UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2005

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Infections invasives à "Streptococcus pneumoniae" dans la population pédiatrique genevoise de 1989 à 2000

Pinösch, Selina

How to cite

PINÖSCH, Selina. Infections invasives à ‘Streptococcus pneumoniae’ dans la population pédiatrique genevoise de 1989 à 2000. Doctoral Thesis, 2005. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:322

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:322
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:322

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE
Section de médecine clinique
Département de Pédiatrie

Thèse préparée sous la direction du PD Docteur Alain Gervaix, chargé de cours

---

Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* dans la population pédiatrique genevoise de 1989 à 2000

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Selina PINÖSCH

d'Ardez (GR)

Thèse n° 10417

Genève

2005

Remerciements

Au docteur Alain Gervaix, pour sa patience pendant toute cette thèse, pour ses bons conseils, son écoute attentive, sa disponibilité.

Au professeur Susanne Suter pour son soutien.

Au laboratoire Central de Bactériologie qui m'a fourni les données des patients pour cette étude.

Au docteur François Borst et à son équipe de l'unité d'informatique médico-économique qui ont fourni les données pour les coûts de séjour hospitalier.

A mes proches pour leur soutien et leurs encouragements constants.

Sommaire

Résumé p.2

Introduction p.3

Objectif de l'étude p.6

Patients et méthodes p.7

Résultats p.9

- Répartition annuelle p.10
- Répartition saisonnière p.12
- Répartition par sexe p.13
- Répartition selon l'âge p.14
- Infections multiples p.16
- Facteurs de risque p.17
- Mortalité p.20
- Morbidité p.20
- Durée de séjour et de traitement p.21
- Coûts p.23

Discussion p.25

Conclusion p.34

Bibliographie p.35

Résumé

Streptococcus pneumoniae est responsable d'infections invasives sévères telles que des méningites, pneumonies ou bactériémies. Nous avons effectué une étude rétrospective des enfants ayant présenté une infection invasive à *S. pneumoniae* à l'Hôpital des Enfants de Genève de 1989 à 2000.

105 cas d'infections invasives à *S. pneumoniae* ont été recensés, dont 53 bactériémies, 28 pneumonies et 17 méningites. L'incidence était de $12.9/10^5$/an pour la population pédiatrique et de $48.3/10^5$/ans pour les moins de deux ans. La mortalité était de 4.8%, la morbidité de 17.1%. 21% des enfants présentaient un facteur de risque. En moyenne, une bactériémie a engendré un coût direct de 9'635.-, une pneumonie de 13'892.-,et une méningite de 24'161.- CHF.

Les infections invasives à pneumocoque sont un problème de santé non négligeable, surtout chez les petits enfants, et engendrent des coûts importants. Une vaccination généralisée de cette population avec le nouveau vaccin conjugué heptavalent est en train d'être examinée.

Introduction

Streptococcus pneumoniae, appelé communément pneumocoque, est une bactérie de forme sphérique (coque), encapsulée, qui se groupe en général par deux (diplocoque) mais qui peut également se retrouver seul ou associé en courtes chaînettes. Les pneumocoques sont asporulés et gardent la coloration de Gram. A l'intérieur de cette espèce, les *S. pneumoniae* se distinguent notamment par la composition de leurs antigènes polysaccharidiques capsulaires dont il existe plus de 90 sérotypes différents. Ces polysaccharides capsulaires sont responsables de la virulence de la bactérie; ainsi chaque sérotype a une virulence différente.

Chez les enfants, surtout dans les deux premières années de vie, le pneumocoque est responsable d'infections des voies respiratoires supérieures, (comme les otites moyennes aiguës), et d'infections plus sévères, comme les pneumonies, les méningites ou les bactériémies. Aux Etats-Unis, le centre de contrôle des maladies (CDC) estime que le pneumocoque est responsable de 6 millions d'otites moyennes aiguës, de 100'000 à 135'000 hospitalisations pour pneumonies, de 60'000 bactériémies et de 3'300 méningites par an.[1] En Suisse, Venetz et collaborateurs, lors d'une étude rétrospective sur les infections invasives à pneumocoque, ont répertorié 165 cas de méningites, 109 cas de pneumonies et 102 cas de bactériémies en 10 ans chez les enfants de moins de 17 ans.[2]

Avant l'introduction du vaccin contre l'*Haemophilus influenzae* du type b, le pneumocoque était la troisième cause de méningite bactérienne chez l'enfant. Mais de nos jours *S. pneumoniae* est devenu l'un des deux pathogènes les plus fréquemment impliqués dans

les méningites chez l'enfant.[3] La morbidité et la mortalité importantes des infections à *S. pneumoniae* ainsi que l'augmentation des résistances aux antibiotiques, phénomène mondial qui a émergé dans les années septante et qui va en s'empirant, ont accru le besoin d'un vaccin efficace contre cette bactérie.

Depuis la découverte de *S. pneumoniae* en 1883, les chercheurs n'ont cessé de développer des vaccins contre cette bactérie. Dès le début du XXème siècle, un premier vaccin, sous forme de bactéries entières tuées par la chaleur, était expérimenté chez les mineurs d'Afrique du Sud, avec comme effet démontré une réduction de la mortalité liée aux pneumonies.[4] Pendant la seconde guerre mondiale, un vaccin polysaccharidique contenant 4 sérotypes a été développé; qui ne couvrait malheureusement que 20% des sérotypes responsables des infections invasives. Avec l'avènement des antibiotiques, la recherche d'un vaccin a été mise entre parenthèses, jusque dans les années septante, où un vaccin polysaccharidique contenant 14, puis 23 sérotypes, a été mis au point, concomitamment à l'apparition des premières résistances aux antibiotiques. Ce vaccin, efficace chez les adultes et les grands enfants n'est malheureusement pas immunogène chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Le succès du vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* du type b, immunogène chez les enfants de moins de 2 ans, a relancé la recherche. Un vaccin conjugué contenant les polysaccharides de *S. pneumoniae* responsables de la majorité des infections invasives chez les enfants dans les pays développés, conjugués à une toxine diphtérique mutante non-toxique (CRM_{197}), est le résultat de cette recherche. Ce vaccin conjugué (Prevenar®), qui contient les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, a été admis par la Food and Drug Administration (FDA) début 2000, avec une recommandation de vaccination généralisée des nouveau-nés aux Etats-Unis,[5] après que plusieurs études ont clairement démontré sa sécurité et son efficacité chez les nourrissons. [6-9]

Pour décider d'une éventuelle vaccination généralisée, il est indispensable de connaître les données épidémiologiques locales, ainsi que les bénéfices d'une telle vaccination, tant au niveau médical que financier. Les données épidémiologiques concernant les infections invasives à *S. pneumoniae* existent pour l'ensemble de la Suisse, sauf pour Genève[2] et le but de cette étude rétrospective est, en partie, de combler cette lacune.

Objectifs de l'étude

Objectif principal : Connaître, à l'aide d'une étude rétrospective, les données épidémiologiques des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* à Genève et les comparer aux données des autres cantons suisses.

Objectifs secondaires : Estimer les coûts directs inhérents à ces infections invasives.

Utiliser cette estimation pour calculer les coûts-bénéfices qu'entraînerait une vaccination généralisée de la population pédiatrique suisse.

Patients et Méthodes

Cette étude rétrospective a inclus tous les patients de moins de 16 ans révolus qui se sont présentés à l'Hôpital des Enfants de Genève et chez qui une culture d'un liquide normalement stérile est revenue positive pour *S. pneumoniae*. Les patients ont été recrutés à partir des données informatisées du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital Cantonal de Genève. Genève a la situation particulière de n'avoir qu'une seule structure hospitalière dans le canton pour la prise en charge des enfants qui souffrent de pathologies graves; nous pouvons ainsi raisonnablement nous fier sur l'exhaustivité de notre système de recrutement. Pour avoir une vision représentative de l'épidémiologie des infections invasives à *S. pneumoniae* dans notre population pédiatrique, nous avons couvert 12 années, soit de 1989 à 2000.

Tous les dossiers des enfants inclus dans l'étude ont été revus et un certain nombre d'informations standardisées en ont été extraites, comme le diagnostic, l'âge, le sexe, la durée d'hospitalisation, le type et la durée de traitement, la résistance aux antibiotiques du pneumocoque, etc.

Les diagnostics ont été posés selon les critères suivants :

- Toute hémoculture positive sans autre foyer d'infection a été considérée comme une bactériémie. Ceci comprend tout le spectre de la bactériémie, de l'occulte au choc septique.
- Le diagnostic de méningite a été posé pour toute culture de LCR positive, avec ou sans hémoculture positive.

