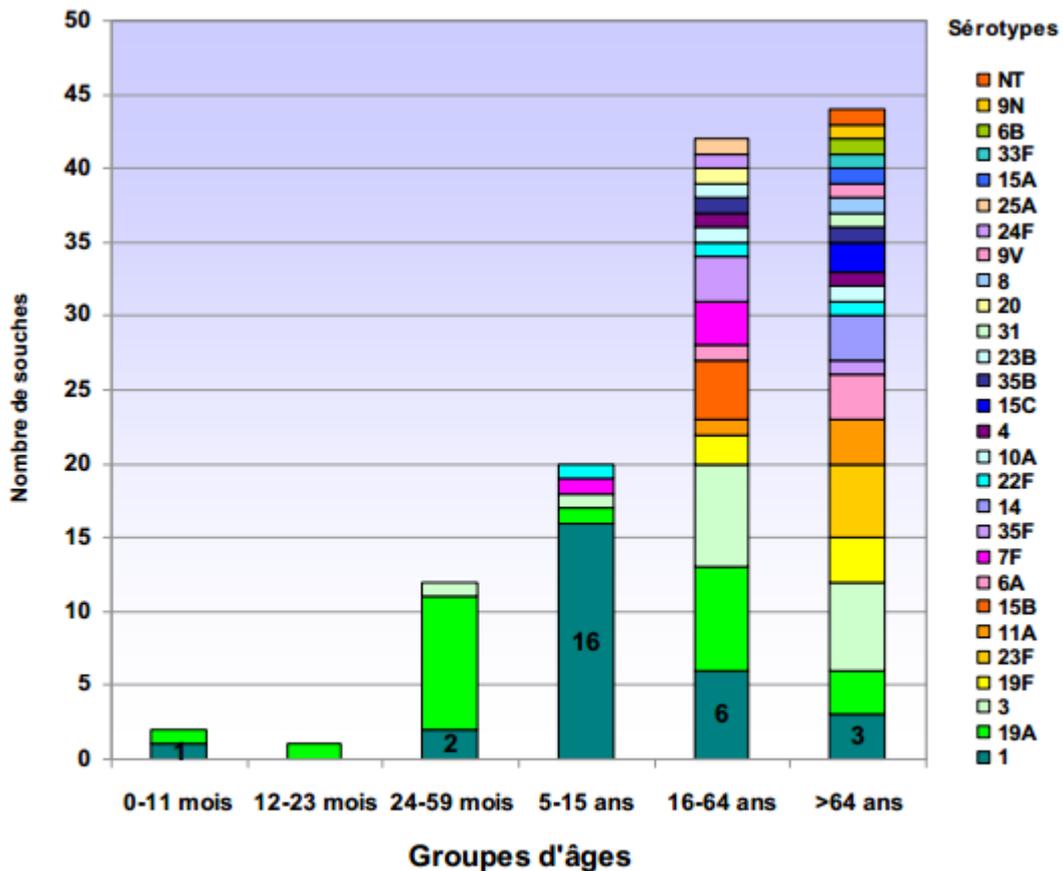


Figure 9. Distribution des sérotypes des souches isolées de liquides pleuraux en 2007 par groupes d'âges.

Avis du HCSP du 25 avril 2013 relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355

IV.3.2. Impact sur le portage nasopharyngé :

Plusieurs études chez le nourrisson ont régulièrement montré que les vaccins pneumococciques conjugués réduisaient significativement la colonisation nasopharyngée par un sérotype vaccinal, reflet d'une réponse immunitaire au niveau de la muqueuse du nasopharynx [132,133]. Comme la résistance aux antibiotiques affecte les sérotypes vaccinaux qui colonisent majoritairement les voies aériennes supérieures de l'enfant, ces essais ont aussi mis en évidence une baisse de la colonisation par une souche de sensibilité diminuée aux antibiotiques. Enfin, une étude indiquait que la diminution du portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux, chez l'enfant vacciné, était associée à une réduction de leur transmission à l'entourage familial (jeunes frères et sœurs) [134].

Les données du suivi épidémiologique aux États-Unis, dans l'organisation du NCKP comme au travers du réseau ABC, ont noté une réduction de l'incidence des infections invasives dans les classes d'âge non vaccinées. Cette observation est très vraisemblablement le résultat d'une immunité de groupe, liée à la réduction du portage nasopharyngé des sérotypes vaccinaux chez les enfants vaccinés [135].

Dans le suivi épidémiologique du NCKP, Black et al ont aussi comparé les profils de sensibilité aux antibiotiques de tous les isolats d'infections invasives, quel que soit l'âge du patient, qui avait été obtenus en 2001–2002, à ceux des années 1998–1999. En 2002, la proportion des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline a été réduite de 32 %, et celle des souches résistantes à l'érythromycine de 49 % [136]. De même, une analyse récente des résultats du réseau ABC met en évidence une diminution significative des maladies invasives pédiatriques dues à une souche « PSDP » dont l'incidence était réduite de 85 % en 2001 par rapport à 1998-1999 [133].

D'un autre côté, toutes les études concernant l'impact des vaccins pneumococques conjugués sur le portage nasopharyngé du pneumocoque ont aussi mis en évidence une augmentation significative de la colonisation nasopharyngée par un sérotype non vaccinal [132,133]. Ce phénomène de remplacement, également retrouvé dans l'otite moyenne aiguë, [137] a soulevé la question de son émergence dans les infections invasives. À ce jour, les observations épidémiologiques dans la population suivie par le NCKP ont montré chez l'enfant l'absence d'augmentation statistiquement significative des infections invasives causées par un sérotype non vaccinal. Par ailleurs, si une augmentation de l'incidence des infections invasives causées par un sérotype non vaccinal est rapportée par le réseau ABC, son amplitude, à ce jour, est très modeste. Ce changement ne remet pas en cause le bénéfice majeur de la réduction des infections invasives.

IV.3.3. Impact sur la relation sérotype-résistance :

Après l'introduction du PCV7, la réduction de la fréquence des sérotypes vaccinaux et l'augmentation de la fréquence des sérotypes non vaccinaux s'est accompagnée de la diminution du nombre de souches de sensibilité diminuée à la pénicilline mais également de l'émergence des résistances au sein des sérotypes non vaccinaux les plus fréquents comme le sérotype 19A [138].

En Espagne, le sérotype 19A présente 53,6% de PSDP [139].

Au Canada, le sérotype 19A est le plus fréquent parmi les PSDP et les souches multirésistantes[140].

En France, d'une façon générale, les sérotypes 19A, 19F, 14, 23F, 9V, 15A et 35B sont le plus souvent de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines, et seule une petite proportion des souches de ces sérotypes a conservé sa sensibilité naturelle. La moitié des souches de sérotypes 6A, 24F et 6B sont sensibles aux bêta-lactamines. Les souches les plus résistantes aux bêta-lactamines ont un sérotype 19A, 19F, 14, 9V ou 6B. Ces sérotypes sont retrouvés aussi bien au cours d'infections qu'en portage. A l'inverse, d'autres sérotypes sont constamment sensibles à la pénicilline, comme par exemple : 1, 7F, 18C, 4 et 3. Ces sérotypes sont responsables d'infections mais ne sont pratiquement jamais ou rarement retrouvés en colonisation. Chez l'enfant âgé de moins de 2 ans, parmi les trois sérotypes principaux qui représentent 50% des souches invasives en 2007, deux sont sensibles aux antibiotiques (1 et 7F) alors que le sérotype 19A est en 2007 le seul sérotype de sensibilité diminuée aux bêta-lactamines dont la place est importante [141].

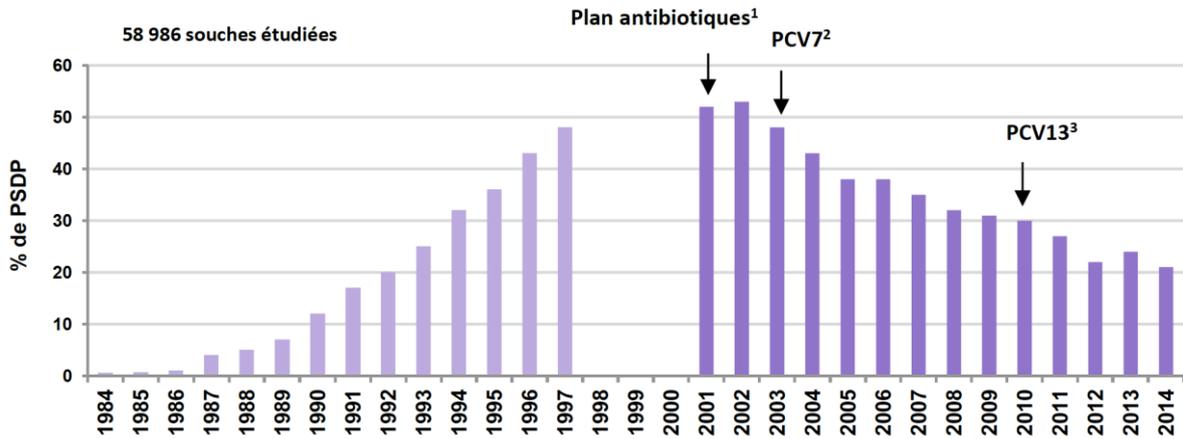


Figure 10 : *Pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) en France – données CNRP.*

(1984-1997: P. Geslin; 2001-2013 : CNRP-ORP, E. Varon, L. Gutmann).

1Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques, nov. 2001

http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/34_01.htm;

2Introduction du vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent (PCV7) ; 3Remplacement du PCV7 par le vaccin conjugué 13-valent (PCV13).

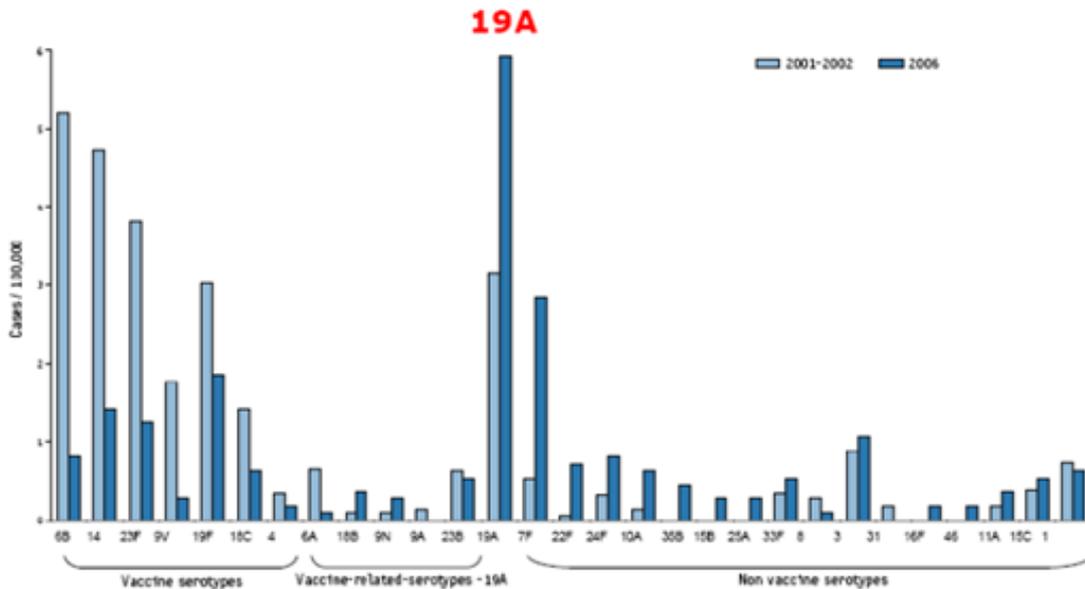


Figure 11. *Emergence du sérotype 19A en France (impact de la vaccination).*

A. Iepoutre. Impact of pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2006, *EUROSURVEILLANCE* vol 13.issues7-9, juil-sept, 2008. www.eurosurveillance.org

IV.4. Importance de la vaccination antipneumococcique en Algérie :

A l'occasion de la célébration de la journée de l'enfant africain, le 16 juin 2012, dédiée cette année aux droits de l'enfant handicapé, avec pour thème : « le devoir de protéger, de promouvoir et de réaliser », le Pr Jean- paul Grangaud, pédiatre revient dans cet entretien sur l'importance de la vaccination d'une manière générale et contre les infections pneumococciques en particulier chez les enfants de moins de cinq ans. Un acte de la prévention contre ces maladies aux conséquences désastreuses. Le handicap, qui est le thème choisi cette année pour célébrer cette journée, figure parmi les conséquences de ces maladies et constitue un drame pour les familles de ces enfants et aussi une cause des préoccupations pour le système de santé en raison des coûts de la prise en charge de ces enfants atteints de ces lourdes séquelles, précise le Pr Grangaud. Il a ainsi recommandé la vaccination contre ces germes qui présentent de plus en plus de résistances aux antibiotiques [142,143].

Selon l'Organisation Mondiale de la santé (OMS), les infections pneumococciques sont l'une des premières causes de décès chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans dans le monde, et on estime qu'elles causent jusqu'à 2 millions de décès d'enfants dans le monde chaque année, ces chiffres publiés aussi par l'OMS que par l'Unicef montrent bien la gravité du problème de santé que représentent les infections pneumococciques ,mais, par contre, ils ne soulignent pas la gravité des séquelles liées à ces maladies (retard mentaux, troubles de la motricité, surdité, épilepsie...) qui peuvent être observées chez les survivants qui constituent un drame pour les familles de ces enfants et une cause de préoccupation pour le système de santé, aussi bien en raison des coûts que la prise en charge de ces enfants atteints de lourdes séquelles nécessite de disposer en quantité suffisante d'un personnel qualifié dans le domaine.

Il faut noter que depuis le début des années 2000, l'OMS avait recommandé aux pays d'introduire la vaccination contre le pneumocoque qui constitue une cause majeure de méningites purulentes de l'enfant et qui est également responsable d'infections des voies respiratoires, qui peuvent être mortelles [142].

Ce vaccin a été effectivement introduit avec succès, notamment en Amérique du Nord et en Europe, mais n'a été que peu introduit dans les pays en développement, en raison du coût du vaccin, et ce, bien que des études coût/efficacité aient pu montrer l'intérêt de ce vaccin.

La communauté des pédiatres était , dans sa grande majorité, favorable à l'introduction de la vaccination antipneumococcique en Algérie, ainsi que cela a pu être constaté à l'occasion de plusieurs réunions scientifiques organisées dans plusieurs villes du pays, et notamment lors d'une réunion de la société algérienne de pédiatrie tenue en mai 2011, au cours de laquelle des recommandations ont été faites dans ce sens et transmises à la direction de la prévention du ministère de la santé. En effet, actuellement, les méningites à pneumocoque viennent, dans notre pays, au premier rang des méningites purulentes de l'enfant, et les affections respiratoires à pneumocoques constituent une cause importante de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans [142].

Enfin, une vaccination précoce contre le pneumocoque permet de réduire la mortalité des jeunes enfants de moins de cinq ans ainsi que les séquelles liées à la méningite à ce germe. De plus, elle présente, par ailleurs, deux intérêts majeurs : d'une part, actuellement du fait d'une utilisation non codifiée de la prescription des antibiotiques dans le monde, le

pneumocoque est un germe qui devient de plus en plus résistant aux antibiotiques. Dans les pays où la vaccination a été introduite, on a pu constater une diminution de la circulation des souches résistantes, d'autre part, comme tous les germes, les pneumocoques se reproduisent en infectant des sujets qui n'ont pas été immunisés ; la vaccination a pour effet d'augmenter le nombre de sujet immunisés, et donc de réduire le nombre de pneumocoques en circulation , puisque ces germes ne peuvent plus coloniser les organismes des enfants vaccinés et s'y reproduire. De ce fait on a constaté dans les pays où la vaccination antipneumococcique a été instaurée chez les jeunes enfants une diminution des affections pneumococciques graves chez les personnes âgées qui ont tendance à perdre leur immunité [142].

IV.5. Nouveau calendrier vaccinal en Algérie :

Le programme de vaccination a toujours été une des préoccupations majeurs du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH), et ce d'autant que la vaccination constitue une composante essentielle du droit à la santé et qu'elle a pour but de réduire significativement la morbidité et la mortalité attribuables aux maladies cibles contrôlables par la vaccination, contribuant ainsi à réduire la mortalité infantile.

Dans ce cadre, le MSPRH a entrepris de mettre en œuvre un nouveau calendrier national de vaccination, introduisant simultanément quatre nouveaux vaccins. Cette actualisation tient compte de la situation épidémiologique et de ses tendances, du plan d'action mondial pour les vaccins, des recommandations de l'OMS et des avancées technologiques dans le domaine des vaccins [144].

L'instruction N° 10 du 24 mars 2016 vient fixer les modalités de mise en œuvre du nouveau calendrier nationale de vaccination.

- la date de mise en œuvre du nouveau calendrier national de vaccination :

Le nouveau calendrier national de vaccination était applicable à partir du dimanche 24 Avril 2016. Cette date coïncide avec la célébration de la semaine mondiale et africaine de la vaccination.

- la composition du nouveau calendrier national de vaccination :

Le calendrier national de vaccination conformément à l'arrêté ministériel du 24 novembre 2014, a vu l'introduction simultanée de quatre nouveaux vaccins :

- Le vaccin antipoliomyélitique injectable (VPI).
- Le vaccin anti-rubéoleux.
- Le vaccin anti-ourlien (contre les oreillons).
- Le vaccin antipneumococcique : un vaccin polysidique à 13 valences.

Âges de la vaccination	Vaccins
Naissance	BCG-VPO- HVB
2 mois	DTC-Hib-HVB+VPO+ anti pneumococcique
3 mois	VPI
4 mois	DTC-Hib-HVB+VPO+ anti pneumococcique
11 mois	ROR
12 mois	DTC-Hib-HVB+VPO+ anti pneumococcique
18 mois	ROR
6 ans	DTC+ VPO
11-13 ans	Dt+ VPO
16-18 ans	dT
Tous les 10 ans à partir de 18 ans	Dt

Tableau4 :Composition du nouveau calendrier national de vaccination en Algérie.

Instruction n°10 du 24 mars 2016.