- Le diagnostic de pneumonie a été posé lorsqu'un enfant présentait des signes cliniques de pneumonie, un comblement alvéolaire à la radiographie pulmonaire et une culture de liquide pleural ou une hémoculture positive pour *S. pneumoniae*.
- le diagnostic de mastoïdite a été retenu lorsque le pus prélevé lors d'une mastoïdectomie est revenu positif pour du *S. pneumoniae*, indépendamment du résultat de l'hémoculture.
- le diagnostic d'arthrite septique ou de péritonite a été retenu lorsque la culture, respectivement du liquide intra-articulaire ou du liquide péritonéal, a montré la présence de *S. pneumoniae*, indépendamment du résultat de l'hémoculture

La sérotypisation des souches de *S. pneumoniae* a été réalisée selon la méthode de Quellung avec les antiséra du Statens Serum Institut de Copenhague au laboratoire de microbiologie du CHUV à Lausanne.

La résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques a été déterminée par le Laboratoire Central de Bactériologie des Hôpitaux Universitaires selon des méthodes standard de diffusion par disque et de E- test (Biodisk).

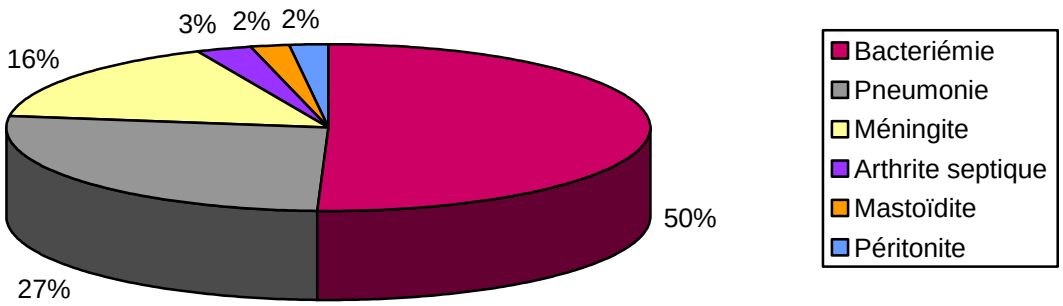
Les chiffres concernant la population genevoise de moins de 16 ans ont été obtenus auprès de l'Office Cantonal de la Statistique.

Résultats

De 1989 à 2000, 105 cas d'infections invasives à *S. pneumoniae* ont été recensés qui se sont répartis en 6 diagnostics différents (fig. 1). Ainsi, sur une période de 12 ans, nous avons recensé 53 cas de bactériémie, dont 5 sont des septicémies, 28 cas de pneumonie, 17 cas de méningite, 3 cas d'arthrite septique, 2 cas de péritonite et 2 cas de mastoïdite.

fig. 1

Répartition selon le diagnostic



On remarque que 3 diagnostics : bactériémie, pneumonie et méningite, comptent pour 93% des infections invasives.

Pour ces 105 cas, 127 prélèvements ont été effectués.

102 étaient des hémocultures, 17 des cultures de LCR, 3 des liquides pleuraux, 2 des ponctions de mastoïde, 2 des ponctions articulaires et 1 du liquide péritonéal.

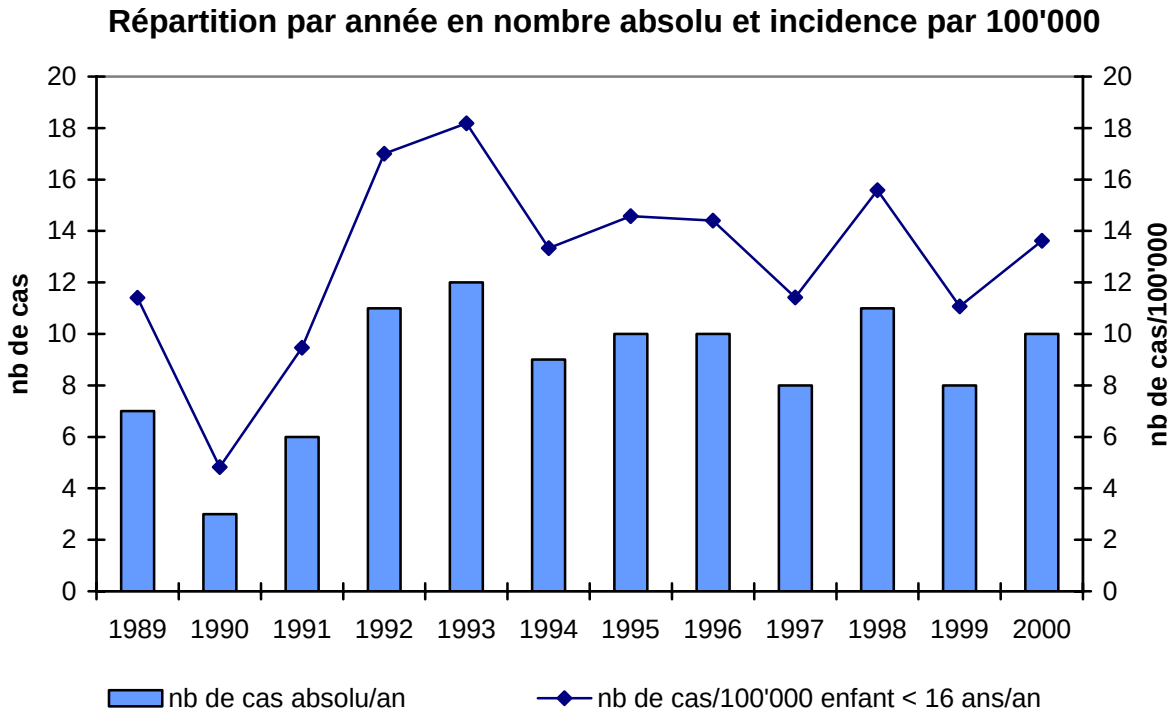
Le rapport hémoculture/LCR était de 6:1.

15 patients ont eu un LCR et une hémoculture positifs, 4 autres patients ont eu deux hémocultures positives. Dans un cas d'arthrite septique, l'hémoculture était positive, ainsi que pour une des péritonites.

Répartition annuelle

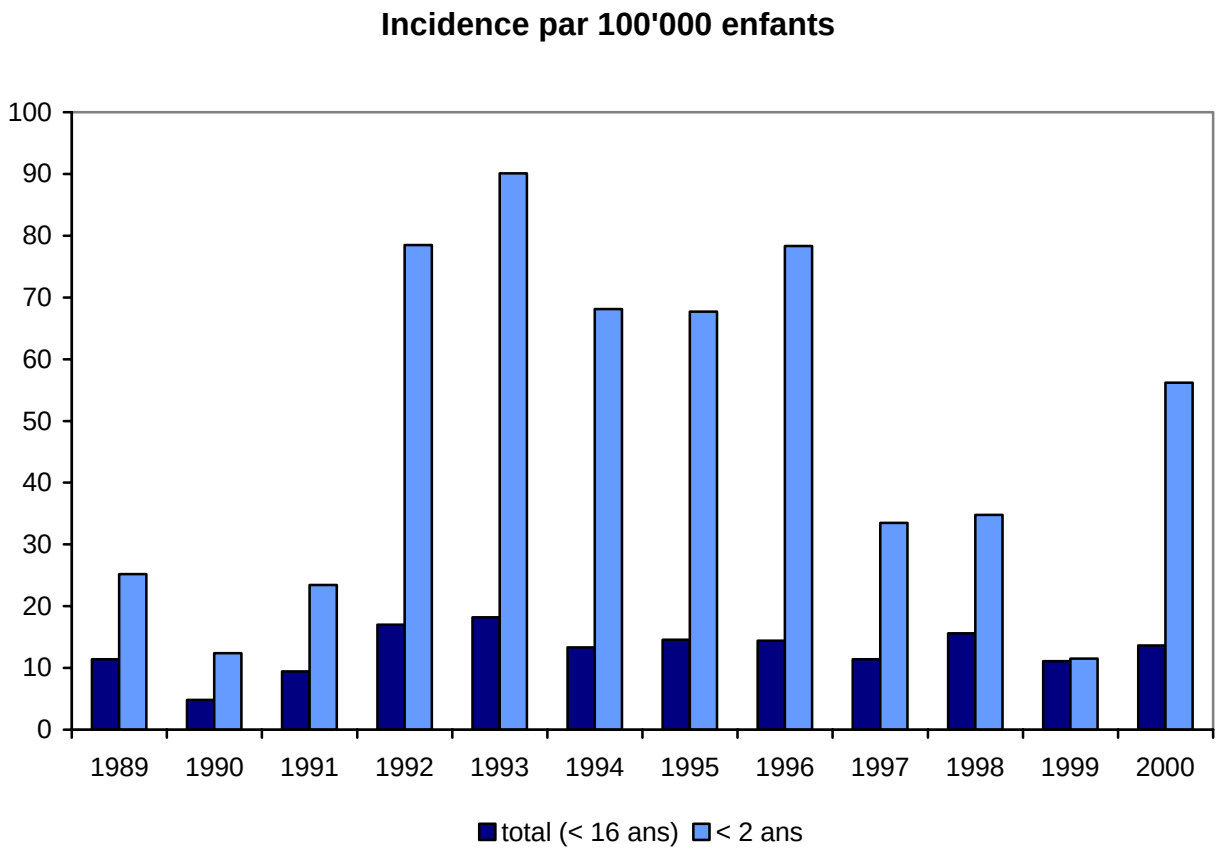
La répartition par année pour la période étudiée a montré une certaine stabilité du nombre de cas. L'incidence annuelle de ces infections a varié de 4,8 cas/100'000 enfants de moins de 16 ans en 1990 à 18,2 cas/100'000 enfants en 1993 avec une moyenne sur ces 12 années de 12,9 cas/100'000/enfants de moins de 16 ans (± SD 3.6).

Fig.2



Comme cela sera détaillé ci-après, les enfants de moins de deux ans ont été les plus touchés par les infections invasives à *S. pneumoniae* puisque l'incidence de ces infections dans cette catégorie d'âge a été en moyenne de 48,3 cas/100'000/an, comme le démontre le graphique suivant :

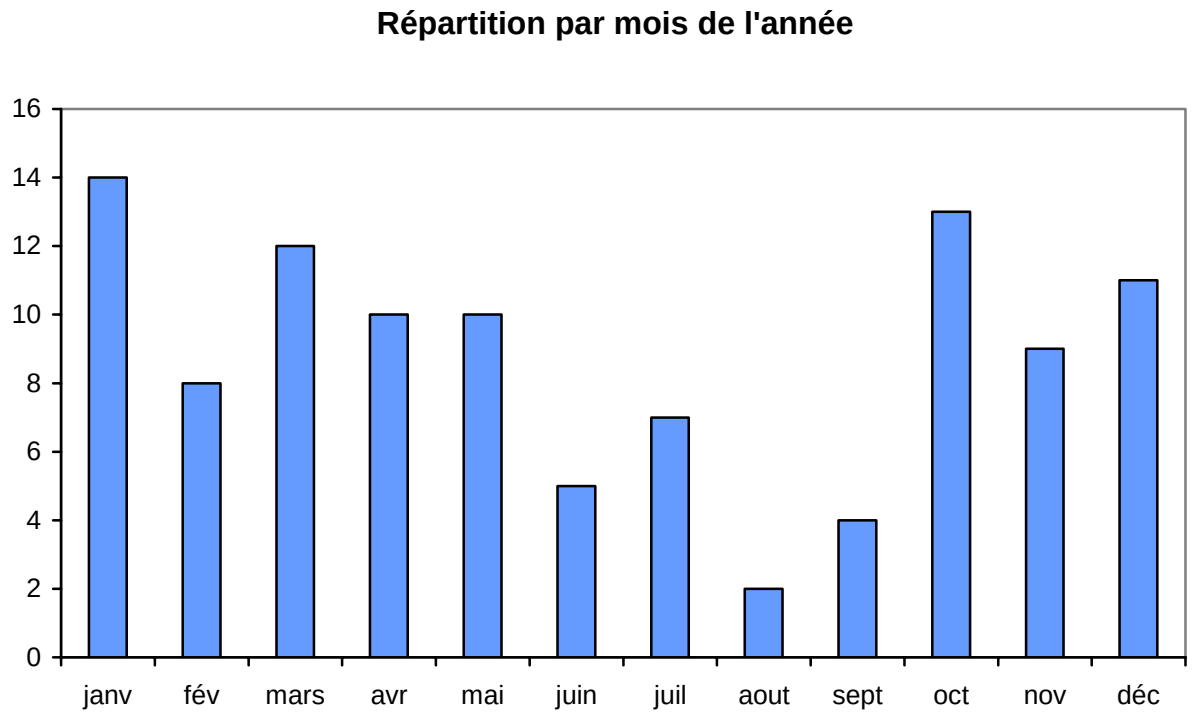
fig. 3



Répartition saisonnière

Les infections à *S. pneumoniae* ne sont pas constantes tout au long de l'année. En effet, nous avons retrouvé une augmentation des cas pendant la saison froide avec un pic entre octobre et janvier et un second pic entre mars et mai.

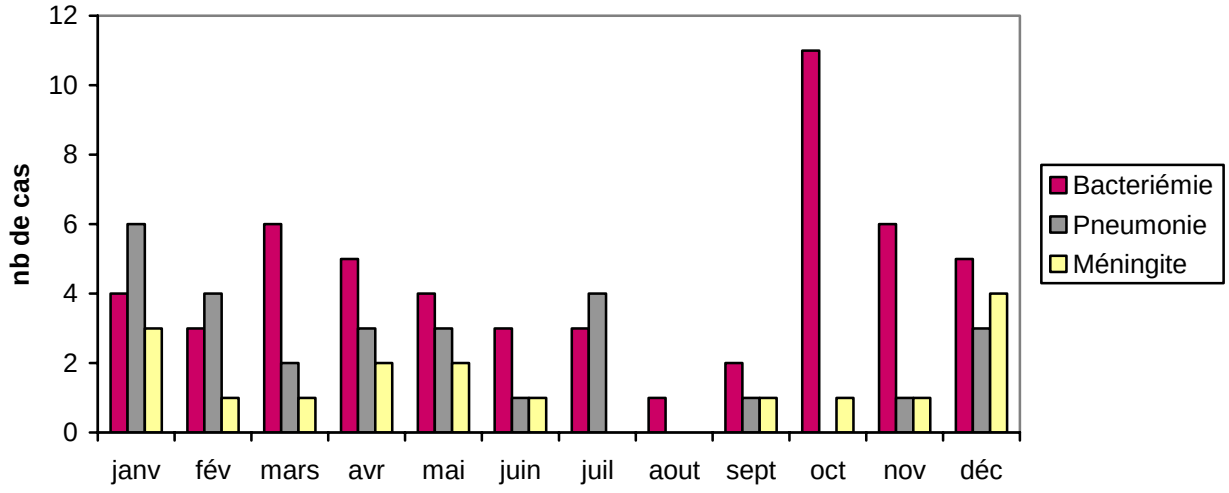
fig. 4



Cette répartition a été retrouvée pour les 3 diagnostics principaux.

fig. 5

Répartition par mois pour les trois diagnostics principaux



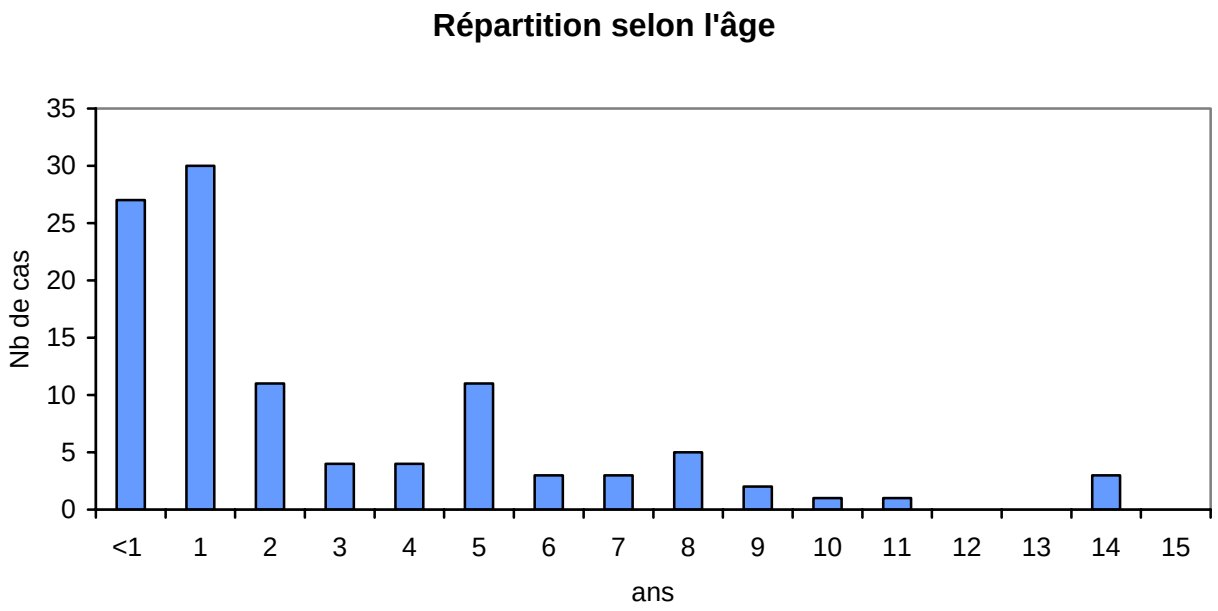
Répartition par sexe

Dans cette étude, nous avons retrouvé une prédominance masculine avec 55% de garçons pour tous diagnostics confondus. Cette prédominance s'est vérifiée pour les bactériémies (58%) et pour les pneumonies (57%) mais pas pour les méningites qui, elles, comptent 65% de filles. Le nombre de cas restreint des autres diagnostics, arthrite septique, mastoïdite et péritonite, ne nous a pas permis de conclure à une éventuelle prédominance d'un sexe.