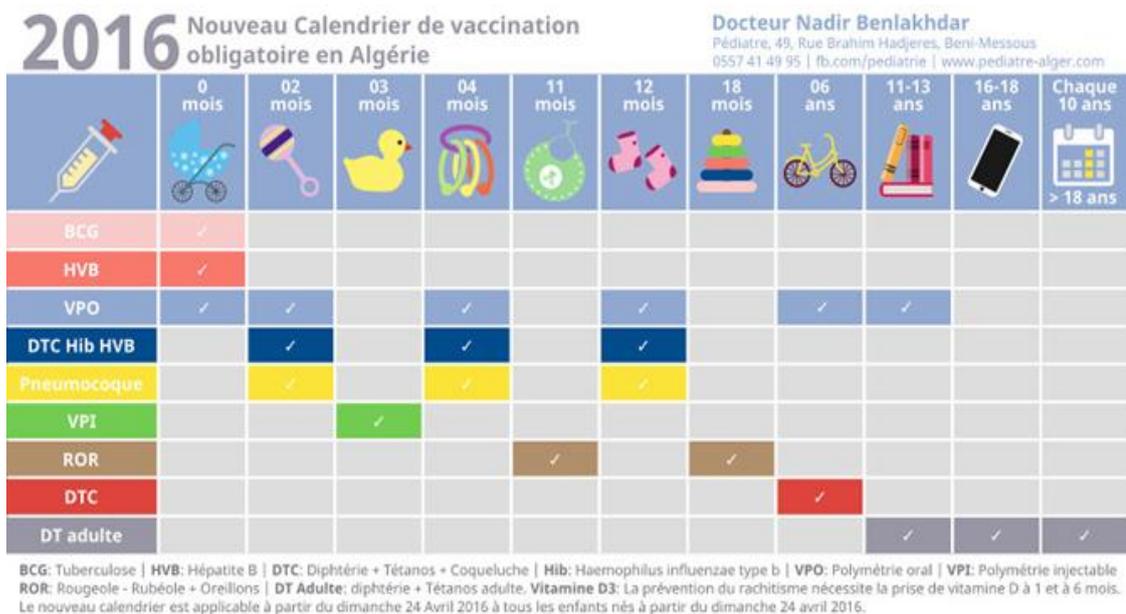


Tableau 5 : Le nouveau calendrier de vaccination obligatoire en Algérie 2016.

<http://www.dziriyane.net/maman/article.php?p=3188&title=nouveau-calendrier-de-vaccination-2016-en-algerie>

Le nouveau calendrier national de vaccination est applicable à partir du dimanche 24 avril 2016 et concerne donc uniquement les enfants nés à partir du dimanche 24 avril 2016.

2007 Calendrier de vaccination obligatoire en Algérie

Docteur Nadir Benlakhdar
Pédiatre, 49, Rue Brahim Hadjeres, Beni-Messous
0557 41 49 95 | fb.com/pediatrie | www.pediatre-alger.com

	0 mois	01 mois	03 mois	04 mois	05 mois	09 mois	18 mois	06 ans	11-13 ans	16-18 ans	Chaque 10 ans > 18 ans
BCG	✓										
HVB	1	2			3						
VPO	✓		✓(*)	✓	✓		✓	✓	✓	✓	
DTC Hib			✓	✓	✓		✓				
Rougeole						✓		✓			
DT enfant								✓			
DT adulte									✓	✓	✓

BCG: Tuberculose | HVB: Hépatite B | DTC: Diphtérie + Tétanos + Coqueluche | Hib: Haemophilus influenzae type b | VPO: Polymétrie orale | DT: diphtérie + Tétanos.
La prévention du rachitisme nécessite la prise de vitamine D3 à 1 et à 6 mois.
(*) La vaccination au Vaccin Polio Injectable (VPI) a été introduite depuis le 15 décembre 2015, et a touché tous les nourrissons nés à partir du 15 septembre 2015.
Tous les enfants nés avant le dimanche 24 avril 2016 sont concernés par le présent calendrier national de vaccination de 2007.

Tableau6. Ancien calendrier de vaccination 2007 en Algérie.

<http://www.dziriyah.net/maman/article.php?p=3188&title=nouveau-calendrier-de-vaccination-2016-en-algerie>

IV.6. Couverture vaccinale (monde /Maghreb/ Algérie) :

A l'occasion de la journée internationale de l'enfant et la journée de l'enfant africain ; le 16 juin 2012; il était utile de rappeler à tous que la vaccination n'est pas un acte à portée individuelle , mais qu'elle doit protéger l'ensemble de la population pour éviter la circulation de germes qui peuvent être responsables d'épidémies comme nous en avons connues par le passé, d'où la nécessité du strict respect du calendrier vaccinal national. On considère, en effet, que pour éviter toute réapparition de maladie relevant de la vaccination, la couverture vaccinale (c'est-à-dire le pourcentage des personnes qui relèvent de la vaccination), doit être supérieur à 90% [142].

Avant l'année 2016, la vaccination contre les infections pneumococques ne figurait pas dans notre calendrier vaccinal ; alors que ; la démonstration de son efficacité et son efficacité été faite ailleurs. Et selon le pr.Jean Paul Grangaud, pédiatre, il est très important de mettre à niveau et de renforcer le potentiel de nos laboratoires d'analyses et leur organisation en réseau, pour un meilleur diagnostic des infections à pneumocoque, et afin qu'ils soient prêts à jouer leur rôle dans le domaine de l'évaluation lorsque le vaccin antipneumococcique sera introduit dans le calendrier vaccinal. Ainsi L'organisation des observatoires régionaux permettra une meilleure surveillance des infections à pneumocoque [105].

Sérotypes prévalents au Maghreb et couverture vaccinale par les différents PCV		Algérie ESPID 2012	Algérie Vaccine 2012	Tunisie Vaccine 2012	Maroc Vaccine 2012
		N= 67	N=49	N=142	N=102
		2005-2012	2001-2010	2000-2009	2006-2010
Sérotypes vaccinaux	14	23	15	43	17
	19F	7	4	8	10
	6B	6	3	11	11
	23F	2	5	13	11
	4	0	0	13	0
	18C	2	2	3	3
	9V	0	0	10	3
	1	6	2	4	7
	5	4	1	2	8
	7F	2	1	2	3
	3	2	1	1	1
	6A	2	1	1	0
	19A	6	1	6	8
	NVS	5	13	28	5
Couverture vaccinale	PCV-7	55.3%	62.1%	70%	53.9%
	PCV-10	71.1%	66.7%	77%	71.6%
	PCV-13	86.8%	72.4%	80%	82.4%

Tableau 7 :Sérotypes prévalents au Maghreb et couverture vaccinale par les différents PCV.

N.Ramdani-Bougoussa, H.Ziane, F.Djennane, M.Bachtarzi, M.Tazir : Évolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de Streptococcus pneumoniae en Algérie, Service de microbiologie, CHU Mustapha Bacha, Alger , N°18 - Mai 2013 Santé-MAG

La couverture théorique du vaccin vis-à-vis des infections pneumococciques invasives en France est d'environ 80 %, ce qui représente une des couvertures les plus élevées en Europe [145].

La couverture vaccinale théorique des infections invasives chez l'enfant âgé de moins de 5 ans est de 63,3%, 70% et 76,66% pour les vaccins conjugués à 7, 10 et 13 valences respectivement dans l'étude réalisée par Abla Hecini- Hannachi [12].

Ces taux sont de 61,5%, 69,2% et 76,9% dans une précédente étude algérienne [107]. Au Maroc et en Tunisie, la couverture vaccinale par les trois vaccins présente des taux de 53,9% et 66,4% pour le PCV7, 71,6% et 73% pour le PCV10 et 82,4% et 76,1% pour le PCV13 [109,146]. Notons qu'au Maroc, le PCV13 est introduit dans le programme d'immunisation en 2010.

En Arabie Saoudite, la couverture vaccinale par les PCV7, PCV10 et PCV13 chez l'enfant de moins de 5 ans est de 53%, 80% et 91% respectivement. Le PCV7 étant introduit

en 2009 et le PCV13 en 2010 [147]. Au Koweït, ces taux sont de 42,16%, 47,4% et 63,1%. Les PCV7 et PCV13 sont introduits respectivement en 2006 et 2010 [148].

En Asie, dans l'étude de Xue *et al* [149] menée en Chine, les vaccins PCV7, 10 et 13 pourraient couvrir 60,3%, 66,7% et 87,8% de toutes les souches isolées chez l'enfant âgé de moins de 5 ans.

En Europe, la couverture vaccinale du PCV7 fluctue entre 37% et 100% avec une augmentation de 7% à 16% pour le PCV13 [150].

Le PCV7 étant introduit en 2000 aux USA, la fréquence des infections invasives à pneumocoques est réduite de 75% [151]. Les vaccins PCV10 et PCV13 sont introduits à leur tour après l'événement du phénomène de remplacement. L'introduction du PCV13 pourrait encore réduire le taux des infections invasives de 7%.

Enfin, le vaccin pneumococcique conjugué exerce une pression de sélection sur les pneumocoques du rhinopharynx. Le résultat est une diminution du portage des sérotypes vaccinaux qui s'accompagne d'une augmentation du portage de sérotypes non contenus dans le vaccin. En conséquence, la mise en place de la vaccination doit s'accompagner de la surveillance de l'évolution du portage du pneumocoque chez les enfants vaccinés et les non-vaccinés. L'impact attendu de la diminution de la résistance aux antibiotiques, si la vaccination est suffisamment large, peut être minimisé si les antibiotiques continuent à être utilisés aussi massivement qu'actuellement partout dans le monde. Cela signifie qu'une surveillance épidémiologique s'impose parallèlement à une politique d'utilisation plus prudente des antibiotiques.



Figure12 : Couverture sérotypique (%) des vaccins PCV7, PCV10 et PCV13 dans les infections invasives chez l'enfant âgé de moins de 5 ans dans le monde.

Abla Hecini- Hannachi, Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences en Microbiologie Appliquée : *Streptococcus pneumoniae* dans les infections invasives : identification, résistance aux antibiotiques et sérotypage ,2014 .