Répartition selon l'âge

Bien que les infections invasives à pneumocoque touchent toutes les tranches d'âge pédiatrique, 54% des infections se sont déclarées chez des enfants de moins de deux ans.

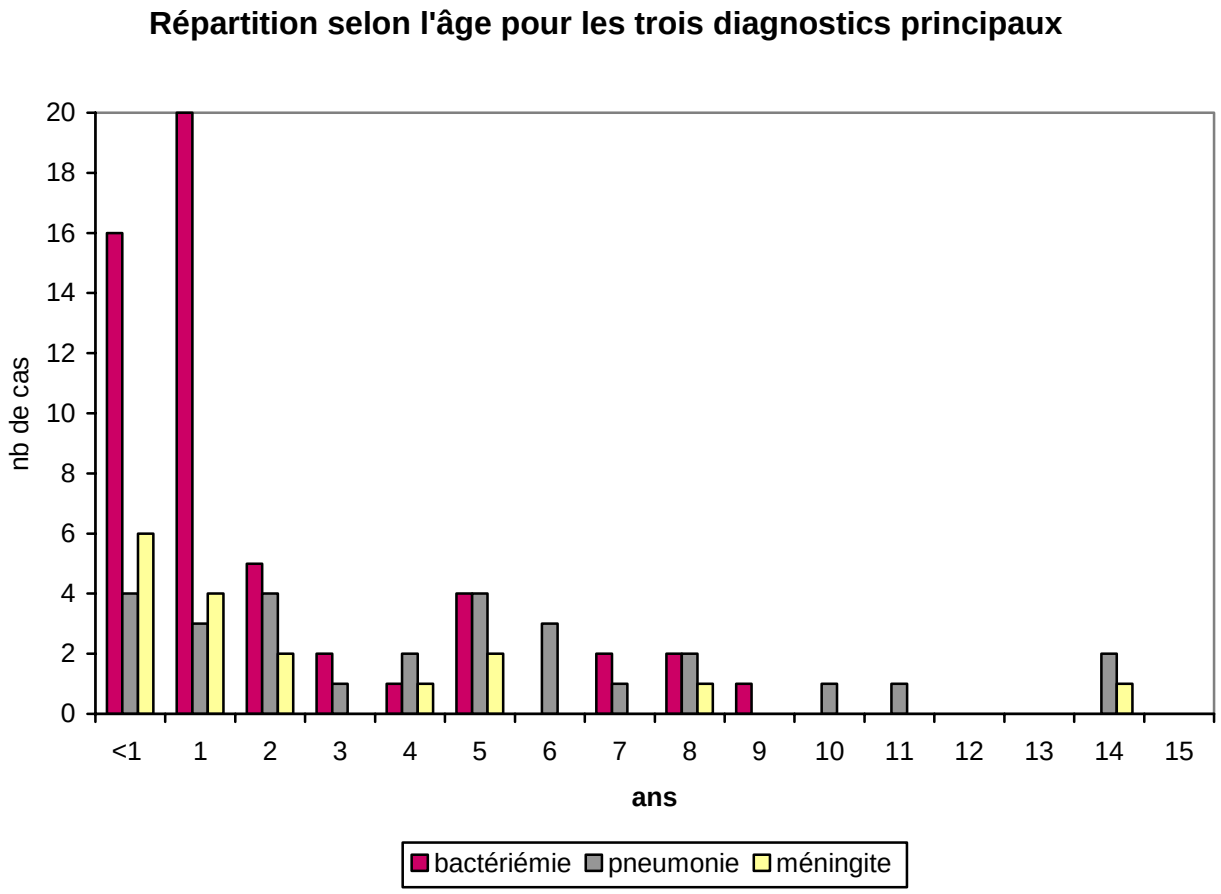
fig. 6



L'âge moyen des patients de cette étude était de 38.9 mois, l'âge médian de 20 mois. L'âge moyen et médian, ainsi que la répartition par tranche d'âge ont varié selon les diagnostics. En effet, l'âge moyen des enfants qui ont présenté une mastoïdite était le plus bas (13,5 mois) avec une médiane également à 13,5 mois. Puis, dans l'ordre croissant des âges moyens, on trouve les bactériémies (27.5mois), médiane 16 mois, les arthrites septiques (30.3 mois) médiane 19 mois, les méningites (36.4 mois) médiane 13 mois, les pneumonies (61.6 mois), médiane 58 mois et les péritonites (81.5 mois), médiane aussi à 81.5.

La différence de répartition par tranches d'âge pour les trois diagnostics principaux est illustrée ci-dessous. On remarque bien le pic d'âge plus tardif pour les pneumonies.

fig. 7



Infections multiples

Sur ces 12 années, nous avons mis en évidence 105 cas d'infections invasives *à S. pneumoniae*, concernant 103 patients. Deux patients ont en effet eu deux épisodes d'infection grave à pneumocoque.

Le premier a fait deux bactériémies, distantes de presque 6 ans. Un bilan immunologique (dosage du complément, des immunoglobulines…etc.) a été effectué après la deuxième infection. Hormis des anticorps anti-pneumococciques bas (malgré ses antécédents), qui se sont normalisés après une vaccination avec le vaccin polysaccharidique 23-valent, tous les examens effectués étaient normaux.

Le deuxième patient, connu pour un Sida stade B, a fait une bactériémie et une pneumonie grave à 2 ans et demi d'intervalle.

Facteurs de risque

Vingt deux patients (21%) inclus dans l'étude présentaient des facteurs de risque prédisposant à une infection invasive à *S. pneumoniae*. Toutefois, étant donné le caractère rétrospectif de cette étude, seules les données mentionnées dans les dossiers de l'hôpital ont pu être prises en compte. Les différents facteurs de risque ont été classés en 2 catégories.

Baisse de l'immunité

Cette catégorie comprend des pathologies variées telles que des problèmes immunitaires congénitaux ou acquis (hypogammaglobulinémie, diminution de la production d'anticorps, sida), des diminutions iatrogènes de l'immunité (traitement chimiothérapeutique ou immunosuppresseur lors par exemple de greffe d'organe) ou encore des maladies prédisposant à une fonction immunitaire abaissée (syndrome néphrotique, diabète, drépanocytose ou cancer)

17 patients entrent dans cette catégorie, ce qui fait 16,5% des patients (ou 18 infections/105 cas soit 17,1%).

Tableau 1

Age	Genre	Type de déficit immunitaire	Type d'infection invasive
118	M	Agranulocytose	Bactériémie
46	F	Syndrome néphrotique	Péritonite
64	M	Hypogammaglobulinémie	Bactériémie
106	M	Sida stade B	Bactériémie
123	M	Sida stade B	Pneumonie
96	F	Chimiothérapie (neuroblastome)	Bactériémie
117	M	Immunosuppression pour greffe foie	Péritonite
16	M	Drépanocytose	Bactériémie
70	M	Diabète type I	Méningite
39	M	Sida	Bactériémie
5	F	Maladie métabolique indéterminée	Méningite
7	F	Cardiopathie cyanogène	Bactériémie
9	M	Hypogammaglobulinémie	Bactériémie
49	F	IMC	Pneumonie
31	F	Diminution de production d'anticorps	Méningite
33	F	Immunosuppression pour greffe foie	Bactériémie
22	M	S/p noyade	Bactériémie
9	M	Agammaglobulinémie	Arthrite septique

Tableau 1 : patients avec un déficit immunitaire ayant présenté une infection invasive à *Streptocoque pneumoniae*.

Infection « post événementielle »

Dans cette catégorie entrent les patients qui ont eu un accident ou un geste qui a mené indirectement à l'infection.

On y retrouve 3 enfants victimes d'une fracture du crâne, ce qui nous donne 2.8% des cas.

De plus, une patiente a présenté une infection de plaie avec bactériémie suite à l'ablation d'un angiome de la joue et un autre a développé une pneumonie post-intubation suite à une opération élective (ablation de matériel d'ostéosynthèse).

Tableau 2

Age	**Sexe**	**Type d' "évènement "**	**Type d'infection invasive**
172	M	Fractures multiples du crâne	Méningite
100	M	Fracture du crâne (brèche méningée)	Méningite
52	M	Fracture du crâne avec brèche naso-méningée	Méningite
7	F	Ablation angiome de la joue	Bactériémie
93	M	Intubation (Ablation matériel d'ostéosynthèse)	Pneumonie

Tableau 2 : Infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* suite à un événement prédisposant.

Mortalité

Parmi les 105 cas d'infections invasives à *S. pneumoniae*, nous avons relevé 5 décès, ce qui représente une mortalité de 4,8%. 4 enfants sont décédés d'une méningite et un d'une septicémie. 1 seul patient est arrivé en état de mort à l'Hôpital, les autres ont eu un début de traitement antibiotique auquel ils n'ont pas répondu. Le décès est survenu entre le premier et le 3ème jour d'hospitalisation. Chez quatre de ces patients, un facteur de risque a été mis en évidence :

-une fracture du crâne l'année précédente avec brèche naso-méningée.

-une hypogammaglobulinémie déjà connue.

-une maladie métabolique non déterminée, déjà connue.

-une diminution de la production globale d'anticorps, mise en évidence lors du bilan post mortem.

Morbidité

Les complications secondaires aux infections invasives à *S. pneumoniae* ou à leur traitement ont été relevées dans cette étude et classées dans deux catégories :

- Dans la première catégorie, où sont regroupées les complications définitives liées à l'infection à pneumocoque, nous avons dénombré 6 patients (5.7%). Cinq enfants ont présenté une surdité post-méningitique (5 sur 17 cas de méningites, 29.4%) nécessitant un appareillage auditif, dont 1 qui a présenté en plus une parésie faciale, une aphasie, une ischémie des noyaux de la base et une parésie du membre inférieur droit. Un autre enfant a présenté un trouble trophique de la tête fémorale suite à son arthrite septique.

- La seconde catégorie inclut les complications transitoires (12 cas, 11.4%), inhérentes au traitement, qui sont pour la plupart des allergies aux antibiotiques (10 cas soit 9.5%). De plus, il faut également signaler le cas de rupture d'une artère thoracique lors de la pose d'un drain thoracique et un surdosage en antibiotique (sans conséquence). Il est important de relever ces situations, car si elles ne sont pas spécifiques aux infections invasives à *S. pneumoniae*, elles augmentent cependant le coût financier de ces infections par un accroissement des durées de séjour hospitalier.

Durée de séjour et de traitement

Parmi les patients de cette étude, tous n'ont pas été hospitalisés. En effet, certains patients vus dans notre service d'urgence ont eu des hémocultures positives pour *S. pneumoniae*. Ils ont été soit hospitalisés dans un deuxième temps pour un traitement antibiotique intra-veineux, soit ils ont été suivis entièrement en ambulatoire aux urgences de pédiatrie ou chez leur pédiatre.

Pour cette partie des résultats, la distinction sera donc faite entre les patients hospitalisés, y compris dans un deuxième temps, et ceux vus uniquement en ambulatoire.

Patients hospitalisés

Tous diagnostics confondus, 94 patients sur 105 ont été hospitalisés pour une durée moyenne de 11,5 jours, avec des extrêmes de 1 à 41 jours.

Certains enfants étaient déjà hospitalisés pour d'autres raisons lors de l'apparition de l'infection à *S. pneumoniae*.

La durée moyenne du traitement antibiotique par voie intraveineuse chez les patients hospitalisés a été de 10 jours, et celle du traitement par voie orale de 3,5 jours.

Ces valeurs sont directement dépendantes du diagnostic précis du patient. Les résultats par diagnostic sont détaillés dans le tableau suivant :

Tableau 3

Diagnostic	**N**	**durée moy séjour (j) (range1-41)**	**durée moy ttt iv (j)**	**durée moy ttt per os (j)**
Arthrite septique	3	20	38	3,3
Bactériémie	46	9,7	8,2	3,6
Mastoïdite	2	11,5	10,5	2,5
Méningite	17	12	10	0
Péritonite	2	18,5	13,5	0
Pneumonie	24	12,9	10,7	6,3

Tableau 3 : Durée de séjour moyenne par diagnostic (N= nombre de patients), avec durée de traitement intra-veineux et durée de traitement oral.

Patients suivis en ambulatoire

11 patients ont été uniquement suivis ambulatoirement. Tous ces patients ont eu des hémocultures positives pour *S. pneumoniae*, dont 4 dans un contexte de pneumonie clinique. Seules les consultations réalisées aux urgences de l'Hôpital des enfants ont été comptabilisées. Ces patients ont eu en moyenne 1,7 consultations (range 1 à 4), dans notre service d'urgence, le reste du suivi ayant été effectué par leur pédiatre.

3 patients ont reçu des antibiotiques par voie intra-veineuse lors de leurs consultations; 2 patients ont reçu 1 dose, et un patient a reçu 4 doses. La durée moyenne du traitement oral a été de 9,5 jours pour tous ces patients.

Coûts directs

Grâce à un nouveau modèle informatique récemment mis au point par le Département d'informatique médicale de l'Hôpital Cantonal, nous avons pu calculer les coûts de chaque hospitalisation (coûts directs) des patients ayant eu une infection invasive à pneumocoque depuis 1998, soit sur les 3 dernières années de cette étude. Nous avons différencié les coûts pour les 3 diagnostics principaux, les autres diagnostics étant trop peu nombreux pour être significatifs.

Ce modèle de coût informatique est basé sur des unités de coûts correspondant au séjour du patient (travail du personnel médico-infirmier et hôtellerie), au laboratoire et à l'imagerie médicale. Ces coûts sont calculés sur les charges locales (salaires, charges directes) et sur les charges importées (infrastructures) et redistribuées à chaque patient, fournissant une somme allouée précise du coût total du séjour.

Pour toutes les hospitalisations, le coût est uniquement relié à la pathologie qui nous intéresse, à savoir une infection invasive à *S. pneumoniae*, sauf dans un cas ou la bactériémie n'a été qu'une complication d'une pathologie plus complexe et ce cas est donc peu représentatif. C'est pourquoi nous n'avons pas tenu compte de ce patient dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4

Pathologie	**N**	**Coût moyen**	**Coût médian**
Bactériémie	8	9'635	8'944
Méningite	6	24'161	15'597
Pneumonie	12	13'892	15'127

Tableau 4: Coûts directs des infections invasives à pneumocoque dans le département de pédiatrie, HUG, exprimés en CHF/ par patient.

Pour chacune des pathologies, il nous est possible de distinguer les coûts dus aux examens de laboratoire, à l'imagerie médicale et aux soins hospitaliers. Ces derniers comprenant l'hôtellerie ainsi que les soins médicaux et infirmiers. Le tableau ci-dessous récapitule ces coûts, avec la même remarque que précédemment : un enfant ayant été hospitalisé pour une autre raison médicale, a présenté comme complication lors de son séjour, une bactériémie à *S. pneumoniae.*

Tableau 5

Pathologie	**N**	**Laboratoire médiane (range)**	**Imagerie médiane (range)**	**Soins hospitaliers médiane (range)**
Bactériémie	8	420 (73-701)	354 (231-1'056)	8'111 (1'309-16'212)
Méningite	6	1'172 (747-4'175)	1'791 (407-4'349)	13'563 (6'363-54'562)
Pneumonie	12	375 (156-1'999)	498 (141-2'552)	12'915 (1'818-21'083)

Tableau 5 : Coûts direct pour les infections invasives à pneumocoque pour le laboratoire, l'imagerie et les soins hospitaliers, exprimés en CHF.