Conclusion :

Actuellement, la lutte contre les infections à pneumocoque reste un problème majeur de santé publique. En effet, l'infection à pneumocoque représente une cause de morbidité sévère et de mortalité infantile non négligeable. Le pneumocoque est responsable chez le jeune enfant âgé de moins de deux ans, d'infection méningée, d'infection respiratoire (pneumonie), de septicémie et d'otite moyenne aiguë. Les méningites à pneumocoque sont responsables de graves séquelles neurologiques, auditives, voir provoquent le décès de l'enfant.

L'intérêt de la connaissance des sérotypes pneumococciques est d'ordre épidémiologique, il est important pour le choix de la composition d'un vaccin utilisable chez les sujets à risque dont le jeune enfant. Sur les 90 sérotypes identifiés, seuls 20 sont responsables de 80% des IIPs. Ils'agit principalement des sérotypes 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F et 9V. Chez les jeunes enfants, ce nombre est moins important, les sérotypes prédominants sont : 6, 14, 18, 19et 23F. La représentativité des sérotypes infectieux varie selon les régions géographiques mais également au cours du temps.

La stratégie de prévention des infections graves à pneumocoque chez l'enfant de moins de deux ans repose sur la vaccination. À partir des années 2000, l'immunisation des enfants de moins de 2 ans avec le vaccin conjugué heptavalent a complètement modifié l'épidémiologie des pneumocoques, en conduisant à la quasi-disparition des souches de sérotype vaccinal en majorité résistant aux antibiotiques, qui ont laissé place à des sérotypes non vaccinaux, En juin 2010, un autre vaccin conjugué 13-valent a remplacé ce dernier .

La vaccination systématique des enfants âgés de moins de deux ans a entraîné une nette diminution d'IIP et d'otites moyennes aiguës et d'autre part une diminution des antibiotiques prescrits. Il est aussi important de signaler que la vaccination des enfants âgés de moins de deux ans entraîne un taux de portage nasopharyngé moindre et donc une diminution globale des infections à pneumocoque dans la population générale.

Une surveillance des sérotypes et de la sensibilité des souches aux antibiotiques, la surveillance des données de portage nasopharyngé, le suivi épidémiologique de l'incidence des infections invasives à pneumocoque ainsi que le suivi de la pharmacovigilance sont nécessaires dans le but d'évaluer l'introduction de tout nouveau vaccin antipneumococcique.

Enfin, une politique vaccinale mise en place doit s'accompagner des efforts de rationalisation de la prescription des antibiotiques car, nous l'avons vu, les modifications épidémiologiques sont le résultat de la double pression de sélection immunitaire et antibiotique.

Références Bibliographiques

- [1] Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995 ; 33(10) : 2759- 62.
- [2] Calix JJ, Dagan R, Pelton SI, *et al.* Differential occurrence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 11E between asymptomatic carriage and invasive pneumococcal disease isolates reflects a unique model of pathogen microevolution. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54: 794- 9.
- [3] Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, *et al.* Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* by Adults and Children in Community and Family Settings. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38: 632- 9.
- [4] Achkoun.A, Bouskraoui.M : Etude de pneumocoque de portage rhinopharyngé chez le nourrisson à Marrakech, Service de Pédiatrie. Hôpital Mère Enfant. CHU Mohamed VI. Marrakech ,2011.
- [5] Janoir C, Varon E. Infections à pneumocoques. EMC - Maladies infectieuses 2014 ; 11(3) :1-17 [Article 8-012-A-10]
- [6] B. Fritzell, Rôle de la vaccination sur les infections invasives à pneumocoque, *Journal de pédiatrie et de puériculture* 18 (2005) 20–27.
- [7] Jean-Loup Avril , Henry Dabernat, François Denis , *et al.* Livre de Bactériologie Clinique SectionI- les cocci gram positif Chapitre III – *streptococcus pneumoniae* page 53. Historique et habitat ; juin 1988.
- [8] Tuomanen, E. I. The Pneumococcus. ASM press. 2004.
- [9] Facklam R. What happened to the Streptococci : overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews* 2002 ; 15:613–30.
- [10] Albert B, William JH, Kenneth LH, *et al.* Manual of clinical microbiology. 5th edition, ASM 1991; 243- 4.
- [11] Thierry J, Perrier-Gros-Claude JD, Masseron T, Ros A. *Streptococcus pneumoniae* in *Précis de bactériologie clinique*. ESKA 2007 ; 46: 899 - 909.
- [12] Abla Hecini- Hannachi, Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences en Microbiologie Appliquée : *Streptococcus pneumoniae* dans les infections invasives : identification, résistance aux antibiotiques et sérotypage ,2014 .

- [13] Bentley SD, Aanensen DM, Mavroidi A, Saunders D, Rabinowitsch E, Collins M, et al. Genetic analysis of the capsular biosynthetic locus from all 90 pneumococcal serotypes. *PLoS Genet* 2006 ; 2 :e31.
- [14] Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2007 ; 45:1225–33.
- [15] Calix JJ, Nahm MH. A new pneumococcal serotype, 11E, has a variably inactivated wcjE gene. *J Infect Dis* 2010 ; 202:29–38.
- [16] Coffey TJ, Enright MC, Daniels M, Morona JK, Morona R, Hryniewicz W, et al. Recombinational exchanges at the capsular polysaccharide biosynthetic locus lead to frequent serotype changes among natural isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol* 1998 ; 27:73–83.
- [17] Barbet ML. Virulence et résistance des infections à pneumocoques. *Option Bio* 2011 ; 22(453) : 11-13.
- [18] Facklam R. What happened to the Streptococci : overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clinical Microbiology Reviews* 2002 ; 15:613–30.
- [19] Navne JE. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* in Greenland Colonization, Invasive Disease and Vaccine Impact, Copenhagen, Denmark. Phd thesis 2014 ; 75: 19.
- [20] Andréanne Lupien, thèse en vue d'obtention du diplôme de Doctorat en Biologie Cellulaire et Moléculaire : caractérisation génomique et phénotypique de la résistance aux antibiotiques chez *streptococcus pneumoniae* ; Québec Canada, 2015.
- [21] Lemozy J, Suc C. Actualités sur les streptocoques et entérocoques (Données taxonomiques et identification). *Feuille de Biologie* 1997 ; 37 (215) :15- 22.
- [22] Bere CL. Résistance des souches de *Streptococcus pneumoniae* aux antibiotiques à BoboDioulasso : aspects phénotypiques et génotypiques. *Revue Bio-Africa* 2010 ; 2(1) : 9-21.
- [23] Tarja Kaijalainen. The Identification of *Streptococcus pneumoniae*. *Publications of the National Public Health Institute* 2006 ; 75: 417.
- [24] Brisou P, Chamouilli JM, Gaillard T, Muzellec Y. Infections à pneumocoque. *EMC-Pédiatrie* 2004 ; 4-260-B-10: 410–431.
- [25] Castillo D, et al. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. 2nd ed. World Health Organization ; 2011. Identification and characterization of *Streptococcus pneumoniae* ; pp. 73–86.
- [26] Kaijalainen T, Rintamaki S, Herva E, Leinonen M. Evaluation of gene-technological and conventional methods in the identification of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Microbiol. Methods*. 2002 ; 51:111–118.[PubMed]
- [27] SSI Diagnostica Neufeld antisera. 2013. Available from: <http://www.ssi.dk/ssidiagnostica>.

- [28] Sorensen UB. Typing of pneumococci by using 12 pooled antisera. *J. Clin. Microbiol.* 1993 ; 31:2097–2100. [[PubMed](#)]
- [29] Diagnostica SSI Key to pneumococcal factor antisera. 2013.
- [30] Hare KM, et al. #34 ; Dodgy 6As» : differentiating pneumococcal serotype 6C from 6A by use of the Quellung reaction. *J. Clin. Microbiol.* 2009 ; 47:1981–1982. [[PubMed](#)]
- [31] Van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* 2009 ; 374: 1543-56
- [32] Arbique JC, Poyart C, Trieu-Cuot P, *et al.* Accuracy of phenotypic and genotypic testing for identification of *Streptococcus pneumoniae* and description of *Streptococcus pseudopneumoniae* sp. nov. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42: 4686- 96.
- [33] Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, *et al.* Accuracy of phenotypic methods for identification of *Streptococcus pneumoniae* isolates included in surveillance programs. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46: 2184- 8.
- [34] El Aila NA, Emler S, Kaijalainen T, *et al.* The development of a 16S rRNA gene based PCR for the identification of *Streptococcus pneumoniae* and comparison with four other species specific PCR assays. *BMC Infect Dis* 2010 ; 10: 104.
- [35] Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16: 1614- 9.
- [36] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au point. 2010 : www.afssaps.fr/var/afssaps/site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf
- [37] SPILF. 17e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau-né). 2008 : www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/Meningites_consensuslong.pdf.
- [38] Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S, Tuomanen E. Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 1999;399:590–3.
- [39] Dowson CG, Hutchison A, Brannigan JA, George RC, Hansman D, Linares ~ J, et al. Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8842–6.
- [40] Laible G, Hakenbeck R. Five independent combinations of mutations can result in low-affinity penicillin-binding protein 2x of *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 1991;173:6986–90.
- [41] Varon E, Houssaye S. Résistance des agents infectieux impliqués dans les infections des voies respiratoires basses en France. *Med Mal Infect* 2006;36:555–69.