Discussion

Dans notre étude rétrospective portant sur une période de 12 ans, l'incidence annuelle des infections invasives à *S. pneumoniae* chez les enfants de moins de 16 ans s'est établie à 12,9 cas /100'000 enfants/an, et à 48,3 cas /100'000 enfants de moins de 2 ans/an. Par comparaison, dans l'étude rétrospective pédiatrique suisse menée par Venetz et coll., qui couvrait la période de 1985 à 1994, l'incidence des infections invasives était nettement inférieure avec 2,7 cas pour 100'000 enfants suisses de moins de 17 ans/an et 11 cas pour 100'000 enfants suisses de moins de 2 ans/an.[2] Dans une analyse publiée par le Bulletin de l'Office fédéral de la Santé Publique (OFSP) en mai 2000, l'incidence trouvée pour l'ensemble de la population suisse de 0 à 16 ans était de 7,2 cas par 100'000/an et de 34 cas par 100'000 enfants de moins de 2 ans/an, valeurs qui se rapprochent plus des nôtres.[10] Comment expliquer ces différences entre notre étude, comparable aux résultats de l'OFSP, et ceux de Venetz et coll. ? Premièrement, on ne peut pas exclure une augmentation de l'incidence des infections invasives à pneumocoque. En effet, dans certains pays, on constate effectivement une augmentation des déclarations, comme par exemple en Suède,[11] ou en Angleterre et au pays de Galles, où les déclarations pour les pneumococcémies ont augmenté de 27% entre 1993 et 1997.[12] Deuxièmement, la méthode de recrutement était très différente entre les deux études. La nôtre (similaire à celle employée par l'OFSP) était basée sur les résultats bactériologiques exhaustifs de notre laboratoire et la leur était basée sur les statistiques des hôpitaux via les codages par diagnostics. Il est concevable que cette dernière méthode n'identifie pas tous les cas d'infections invasives à pneumocoque, notamment les bactériémies, codées peut-être sous d'autres diagnostics, et qu'elle entraîne de fait une sous-estimation du nombre réel

de cas. Finalement, la découverte de bactériémies occultes à *S. pneumoniae* sera corrélée au nombre d'hémocultures effectuées dans les cas de fièvre sans foyer clinique, avant la mise sous antibiotiques. A ce propos, il est intéressant de comparer à la fois le rapport entre le nombre d'hémocultures et de prélèvements de LCR, et aussi le pourcentage de bactériémies par rapport à l'ensemble des infections invasives à *S. pneumoniae.* Dans l'étude pédiatrique suisse, le rapport hémoculture/LCR était de 1.5 :1, alors que dans celle de l'Office fédéral de la Santé Publique, il était de 6.3 :1, rapport comparable à celui de notre étude (6 :1). De plus, lorsqu'on compare la place que tiennent les bactériémies dans différentes études, on remarque que dans l'étude pédiatrique suisse, les bactériémies à *S. pneumoniae* arrivaient en troisième position avec 26%, derrière les méningites (46%) et les pneumonies (28%). Dans notre étude, les bactériémies étaient au premier rang et comptaient pour 50% des infections invasives à ce germe contre 27% pour les pneumonies et 16% pour les méningites. En comparaison internationale, nos données se rapprochent de celles de Kaplan et collaborateurs qui ont fait une étude prospective sur 3 ans dans huit hôpitaux des Etats-Unis, et dans laquelle ils relevaient 57 % de bactériémies, 19% de pneumonies et 14% de méningites.[13] Ces résultats se confirmaient dans le deuxième volet de leur étude, après 6 ans de surveillance.[14] De même, une étude espagnole récente, effectuée dans un hôpital de Barcelone drainant à peu près la même population que notre hôpital, montrait des résultats se rapprochant des nôtres : 59% de bactériémies, 30% de pneumonies et 9% de méningites.[15]

En conclusion, nos résultats confirment ce que suspectait l'OFSP en mai 2000, à savoir que l'étude de Venetz et coll. sous-estimait probablement l'incidence des infections invasives à *S. pneumoniae* dans la population pédiatrique suisse, qui doit se situer entre 7 et 12 cas pour 100'000 enfants âgés de moins de 16 ans/an et entre 34 et 48 cas pour 100'000 chez ceux âgés de moins de 2 ans/an.

Dans le monde, l'incidence des infections invasives à pneumocoque pour la population de moins de 2 ans, varie considérablement. En Ecosse, entre 1988 et 1999, elle se montait à 11.8/100'000/an,[16] en Suède en 1985 à 26/100'000/an,[17] en Finlande en 1992 et au Danemark (1993-9), à 45/100'000/an,[18,19] en Australie, en 2001 et 2002 dans l'état du Victoria, à 72,6 /100'000/an,[20] en Espagne, à Barcelone de 1990 à 2000, à 76/100'000/an,[15] en Californie, en 1996, à 145/100'000/an[21] et en Alaska entre 1980 et 1986 à 1195/100'000/an.[22]

D'autres points relevés dans notre étude sont classiquement décrits dans la littérature comme la survenue prédominante de ces infections pendant la période d'octobre à mars [2,3,10,16,19] (y compris en Jamaïque malgré l'absence de saison dans ce pays[23]), la répartition entre les genres et l'âge de survenue.

En effet, nous avons relevé dans notre étude une légère prédominance de garçons ayant contracté une infection invasive à pneumocoque avec un ratio M :F de 1,2 :1. Dans plusieurs autres études, ce rapport avait déjà été noté. En Suisse, pour commencer, les deux études dont nous avons parlé précédemment mettent en évidence un ratio M.F de 1,3 :1 pour celle de l'Office de la Santé Publique sur l'ensemble de la population suisse, et de 1,37 :1 pour celle de Venetz et coll. (âge pédiatrique).[2,10] Dans le monde, on note en Ecosse, un ratio de 1,2 :1, en Grèce de 1,4 :1, et aux Pays-Bas ainsi qu'aux USA de 1,6 :1.[16,24,25,26]

Il est également unanimement reconnu que les enfants de moins de deux ans sont plus à risque que les autres enfants de faire une infection invasive à pneumocoque. Dans notre étude, ces premiers représentaient 54% de notre effectif ; ce qui est comparable aux autres chiffres de la littérature à travers le monde soit entre 49.1% et presque 72%,[2,19] notamment aux USA, où ce pourcentage se situe entre 64 et 66% dans l'étude de Kaplan et coll[14].

Comme dans les autres études, les méningites et les bactériémies surviennent plus tôt que les pneumonies, avec un âge médian dans notre collectif de 13, 16 et 58 mois respectivement. Cela rejoint les chiffres de Venetz et coll. : 16, 17 et 42 mois,[2] de Syriopoulou et coll. en Grèce avec 17, 20 et 44 mois,[24] et de Kaltoft et coll. au Danemark avec 10 mois pour les méningites et 16 mois pour les bactériémies.[19] Sans avoir d'âge médian exact, nous retrouvons aussi ces données dans l'étude de Kaplan et coll. aux USA,[13,14] avec un pic d'âge pour les méningites et les bactériémies avant les 18 premiers mois de vie et un pic beaucoup plus tardif pour les pneumonies.

Un autre élément important relevé dans notre collectif est la représentation importante des enfants (21%) qui présentaient des facteurs de morbidité prédisposant à une infection invasive. Ceci comprenait des pathologies variées telles que des immunodéficiences congénitales ou acquises, des maladies cancérologiques, des syndromes néphrotiques, des cardiopathies, des drépanocytoses et des fractures du crâne. Les données à ce sujet sont très variables dans la littérature et souvent peu mentionnées. Cela va de 0.08% de l'effectif de l'étude en Grèce, à 29% aux USA, en passant par 7% en Suisse et 16% au Canada.[24,14,2,27] Par contre, les maladies citées sont les mêmes: la drépanocytose, l'asplénie, les tumeurs et les fractures du crâne étant les plus souvent évoqués, puis viennent les immunodéficiences congénitales et acquises, les maladies neurologiques, cardiaques et rénales. La différence du nombre d'enfant ayant eu une maladie sous-jacente dépend-elle de la définition même de ces maladies sous-jacentes ? Est-ce que certains centres sont plus larges dans leurs critères de définition que d'autres? Quand on regarde les deux articles de l'étude de Kaplan et coll., qui ont le plus grand collectif, on est frappé de la variété des enfants inclus dans cette catégorie par rapport à l'étude grecque qui ne cite que la drépanocytose, l'asplénie et les maladies oncologiques. Quoi qu'il en soit, toutes les études s'accordent à dire que ces pathologies préexistantes sont des

facteurs de risque substantiels prédisposant les enfants aux infections invasives à *S. pneumoniae* et à une mortalité élevée.[14,27] En effet, si ces enfants représentaient 21% (22/103) de notre collectif, ils comptaient pour 80% des décès (4/5).