- [42] Pan XS, Ambler J, Mehtar S, Fisher LM. Involvement of topoisomerase IV and DNA gyrase as ciprofloxacin targets in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2321–6.
- [43] Janoir C, Zeller V, Kitzis MD, Moreau NJ, Gutmann L. Highlevel fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* requires mutations in parC and gyrA. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2760–4.
- [44] Balsalobre L, Ferrandiz MJ, Linares J, Tubau F, de la Campa AG. Viridans group streptococci are donors in horizontal transfer of topoisomerase IV genes to *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2072–81.
- [45] Gray BM, Converse 3rd GM, Dillon Jr HC. Epidemiologic studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage, and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923–33.
- [46] Meats E, Brueggemann AB, Enright MC, Sleeman K, Griffiths DT, Crook DW, et al. Stability of serotypes during nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2003;41:386–92.
- [47] Sandgren A, Sjostrom K, Olsson-Liljequist B, Christensson B, Samuelsson A, Kronvall G, et al. Effect of clonal and serotype-specific properties on the invasive capacity of *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis* 2004;189:785–96
- [48] Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004;190:1203–11
- [49] Warda.K , Oufdou.K ,Bouskraoui.M. Portage rhinopharyngé de *Streptococcus pneumoniae* chez les enfants. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 6(1): 427-437, February 2012.
- [50] Lagrange H. Infections par *Streptococcus pneumoniae* : Physiopathologie et réponses immunitaires. *Med Mal Infect* 1994; 24: 927-39.
- [51] Sanders LA, Rijkers GT, Kuis W, et al. Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 110- 9.
- [52] Varon E. Infections graves à pneumocoques: facteurs de pathogénicité. *Arch Pediatr* 2001; 8 (4): 752- 6.
- [53] Watson DA, Musher DM, Verhoef J. Pneumococcal virulence factor and host immune responses to them. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995 ; 14 : 479-90.
- [54] V.Rieux les facteurs de virulence de *Streptococcus pneumoniae*, *Mtd Mal Infect* 2002 ; 32 Suppl 1: 1-12.
- [55] Lee CJ, Banks SD, Li JP. Virulence, immunity, and vaccine related to *Streptococcus pneumoniue*. *Crit Rev Microbial* 1991 ; 18 : 89-1 14.

- [56] Musher DM. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* : clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 801-7.
- [57] Marriott HM, Mitchell TJ, Dockrell DH. Pneumolysin: a double-edged sword during the host-pathogen interaction. Curr Mol Med 2008; 8:497–509.
- [58] Malley R, Henneke P, Morse SC, Cieslewicz MJ, Lipsitch M, Thompson CM, et al. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to infection. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100:1966–71.
- [59] Berry AM, Ogunniyi AD, Miller DC, Paton JC. Comparative virulence of *Streptococcus pneumoniae* strains with insertion-duplication, point, and deletion mutations in the pneumolysin gene. Infect Immun 1999; 67:981–5.
- [60] Kadioglu A, Taylor S, Iannelli F, Pozzi G, Mitchell TJ, Andrew PW. Upper and lower respiratory tract infection by *Streptococcus pneumoniae* is affected by pneumolysin deficiency and differences in capsule type. Infect Immun 2002; 70:2886–90.
- [61] Wellmer A, Zysk G, Gerber J, Kunst T, Von Mering M, Bukowski S, et al. Decreased virulence of a pneumolysin-deficient strain of *Streptococcus pneumoniae* in murine meningitis. Infect Immun 2002; 70:6504–8.
- [62] Hirst RA, Gosai B, Rutman A, Guerin CJ, Nicotera P, Andrew PW, et al. *Streptococcus pneumoniae* deficient in pneumolysin or autolysin has reduced virulence in meningitis. J Infect Dis 2008; 197:744–51.
- [63] Bergmann S. Versatility of pneumococcal surface proteins. Microbiology 2006; 152:295–303.
- [64] Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. Nat Rev Microbiol 2008; 6:288–301.
- [65] Orihuela CJ, Radin JN, Sublett JE, Gao G, Kaushal D, Tuomanen EI. Microarray analysis of pneumococcal gene expression during invasive disease. Infect Immun 2004; 72:5582–96.
- [66] Zhang JR, Mostov KE, Lamm ME, Nanno M, Shimida S, Ohwaki M, et al. The polymeric immunoglobulin receptor translocates pneumococci across human nasopharyngeal epithelial cells. Cell 2000; 102:827–37.
- [67] Ring A, Tuomanen E. Host cell invasion by *Streptococcus pneumoniae*. Subcell Biochem 2000; 33:125–35.
- [68] Kim JO, Weiser JN. Association of intrastain phase variation in quantity of capsular polysaccharide and teichoic acid with the virulence of *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1998; 177:368–77.

- [69] Hava DL, LeMieux J, Camilli A. From nose to lung: the regulation behind *Streptococcus pneumoniae* virulence factors. *Mol Microbiol* 2003;50:1103–10.
- [70] Weiser JN, Austrian R, Sreenivasan PK, Masure HR. Phase variation in pneumococcal opacity: relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. *Infect Immun* 1994;62:2582–9.
- [71] Cundell DR, Weiser JN, Shen J, Young A, Tuomanen EI. Relationship between colonial morphology and adherence of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1995;63:757–61
- [72] Arrada.Z. Le fardeau des infections pneumococciques, chez l'enfant, Mai 2013 (Santé-MAG N°18)
- [73] Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83-94.
- [74] Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otitis media. *Lancet* 2004;363:465-73.
- [75] Dupont D , François .M , Bonacorsis .S , Bingen .E . Evolving Microbiology of complicated acute otitis media before and after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in France. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2010 ; 68:89-92.
- [76] AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Argumentaire. 2005 :www.afssaps.fr/var/afssaps/site/storage/original/application/490d564f355c8c55f3cad38d4f643943.pdf
- [77] Olivier Cuisnier, Rhino-sinusite(90) ; Octobre2002, Corpus Médical-Faculté de Médecine de Grenoble.<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>
- [78] Le Gac M.-S. Sinusites de l'enfant.EMC (Elsevier Masson SAS,Paris),pédiatrie,4-061-G-20,2011.
- [79] Bourrillon.A : chapitre 18 .pathologies infectieuses ; bronchites aiguës P 468,2011.
- [80] Lamy El Mortaji. Thèse Pour obtenir le grade de Dcteur de l'université de Grenoble Spécialité Biologie Structurale et Nanobiologie. Mécanismes moléculaires de la biogenèse du pilus chez *Streptococcus pneumoniae*. 10 décembre 2010.
- [81] Avis du HCSP du 25 avril 2013 relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants âgés de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=355.
- [82] Bingen E, Levy C, de la Rocque F, et al. Bacterial meningitis in children:a French prospective study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1059-63.

- [83] Koedel U, Scheld WM, Pfister H-W. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 721–36.
- [84] Carbonnelle E. Apport des examens biologiques dans le diagnostic positif, la détermination de l'étiologie et le suivi d'une méningite suspectée bactérienne. *Med Mal Infect* 2009;39:581–605.
- [85] Oulmaati A, Hmami F, Bouharrou A. Pneumococcal meningitis in a newborn revealed by neonatal respiratory distress. 2014 ;27 :311-313.
- [86] World Health Organization. 2005 Bacterial respiratory infections, *S. pneumoniae*, state of the art of new vaccines: research and development. <http://www.who.int/vaccine.research>.
- [87] Shivshankar P, Sanchez C, Rose LF, Orihuela CJ. The *Streptococcus pneumoniae* adhesion PsrP binds to Keratin 10 on lung cells. *Mol Microbiol* 2009; 73:663–79.
- [88] Bulletin info n°19, Laboratoire de Biologie Médicale Bioalliance, Antigènes urinaires bactériens (pneumocoque, légionelles) apport dans le diagnostic de la pneumonie aigue communautaire (PAC), Janvier 2014.
- [89] Honore S, Trillard M, Ould-Hocine Z, Lesprit P, Deforges L, Legrand P. Contribution de la recherche d'antigénurie pneumococcique couplée à celle d'antigénurie légionelle au diagnostic de pneumonie à l'hôpital. *Pathol Biol* 2004;52:429–33.
- [90] Dubrous P, Delacour H, Gerome P, Koeck J. Apport diagnostique de la recherche des antigènes solubles bactériens. *Immunoanal Biol Spe* 2007;22:48–53.
- [91] Dia ML, Sonko MA, Kâ R, *et al.* Serotype and antimicrobial susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* isolates in Senegal between 1996 and 2010. *Médecine et maladies infectieuses* 2013; 43: 304–307.
- [92] Song JY, Nahm MH, Allen MM, *et al.* Clinical Implications of Pneumococcal Serotypes: Invasive Disease Potential, Clinical Presentations, and Antibiotic Resistance. *J Korean Med Sciv* 2013; 28(1).
- [93] Smaoui H, Amri J, Hajji N, Kechrid A. Antimicrobial susceptibility and serotype distribution of *streptococcus pneumoniae* isolates in children in Tunis. *Arch Pediatr* 2009; 16: 220-6.
- [94] Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9: 229- 36.
- [95] Mehr S, Wood N. *Streptococcus pneumoniae* – a review of carriage, infection, serotype replacement and vaccination. *Paediatric Respiratory Reviews* 2012; 13: 258- 264.
- [96] Varon E. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. *Med Mal Infect* 2012; 42: 361- 5.

- [97] Demczuk WH, Martin I, Griffith A, *et al.* Serotype distribution of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Canada during the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine, 2010. *Can J Microbiol* 2012; 58: 1008-17.
- [98] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, *et al.* Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201: 32- 41.
- [99] Cohen R, Levy C, Bonnet E, *et al.* Dynamic of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 introduction in France. *Vaccine* 2010; 28: 6114- 21.
- [100] Trzcinski K, Thompson CM, Lipsitch M. Single-step capsular transformation and acquisition of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Bacteriol* 2004; 186: 3447-52.
- [101] Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967;177:264-5.
- [102] Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. *Clin Infect Dis* 1992; 15 :77-83.
- [103] Lexau CA, Lynfield R, Danila R, *et al.* Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2005; 294:2043–51.
- [104] Whitney CG, Farley MM, Hadler J, *et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348: 1737-46.
- [105] N.Ramdani-Bougouessa, H.Ziane, F.Djennane, M.Bachtarzi, M.Tazir : Évolution de la résistance aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en Algérie, Service de microbiologie, CHU Mustapha Bacha, Alger, N°18 - Mai 2013 Santé-MAG.
- [106] Nadjia Ramdani-Bougouessa¹ and Kheira Rahal, Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolated in Algiers, Algeria, Laboratoire Mère-Enfant, Centre Hospitalo-Universitaire de Béni-Messous,¹ and Laboratoire de bactériologie médicale et d'antibiothérapie, Institut Pasteur d'Algérie,² Algiers, Algeria ,2002
- [107] H. Tali-Maamar , R. Laliem , C. Bentchouala , D. Touati , K. Sababou, S. Azrou , M.Azzam ,W. Amhis , L. Oussadou , R. Belouni , F. Smati , K. Rahal , Sérotypage et sensibilité aux antibiotiques des souches de *Streptococcus pneumoniae* isolées en Algérie de 2001 à 2010.
- [108] H.Ziane, N.Ramdani-Bougouessa, S Bektache, S Bekhoucha, S Zouagui, D Haouchine, A Azzam, D Touati, S Azrou, S Mahrane, Z Guechi, M Naim, M Tazir. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in Algeria. ESPID 2012, poster P462.

- [109] N.ElMadaghri, M.Benbachir, H.Belabbes, B.Zaki, H.Benzaid. Changing epidemiology of pediatric *Streptococcus pneumoniae* before vaccine introduction in Casablanca(Morocco). *Vaccine* 2102; 30S: G46-G50.
- [110] Pneumococcal vaccine WHO position paper-2012- Recommendations. *Vaccine* 30; 4717-4718.
- [111] Vaccination contre le pneumocoque (nourrisson), VACC.info (le site d'information en matière de vaccination, mise à jour : 22. Avr. 2016.
- [112] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, et al. Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, et *S. pyogenes* en France en 2001–2002. *Bull Epidemiol Hebdo* 2004;34:164–8.
- [113] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:258–61.
- [114] <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/25-prevenar> , Dernière mise à jour : 25 août 2013.
- [115] WHO technical report N° 927, 2005 ; Appendix serological criteria for calculation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants.
- [116] <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/83-synflorix> , Dernière mise à jour : 06 novembre 2013.
- [117] <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/123-prevenar-13> , Dernière mise à jour : 20 mai 2017.
- [118] Guide des vaccinations Edition 2012, Direction Générale de la Santé,Comité Technique Des Vaccinations .
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2009.pdf [dernière consultation le 16/9/2011].
- [119] HAS. Commission de la transparence. Prevenar13®, 0,5 ml, suspension injectable, vaccin pneumococcique polysidique conjugué. Avis du 10 mars 2010 : [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/prevenar13 - ct-7346.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/prevenar13_ct-7346.pdf)
- [120] Reingold A, Hadler J, Farley MM, Harrison L, Lynfield R, Bennett N, et al. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease – United States, 1998–2003. *MMWR* 2005;54:893–7
- [121] Active Bacterial Core Surveillance (ABCs). *Report Emerging Infections Program Network, Streptococcus pneumoniae, 2006- provisionnal*. <http://www.cdc.gov>2007; 2007.

- [122] Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, *et al.* Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998–2004. *J Infect Dis* 2007;196 :1346- 54.
- [123] Kaplan SL, Mason Jr EO, Wald ER, *et al.* Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children’s hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004; 113: 443- 9.
- [124] Pichon B, Ladhani SN, Slack MP, *et al.* Changes in the molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis following the introduction of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 820-7.
- [125] Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, *et al.* *Streptococcus pneumoniae* in western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 405- 10.
- [126] Varon E, Gutmann L. Centre National de Référence des Pneumocoques. Rapport d’activité 2006. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2006.pdf
- [127] Lepoutre A, Varon E, Georges S, *et al.* Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008; 13(35).
- [128] InVS. Impact de la vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent sur l’incidence des infections invasives à pneumocoques en France. Analyse des données de 2008. 2010 : www.invs.sante.fr/display/?doc=presse/2010/le_point_sur/vaccination_pneumo_050710/index.html.
- [129] InVS. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la réévaluation des recommandations vaccinales du vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent dans les suites de l’extension d’AMM à la prévention des otites moyennes aiguës et des pneumonies à pneumocoque. *Bull Epidemiol Hebd* 2009;(n°14–15):171
- [130] Eastham KM. *Et al.* Paediatric lung disease: Clinical features, aetiology and outcome of empyema in children in the north east of England. *Thorax* 2004 ; 59 :522-5
- [131] Schultz KD *et al.* The changing face of pleural empyemas in children: epidemiology and management. *Pediatrics* 2004 ; 113 :1735-40
- [132] Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP, *et al.* Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171–776.
- [133] Dagan R, Givon-Lavi N, Zamir O, Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:532–9.

- [134] Givon-Lavi N, Fraser D, Dagan R. Vaccination of day-care attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22: 524–31.
- [135] Kyaw MH, Farley MM, Hadler J, et al. In: National trends in antibiotic resistant invasive pneumococcal disease in the conjugate vaccine era. 43rd ICAAC, Abstract G-2045. American Society of Microbiology; 2003. p. 301.
- [136] Black S, Shinefield H, Bacter R, Austrian R, Bracken L, Hansen J, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485–9.
- [137] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403–9.
- [138] Huang SS, Hinrichsen VL, Stevenson AE, et al. Continued impact of pneumococcal conjugate vaccine on carriage in young children. *Pediatrics* 2009; 124: 1- 11.
- [139] Fenoll A, Aguilar L, Giménez MJ, et al. Susceptibility of recently collected Spanish pneumococci nonsusceptible to oral penicillin from serotypes not included in the 7-valent conjugate vaccine. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 2696- 8.
- [140] Pillai DR, Shahinas D, Buzina A, et al. Genome wide dissection of globally emergent multi-drug resistant serotype 19A *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Genomics* 2009; 10: 642.
- [141] Haut Conseil de la Santé Publique, Rapport : vaccination contre les infections invasives à pneumocoque avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, Comité technique des vaccinations Commission spécialisée Maladies transmissibles, Décembre 2009.
- [142] <http://www.santetropicale.com/santemag/algerie/poivue77.htm> ,Santemaghreb.com (Le guide de la Médecine et de la Santé en Algérie)
- [143] www.djazairress.com/fr/elwatan/312531.
- [144] Instruction n°10 du 24Mars2016 relative à la mise en œuvre du nouveau calendrier national de vaccination, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière .
- [145] Black S, Shinefield H, Cohen R, et al. Clinical effectiveness of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) against invasive pneumococcal diseases: prospects for children in France. *Arch Pediatr* 2004; 11: 843- 53.
- [146] Charfi F, Smaoui H, Kechrid A. Non-susceptibility trends and serotype coverage by conjugate pneumococcal vaccines in a Tunisian pediatric population: A 10-year study. *Vaccine* 2012; 30:18- 24.
- [147] Shibl AM, Memish ZA, Al-Kattan KM. Antibiotic resistance and serotype distribution of invasive pneumococcal diseases before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA). *Vaccine* 2012; 30 (6): 32-36.

- [148] Mokaddas E, Albert MJ. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolates: an overview from Kuwait. *Vaccine* 2012; 30(6): 37- 40.
- [149] Xue L, Yao K, Xie G, *et al.* Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates that cause invasive disease among Chinese children. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5): 741- 4.
- [150] Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus pneumoniae* isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010; 14(3): 197- 209.
- [151] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization *WHO position paper*. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; 82(12): 93-104.

Annexes :

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICHE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة الصحة, السكان وإصلاح المستشفيات
MINISTERE DE LA SANTE, DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

DIRECTION GENERALE DE LA PREVENTION
ET DE LA PROMOTION DE LA SANTE

المديرية العامة للوقاية و ترقية الصحة

INSTRUCTION N°10 DU 24 MARS 2016 RELATIVE
A LA MISE EN ŒUVRE DU NOUVEAU CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION
DIMANCHE 24 AVRIL 2016

Destinataires		
	<ul style="list-style-type: none">▪ Monsieur le Directeur Général de l'INSP▪ Monsieur le Directeur Général de l'IPA▪ Mesdames et Messieurs les Directeurs de Santé et de la Population :	Pour exécution
	En communication à Mesdames et Messieurs :	
	<ul style="list-style-type: none">• Les Directeurs des Etablissements Hospitaliers• Les Directeurs des Etablissements Hospitaliers Spécialisés• Les Directeurs des Etablissements Publics Hospitaliers• Les Directeurs des Etablissements Publics de Santé de Proximité• Les Directeurs des Etablissements Hospitaliers Privés et les responsables de Cabinets médicaux agréés	Pour exécution
	<ul style="list-style-type: none">▪ Mesdames et Messieurs les Directeurs Généraux de l'EHU d'Oran et des CHU	Pour exécution

Le programme de vaccination a toujours été une des préoccupations majeures du MSPRH, et ce d'autant que la vaccination constitue une composante essentielle du droit à la santé et qu'elle a pour but de réduire significativement la morbidité et la mortalité attribuables aux maladies cibles contrôlables par la vaccination, contribuant ainsi à réduire la mortalité infantile.