En général, la mortalité liée aux infections invasives à *S. pneumoniae* chez l'enfant est relativement uniforme dans le monde industrialisé, (1,6% aux USA, 1,8% au Canada 2,2% en Israël, 3% en Australie et en Angleterre[14,27,20,28,12]). L'étude pédiatrique suisse montrait une mortalité plus élevée à 6.1% et dans notre étude, nous avons relevé 5 décès sur 103 enfants, ce qui fait une mortalité de 4.8%. La méningite était la pathologie où la mortalité est la plus élevée, 23.5% (4/17) dans notre étude.

Les séquelles définitives après une infection invasive à *S. pneumoniae* sont peu fréquentes, sauf celles directement liées aux méningites. Dans notre collectif, tous les enfants sauf un qui ont souffert d'une méningite ont eu un contrôle de l'audition après 4 à 6 semaines et 5/17 (29.4%) avaient un déficit auditif significatif et irréversible uni ou bilatéral. Ainsi, entre les cas de décès (23.5%) et les séquelles à long terme (29,4%), le devenir des méningites dans cette étude est particulièrement mauvais avec plus de 50% d'évolution défavorable. Ces chiffres sont impressionnants par rapports à ceux de la littérature : 10% et 28% en Grèce et en Jamaïque.[24,23]

Au drame humain que représentent certaines de ces maladies, il faut rajouter l'impact économique des infections invasives à *S. pneumoniae* sur les systèmes de santé.

Dans notre étude, 90% des patients ont été hospitalisés, avec une durée moyenne de séjour de 11.5 jours et des extrêmes de 1 à 41 jours, ce qui est comparable aux chiffres publiés en Australie où 89% de patients sont hospitalisés pour une durée médiane de 3 jours.[20]

Avec un nouveau programme informatique, les Hôpitaux Universitaires Genevois peuvent désormais comptabiliser les coûts directs et réels de chaque hospitalisation pour chaque patient. Nous avons ainsi utilisé cet outil pour calculer les coûts pour les trois diagnostics principaux, et ce en se basant sur les patients hospitalisés depuis 1998. Les coûts médians étaient assez similaires pour les méningites et les pneumonies (CHF.- 15’597 *vs* 15'127) - à savoir que les pneumonies qui sont restées hospitalisés chez nous étaient, par définition, des pneumonies compliquées - mais avec des extrêmes bien différentes : de 2'272 à 24'367 .-CHF pour les pneumonies et de 10’235 à 63’086 .-CHF pour les méningites. Les bactériémies ont un coût médian moindre avec des extrêmes entre 4’780 et 14’874.-CHF. Cet outil va s’avérer très utile à l’avenir, afin de mieux cerner les coûts hospitaliers engendrés par les pathologies.

En extrapolant ces chiffres au nombre annuel d’infections invasives à *S. pneumoniae* chez les enfants en Suisse (env. 120/an),[29] le montant des coûts directs occasionnés par ces pathologies s’élèvent déjà à près de 2 millions de CHF/an. Toutefois, à ces coûts directs importants viennent également s’ajouter les coûts indirects de ces infections, occasionnés par les séquelles des maladies, l’éventuel arrêt de travail d’un (des) parent(s) pendant la maladie de leur enfant, les contrôles chez leur médecin, …etc.

Comme pour les infections à *Haemophilus influenzae du type b* dans les années nonante, la vaccination généralisée des nourrissons contre *S. pneumoniae* pourrait endiguer ces maladies ; toutefois, un vaccin sûr, immunogène, efficace et bon marché est nécessaire.

En 2000, un vaccin heptavalent, conjugué à une toxine diphtérique mutante non-toxique (CRM_{197}) contenant les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *S. pneumoniae* (Prevenar®) a été introduit aux USA, ces 7 sérotypes correspondant à 85% des souches de *S. pneumoniae* responsables d’infections invasives dans ce pays. Contrairement au vaccin polysaccharidique 23-valent, le vaccin conjugué a l’avantage d’induire une réponse immune chez les enfants âgés de moins de deux ans, population particulièrement touchée

par les infections invasives à *S. pneumoniae*. Les études préliminaires ont démontré l'innocuité de ce vaccin [6,7,9] et son excellente immunogénicité lorsqu'il était injecté à 2,4 et 6 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois.[6-9] En sachant que tous les sérotypes de *S. pneumoniae* ne sont pas contenus dans le vaccin hepta-valent, les études d'efficacité ont révélé une diminution de 90% des infections invasives à ce germe chez les enfants complètement vaccinés. Puisque *S. pneumoniae* est aussi parmi les pathogènes impliqués dans des infections localisées comme les otites moyennes aiguës (OMA) et les pneumonies non bactériémiques, l'efficacité de ce vaccin a été évaluée dans ces situations. Il ressort de ces études une réduction significative des épisodes d'OMA (7.0%, $p<0.001$) et du placement de drains trans-tympaniques (24%) pour des otites chroniques chez les enfants vaccinés.[30] De même, des études ont montré une diminution des pneumonies chez l'enfant de l'ordre de 10 à 35% selon que les critères retenus pour le diagnostic de pneumonie étaient uniquement cliniques ou cliniques et radiologiques.[31]

Le sérotypage des souches invasives de *S. pneumoniae* n'étant pas systématique aux HUG avant l'an 2000, seules 8 souches de notre étude ont été sérotypisées. Il n'est donc pas possible de tirer des conclusions sur la fréquence des souches impliquées dans les infections invasives à Genève. Toutefois, si l'on se réfère aux données de l'OFSP, 59% des pneumocoques responsables d'infections invasives chez les enfants de 0 à 4 ans sont contenus dans le vaccin hepta-valent[10] et ce chiffre monte à 73% si les sérotypes apparentés à ceux du vaccin sont pris en compte. Ces résultats sont comparables avec d'autres pays européens : le vaccin couvre 66% des souches chez les enfants de 0 à 2 ans au Danemark, et entre 76 et 80% des souches en Grèce, Espagne, Pays-Bas et Angleterre.[19,24,15,26,12] Aux USA, l'étude de Kaplan et coll. indiquait une couverture de 94% chez les enfants de moins de 2 ans, qui diminuait à 82% chez ceux âgés de 2 à 5 ans.[14] En Australie, chez les enfants de moins de 5 ans, 92% des infections invasive à S. pneumoniae sont causées par des sérotypes contenus dans le vaccin conjugué.[20]

En connaissance des données épidémiologiques locales sur l'incidence de ces maladies, sur les populations à risque, sur la couverture par un vaccin hepta-valent des sérotypes qui circulent en Suisse, sur l'efficacité de ce vaccin rapportée par d'autres études, et sur les coûts directs et indirects de ces infections, des calculs coût/bénéfice de l'introduction de ce vaccin dans la population pédiatrique suisse ont pu être réalisés. Le prix commercial du Prevenar® en Suisse est actuellement de 99.-CHF par dose, et les résultats préliminaires et non publiés d'une étude mandatée pour la Suisse par le fabricant donnent un prix de 57 CHF par dose (coûts indirects inclus) ou de 44 CHF par dose (coûts directs seulement) pour amortir les coûts des maladies à pneumocoques chez l'enfant, ceci toutefois en incluant dans le modèle une incidence de l'otite moyenne deux fois supérieure à celle estimée à partir des données Sentinelle.[32] Pour ces raisons de coût, les recommandations suisses actuelles sont de vacciner les enfants de moins de 5 ans avec le vaccin conjugué, uniquement s'ils présentent un facteur de risque élevé (asplénie anatomique ou fonctionnelle, infection à VIH) ou probablement élevé (immunodéficience congénitale, traitement immunosuppresseur, maladie rénale, fistule de LCR…etc.) de maladie invasive à pneumocoques, ce qui, nous le rappelons, représente 21% de notre collectif et 80% des décès.

Toutefois, dans une étude parue dans la revue « Vaccine » en 2003, nos résultats sur le coût direct de ces maladies et sur leur incidence dans la population pédiatrique ont permis, parmi d'autres éléments, de déterminer qu'une vaccination de routine de tous les enfants de moins de 2 ans en Suisse permettrait de réduire la mortalité et les séquelles neurologiques à long terme résultant des maladies invasives à *S. pneumoniae* à un rapport coût/bénéfice raisonnable.[33] L'introduction éventuelle d'une vaccination généralisée pour les enfants de moins de 2 ou de 5 ans est d'ailleurs examinée par la Commission suisse pour les vaccinations.