Dans ce cadre, le MSPRH a entrepris de mettre en œuvre un nouveau calendrier national de vaccination, introduisant simultanément quatre nouveaux vaccins. Cette actualisation tient compte de la situation épidémiologique et de ses tendances, du plan d'action mondial pour les vaccins, des recommandations de l'OMS et des avancées technologiques dans le domaine des vaccins.

La présente instruction vient fixer les modalités de mise en œuvre de ce nouveau calendrier national de vaccination.

• **CONCERNANT LA DATE DE MISE EN ŒUVRE DU NOUVEAU CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION**

Le nouveau calendrier national de vaccination est applicable à partir du **Dimanche 24 Avril 2016**. Cette date coïncidera avec la célébration de la semaine mondiale et africaine de la vaccination.

• **CONCERNANT LA COMPOSITION DU NOUVEAU CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION**

Le calendrier national de vaccination conformément à l'arrêté ministériel du 24 novembre 2014, a vu l'introduction simultanée de quatre nouveaux vaccins : i) le vaccin antipoliomyélitique injectable (VPI), ii) le vaccin anti-rubéoleux, iii) le vaccin anti-ourlien (contre les oreillons), iv) le vaccin anti-pneumococcique. Il se compose comme suit :

Âges de la vaccination	Vaccins
Naissance	BCG-VPO-HVB
2 mois	DTC-Hib-HVB + VPO + anti pneumococcique
3 mois	VPI
4 mois	DTC- Hib HVB + VPO + anti pneumococcique
11 mois	ROR
12 mois	DTC Hib HVB + VPO + anti pneumococcique
18 mois	ROR
6 ans	DTC + VPO
11-13 ans	Dt + VPO
16-18 ans	dT
Tous les 10 ans à partir de 18 ans	dT

• **CONCERNANT LES NOUVEAUX VACCINS DU CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION**

1. LE VACCIN ANTIPOLIOMYELITIQUE INJECTABLE (VPI)

La vaccination au Vaccin Polio Injectable (VPI) a été introduite depuis le 15 décembre 2015, et a touché tous les nourrissons nés à partir du 15 septembre 2015.

▪ **Description**

Le VPI est un vaccin trivalent qui contient les trois types de virus (1, 2,3) sous forme inactivée.

▪ **Présentation**

Le VPI se présente sous forme liquide en flacons multidoses (5 doses et 10 doses).

▪ **Conservation**

Le VPI étant sensible à la chaleur, il doit être stocké à une température comprise entre + 2°C et + 8°C et à l'abri de la lumière.

Le VPI est sensible au gel et ne doit pas être congelé.

Tous les flacons de VPI multidoses entamés doivent être jetés à la fin de la séance de vaccination ou dans les 6 heures qui suivent leur ouverture.

▪ **Age de la vaccination**

Une seule dose est administrée à l'âge de 3mois, conformément au nouveau calendrier national de vaccination

▪ **Technique de vaccination et voie d'administration**

- Prélever 0,5 ml avec une seringue stérile
- Administrer par voie intramusculaire de préférence ou en sous-cutané sur la partie antérolatérale de la cuisse

2. LE VACCIN ROUGEOLE OREILLONS RUBEOLE (ROR)

Le vaccin ROR est un vaccin combiné contenant la valence anti-ourlienne (contre les oreillons), la valence antirougeoleuse et la valence antirubéoleuse.

▪ **Présentation**

- Le vaccin ROR se présente sous la forme lyophilisée accompagnée d'une ampoule de 5ml de solvant.
- Le vaccin ROR existe sous deux formes : en unidose et en multidoses (flacons 5 doses et 10 doses).

▪ **Conservation**

- Le vaccin ROR doit être conservé au réfrigérateur à une température comprise entre +4°C et +8°C à la partie haute du réfrigérateur.
- Il doit être utilisé dans les 6heures suivant sa reconstitution en le mettant au frais et à l'abri de la lumière, au-delà il doit être détruit.

▪ **Age de la vaccination**

Une première dose du vaccin est administrée à l'âge de 11mois puis une dose de rappel à l'âge de 18 mois

▪ **Technique de vaccination et voie d'administration**

- Reconstituer le vaccin en introduisant le solvant qui l'accompagne dans le flacon du vaccin
- Prélever 0.5 ml de vaccin reconstitué
- Administrer le vaccin par voie sous cutanée dans la fosse sous épineuse

3. LE VACCIN ANTI-PNEUMOCOCCIQUE

Le vaccin anti-pneumococcique est un vaccin polysidique conjugué à 13 valences 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F.

▪ **Présentation**

- Le vaccin se présente sous forme d'une seringue pré-remplie de 0,5 ml ou de flacon unidose de 0,5 ml.

▪ **Conservation**

- Ce vaccin doit être conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C,
- Ce vaccin ne doit pas être congelé.

- **Age de la vaccination**
 - La première dose doit être administrée à l'âge de 2 mois, une deuxième dose à l'âge de 4 mois, puis une troisième dose de rappel à l'âge de 12 mois
- **Voie d'administration**
 - Administrer le vaccin par voie intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse.

4. LE VACCIN PENTAVALENT COMBINE DTC-HIB-HVB

Ce vaccin est dit combiné, il protège contre cinq maladies: la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'hépatite virale b et l'infection à Haemophilus influenzae b.

- **Présentation**

Il se présente sous forme lyophilisée : la composante lyophilisée Hib est reconstituée avec la composante liquide diphtérie, tétanos, coqueluche à germes entiers, hépatite virale b. Ce vaccin se présente en flacons de 10 doses.
- **Conservation**

Le vaccin combiné DTC-Hib-HVB doit être conservé dans le réfrigérateur à une température comprise entre +4°C et +8°C. **Il ne doit pas être congelé.**

Le flacon entamé doit être détruit en fin de séance de vaccination.
- **Age de la vaccination**

La première dose doit être administrée à l'âge de 2 mois, suivie de deux doses de rappel à l'âge de 4 mois et 12 mois,
- **Technique de vaccination et voie d'administration**
 - Reconstituer le vaccin avec le solvant qui l'accompagne.
 - Utiliser une seringue de 2 ml, pour la vaccination, prélever 0,5 ml de vaccin reconstitué
 - Administrer le vaccin par voie intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse.

• CONCERNANT LA POPULATION CIBLE ASSUJETTIE AU NOUVEAU CALENDRIER NATIONAL DE VACCINATION

Conformément au principe de la **cohorte de naissance** qui a été retenue lors de toutes les actualisations du calendrier national de vaccination :

- Les enfants **assujettis** au nouveau calendrier national de vaccination sont : **Tous les enfants nés à partir du dimanche 24 avril 2016**
- Les enfants **non assujettis** au nouveau calendrier national de vaccination sont : **Tous les enfants nés avant le dimanche 24 avril 2016 ;** ces enfants restent assujettis à l'ancien calendrier national de vaccination.

A titre d'exemple : un nourrisson né **le 24 avril 2016** recevra à partir de cette date :

- le vaccin BCG, le VPO et le vaccin HVB à la **naissance soit le 24 avril 2016**,
- la 1^{ère} dose de vaccin pentavalent (DTC-Hib -HVB), le vaccin polio oral et le vaccin antipneumococcique, à l'**âge de 2 mois soit le 24 juin 2016**,
- le vaccin polio injectable, à l'**âge de 3 mois soit le 24 juillet 2016**,
- la 2^{ème} dose de vaccin pentavalent (DTC-Hib -HVB), le vaccin polio oral et le vaccin antipneumococcique, à l'**âge de 4 mois soit le 24 août 2016**,
- la 1^{ère} dose de vaccin ROR, à l'**âge de 11 mois soit le 24 mars 2017**,
- la 3^{ème} dose de vaccin pentavalent (DTC-Hib -HVB), le vaccin polio oral et le vaccin antipneumococcique, à l'**âge de 12 mois soit le 24 avril 2017**,
- la 2^{ème} dose de vaccin ROR, à l'**âge de 18 mois soit le 24 octobre 2017**

• CONCERNANT LES SUPPORTS D'EVALUATION

L'enregistrement de l'acte vaccinal permet de savoir si les enfants ont tous été vaccinés. C'est une tâche essentielle qui permet de calculer la couverture vaccinale, le taux d'abandon, d'identifier les enfants en retard de vaccination et ainsi de les convoquer.

L'enregistrement de l'acte vaccinal se fait sur le registre de vaccination de la structure de vaccination et sur le registre du centre de coordination de la commune et de l'EPSP, il doit être porté sur le carnet de santé.

Il y a lieu d'adapter les différents supports d'enregistrement des actes vaccinaux et d'évaluation des taux de couvertures vaccinales conformément aux annexes 1 et 2.

• CONCERNANT LES ACTIVITES DE MISE EN ŒUVRE

Les Directeurs de la Santé et de la Population en relation avec les chefs d'établissements et les responsables des structures de vaccination et en référence aux mesures édictées dans le guide de mise en œuvre du nouveau calendrier national de vaccination sont tenus chacun en ce qui le concerne, de :

- assurer la gestion et la coordination de la mise en œuvre et du suivi du nouveau calendrier national de vaccination ;
- superviser la disponibilité des vaccins et des fournitures et ce, en coordination avec les responsables des établissements de santé ;
- assurer et superviser la logistique de la chaîne de froid ;

- veiller à la sécurité des injections en respectant les techniques d'administration des vaccins et les modalités de traitement et d'élimination des déchets tranchants au sein de toutes les structures prestataires de vaccination ;
- assurer une planification optimale des séances de vaccination;
- organiser et superviser les sessions de formation des personnels de santé au niveau local ;
- assurer l'information et la communication des personnels de santé ;
- assurer l'information et la sensibilisation du grand public à travers notamment les médias locaux.

Je vous demande également de saisir toutes les opportunités pour sensibiliser et mobiliser tous les professionnels de santé publics et privés, à l'effet, de mettre en œuvre le nouveau calendrier national de vaccination.

Compte tenu de l'importance que revêt le nouveau calendrier de vaccination dans notre pays, il vous est demandé, de veiller personnellement à l'application et à la large diffusion de la présente instruction.

Le Directeur Général



مدير عام للوقاية و
الصحة
الأستاذ، س. مصباح

Dépliant :

Le schéma vaccinal est celui de 3 doses : 2 doses constituant la primovaccination + une dose de rappel. La première dose doit être administrée à l'âge de 2 mois, une deuxième dose à l'âge de 4 mois, puis une troisième dose de rappel.



2 mois

Précoce
Pour protéger ou plus tôt les nourissons contre les IIP.



4 mois

Intervalle de 2 mois
Pour assurer une immunogénéité. Primovaccination optimale.



12 mois

Rappel précoce
Pour assurer au plus tôt une mémoire immunitaire à long terme.

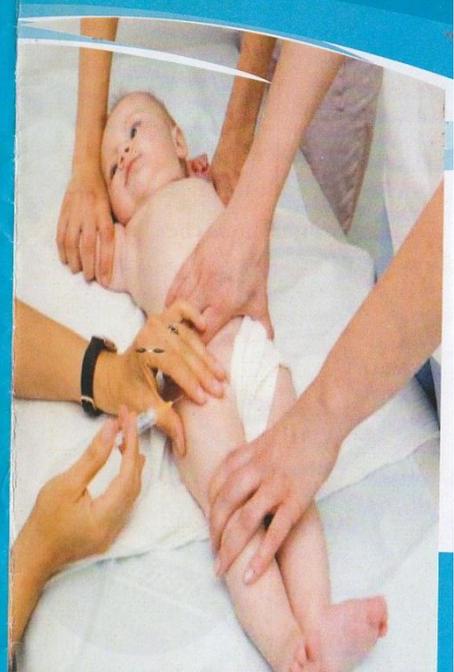
Une telle vaccination ne serait aussi efficace sauf si elle était accompagnée d'un bon usage d'antibiotiques.



LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS À TORT ILS DEVIENDRONT MOINS FORTS



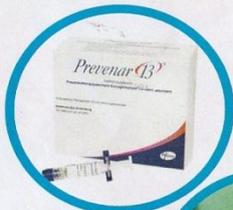
* Antibiotiques bien utilisés : tous concernés Ensemble contre le développement des pneumocoques résistants.
* Les antibiotiques : Quand il faut Comme il faut Et juste ce qu'il faut



Stop au pneumocoque : Dès 2 mois, un vaccin pour tous



Comment prévenir la survenue de ces infections chez l'enfant ?



La mesure préventive impliquée est la vaccination. Un vaccin antipneumococcique conjugué 13 valent (PREVENAR13) figure dans le nouveau calendrier national de vaccination en Algérie ; applicable à partir du 24 Avril 2016

Quels sont les facteurs favorisant l'infection à pneumocoque chez l'enfant ?

- Fréquentation des crèches
- Nombre important de fratrie
- Saison froide (infections virales + rhume...)
- Allaitement insuffisant
- Tabagisme passif



Qu'est-ce qu'un pneumocoque ?



Le pneumocoque est une bactérie commensale des voies respiratoires supérieures ; on parle alors d'un portage rhinopharyngé. Jusqu'à 90% des enfants qui fréquentent un service de garde ou qui habitent certains pays en voie de développement sont porteurs de pneumocoque



L'état de porteur devient moins fréquent au fur et à mesure que les enfants grandissent. Ce portage peut être à l'origine des infections les plus courantes en infectiologie pédiatrique : Otite, bronchite, sinusite... voire même des infections plus graves : pneumonie, bactériémie, méningite pouvant être mortelle ou à l'origine de lourdes séquelles (retard mentaux, troubles de la motricité, surdité, épilepsie, handicapé...).

Un drame pour les parents des enfants atteints

Résumé :

S. pneumoniae est un pathogène humain, dont le principal réservoir est le nasopharynx. Sa colonisation apparaît précocement au cours de la vie, et le taux de porteurs est maximal parmi les enfants de moins de 2 ans.

Le pneumocoque est le germe le plus préoccupant en infectiologie pédiatrique (méningite, bactériémie, pneumonie). La mortalité et la morbidité qui lui sont attribuées sont impressionnantes en dehors même de tout problème de résistance aux antibiotiques. La gravité de ces infections est liée à sa virulence, essentiellement à la présence d'une capsule polysaccharidique qui définit plus de 90 sérotypes invasifs et non invasifs.

Ce germe est naturellement sensible à la plupart des antibiotiques notamment aux bêta-lactamines, mais la résistance aux antibiotiques est en nette augmentation. L'émergence des souches de sensibilité diminuée à la péniciline a engendré des échecs thérapeutiques.

La prophylaxie des infections à pneumocoque repose essentiellement sur la vaccination. Le vaccin antipneumococcique conjugué administré chez les enfants contient les sérotypes les plus invasifs (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A). L'impact de ce vaccin a été démontré par une diminution de l'incidence des infections invasives et une réduction de la colonisation nasopharyngée par les sérotypes vaccinaux. Mais cette mesure préventive doit être accompagnée d'une rationalisation de la prescription d'antibiotiques et d'une surveillance de l'émergence de nouveaux sérotypes.

Mots- clés : *Streptococcus pneumoniae* ; sérotypes ; enfant ; infections invasives ; vaccin.

Abstract :

S. pneumoniae is a human pathogen, whose main reservoir is the nasopharynx. Its colonization occurs early in life, and the rate of carriers is greatest among children under 2 years of age. Pneumococcus has never ceased to be the most worrying germ of the common paediatric infectious diseases (meningitis, bacteremia, pneumonia). The mortality and morbidity attributed to him are impressive even without any problem of resistance to antibiotics. The severity of these infections is related to its virulence, essentially to the presence of a polysaccharide capsule that defines more than 90 invasive and non-invasive serotypes.

This germ is naturally sensitive to most antibiotics, in particular to beta-lactams, but antibiotic resistance is clearly increasing. The emergence of strains of reduced susceptibility to penicillin led to therapeutic failures.

Prophylaxis of pneumococcal infections is essentially based on vaccination. The pneumococcal conjugate vaccine administered to children contains the most invasive serotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A). The impact of this vaccine was demonstrated by a reduction in the incidence of invasive infections and a reduction in nasopharyngeal colonization by vaccine serotypes but this preventive measure must be accompanied by a rationalization of the prescription of antibiotics and monitoring of the emergence of new serotypes.

Key- words: *Streptococcus pneumoniae*; Serotypes; Child; Invasive infections; vaccine.

ملخص :

تعتبر المكورة الرئوية من العوامل الممرضة للإنسان بحيث يعتبر مخزنها الرئيسي البلعوم الأنفي. يظهر استعمارها للبلعوم الأنفي في وقت مبكر في الحياة ويكون معدل الحاملين لها اعظمي بين الأطفال اقل من سنتين.

لم تتوقف المكورة الرئوية ان تكون الجراثيم الاكثر اثاره للقلق من بين الامراض المعدية الشائعة (التهاب السحايا، تجرثم الدم والالتهاب الرئوي). تعد نسبة الوفيات المنسوبة اليها مدهشة حتى بغض النظر عن اي مشكلة مقاومة للمضادات الحيوية. ترتبط شدة هاته الالتهابات بضرورتها واساسا الى وجود كبسولة السكاريد التي تحدد أكثر من 90 نمط مصلي.

هذه الجرثومة هي حساسة طبيعيا لاغلبية المضادات الحيوية بما في ذلك مجموعة البيتاكتامين، لكن مقاومة المضادات الحيوية تعرف زيادة كبيرة. ان ظهور وانتشار سلالات ذات حساسية منخفضة للبنسيلين ادى الى فشل العلاج.

تستند الوقاية من التهابات المكورة الرئوية اساسا على التطعيم. حيث يحتوي القاح عند الأطفال على الأنماط المصلية المتسببة في أكثر الأوبئة المعدية المدمرة: (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A). وقد تجلى تأثير هذا اللقاح بشكل واضح في انخفاض حالات الإصابة بالوبئة المعدية المدمرة والحد من استعمارالبلعوم الأنفي للأنماط المصلية الملقحة. ولكن هذا الاجراء الوقائي يجب ان يكون مصحوبا بارشادات لوصف المضادات الحيوية ورصد ظهور انماط مصلية جديدة.

الكلمات الرئيسية: المكورة الرئوية. الأنماط المصلية. طفل. الأوبئة المعدية المدمرة. لقاح.