Un dernier point important à considérer dans le calcul coût/bénéfice d'une vaccination chez l'enfant est l'impact de cette intervention sur le reste de la population. En effet, les infections invasives à S. pneumoniae ne sont pas unanimement identifiées chez l'enfant, comme c'était le cas pour *l'Haemophilus influenzae du type b.* En Suisse, si l'incidence (nb de cas /100'000/an) de ces maladies est plus élevée chez l'enfant, en nombre absolu elles ne représentent que 15% du nombre total de cas, la majorité de ces infections (85%) survenant chez les adultes, notamment chez les personnes âgées.[10] Un article très intéressant publié en mai 2003 dans le New England Journal of Medicine a clairement montré que l'introduction d'une vaccination généralisée chez l'enfant par le Prevenar® aux USA a engendré non seulement une diminution de 69% des infections invasives à pneumocoques chez l'enfant âgés de moins de 2 ans mais également une diminution de 32% chez les adultes de 20 à 39 ans, de 8% pour ceux âgées de 40 à 64 ans et de 18% chez ceux âgés de plus de 65 ans en l'espace de 2 ans.[34] Cette réduction dans une population susceptible mais non vaccinée s'explique probablement par la diminution du portage naso-pharyngé de pneumocoque chez l'enfant vacciné, et par conséquent, de la circulation de ce pathogène dans la communauté qui l'entoure (immunité de troupeau). Ainsi, dans les prochaines estimations du coût/bénéfice de la vaccination contre le pneumocoque, l'impact sur l'entourage non vacciné devrait être estimé et largement pris en compte.

Conclusion

L’incidence des infections invasives à S. pneumoniae est élevée, surtout chez les enfants de moins de deux ans et chez les personnes âgées. Le nouveau vaccin conjugué hepta-valent est immunogène justement chez les enfants de moins de deux ans, contrairement au vaccin existant sur le marché depuis longtemps, et très efficace. De plus, il semble induire une immunité de troupeau puisque l’incidence des infections invasives diminue non seulement dans la population vaccinée, mais aussi chez les personnes âgées. En tenant compte des coûts générés par ces infections associés aux bénéfices « de santé », il faudrait considérer une vaccination généralisée de la population pédiatrique en Suisse.

Bibliographie

1) CDC website
http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/streppneum_t.htm
december 2003

2) Venetz I, Schopfer K, Mühlemann K.
Paediatric invasive pneumococcal disease in Switzerland, 1985-1994
Int J Epidemilogy 1998; 27:1101-4

3) Marchant CD,
Pneumococcal disease : The scope of the problem
Contemporary Pediatrics 1999;1:4-10

4) Klein J O
The pneumococcal conjugate vaccine arrives: a big win for kids
Pediatr Infect Dis J, 2000; 19:181-2

5) Advisory Committee on Immunization Practices
Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
MMWR Recomm Rep. 2000;49:1-35

6) Rennels M B, Edwards K M, Keyserling H L, Reisinger K S, Hogerman D A, Madore D V, Chang I, Paradiso P R, Malinoski F J, Kimura A.
Safety and Immunogenicity of Heptavalent Pneumococcal Vaccine Conjugated to CRM_{197} in United States Infants.
Pediatrics. 1998 Apr; 101:604-11

7) Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen J, Elvin L, Ensor K M, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohbberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children
Pediatr Infect Dis J, 2000; 19: 187-95

8) Barnett E D, Pelton S I, Cabral H J, Eavy R D, Allen C, Cunningham M J, McNamara E R, Klein J O
Immune Response to Pneumococcal Conjugate and Polysaccharide Vaccines in Otitis-Prone and Otitis-Free Children
Clin Infect Dis, 1999;29:191-2

9) Mbelle N, Huebner R E, Wasas A D, Kimura A, Chang I, Klugman K P.
Immunogenicity and Impact on Nasopharyngeal Carriage of a Nonavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine
J Infect Dis 1999; 180:1171-6

10) Office de la Santé Publique
Infections à Pneumocoques invasifs en Suisse
Bulletin 2000 ; 20 :381-4

11) Örtqvist A.
Pneumococcal disease in Sweden : experience and current situation
Am J Med 1999; 107 :44S-49S

12) Miller E, Waight P, Efstratiou A, Brisson M, Johnson A, Gearge R.
Epidemiology of invasive and other pneumococcal disease in children in England and Wales 1996–1998.
Acta Paediatr 2000;435 (suppl) :11–16.

13) Kaplan S L, Mason E O, Barson W J, Wald E R, Arditi M, Tan T Q, Schutze G E, Bradley J S, Givner L B, Kim K S, Yogev R
Three-Year Multicenter Surveillance of Systemic Pneumococcal Infections in Children
Pediatrics. 1998 Sep; 102:538-45

14) Kaplan S L, Mason E O, Wald E R, Arditi M, Tan T Q, Schutze G E, Bradley J S, Givner L B, Kim K S, Yogev, R Barson W J
Six -Year Multicenter Surveillance of invasive Pneumococcal Infections in Children
Pediatr Infect Dis J, 2002;21:141-7

15) Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton J, Segura F.
Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae *infection in children in an area of Barcelona, Spain.*
Acta Paediatr. 2002;9(11):1251-6

16) Kyaw MH, Clarke S, Jones IG, Campbell H.
Incidence of invasive pneumococcal disease in Scotland, *1988-99*
Epidemiol Infect. 2002;128:139-147

17) Burman LA, Norrby R, Trollfors B.
Invasive pneumococcal infections, incidence, predisposing factor and prognosis.
Rev Infect Dis 1985;7:133-42

18) Eskola J, Takala AK, Kela E, Pekkanen E, Kallioski R, Leinonen M.
Epidemiology of invasive pneumococcal infections in Finland.
JAMA 1992; 268:3323-7

19) Kaltoft M S; Zeuthen N, Konradsen H B
Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark: a 19-year nationwide study
Acta Paediatr Suppl 2000; 435:3-10

20) Liu M, Andrews R, Stylianopoulos J, Ferreira C, Hogg G, Pyper N.
Invasive pneumococcal disease among children in Victoria
Commun Dis Intell. 2003;27(3):362-6.

21) Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS; Greenberg DP, Ward JI
Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California: Implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial
J Infect Dis 1996;174:752-9

22) Davidson M, Schraer CD, Parkinson AJ, Campbell JF; Facklam RR, Wainwright RB, Lanier AP, Heyward WL.
Invasive pneumococcal disease in an Alaska Native population, 1980 through 1986
JAMA 1989; 261:715-18

23) Mc Greggor D, Barton M, Thomas S, Christie CD.
Invasive pneumococcal disease in Jamaican children
Ann Trop Paediatr. 2004 ; 24:33-40

24) Syriopoulou V, Daikos G L, Soulis K, Michos A, Alexandrou H, Pavlopoulou I, Pagali A, Hadjichristodoulou C, Theodoridou M
Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Greece
Acta Paediatr Suppl 2000; 435:30-4

25) Lin PL, Michaels MG, Janosky J, Ortenzo M, Wald ER, Mason EO Jr.
Incidence of Invasive Pneumococcal Disease in Children 3 to 36 Months of Age at Tertiary Care Pediatric Center 2 Years After Licensure of the Pneumococcal Conjugate Vaccine
Pediatrics 2003; 111:896-9

26) Spanjaard L, van der Ende A, Rümke H, Dankert J, van Alphen L
Epidemiology of meningitis and bacteraemia due to Streptococcus pneumoniae *in The Netherlands*
Acta Paediatr Suppl 2000; 435:22-6

27) Bjornson GL, Scheifele DW, Halperin SA.
Population-based epidemiology of invasive pneumococcal infection in children in nine urban center in Canada, 1994 through 1998.
Pediatr Infect Dis J. 2002;21:947-50

28) Dagan R, Engelhard D, Piccard E,
The Pediatric Bacteriemia an Meningitidis Group: Epidemiology of invasive childhood pneumococcal infections in Israel.
JAMA 1992; 268:3328-32

29) Office Fédéral de la Santé Publique
http://www.bag.admin.ch/f/

30) Fireman B, Black SB, Shinefield HR, Lee J, Lewis E, Ray P.
Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media.
Pediatr Infect Dis J. 2003;22:10-6.

31) Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J, Lewis E, Ray P, Lee J, Hackell J.
Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia.
Pediatr Infect Dis J 2002;21:810-15

32) Office Fédéral de la Santé Publique
Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans,
Bulletin 2001;24 :436-8

33) Ess SM, Schaad UB, Gervaix A, Pinösch S, Scuzs T D.
Cost-effectiveness of a Pneumococcal Conjugate Immunisation Program for Infants in Switzerland
Vaccine. 2003;21:3273-81.

34) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM; Lynfield R, Reingold A, Cieslak PR, Pilishvili T, Jackson D, Facklam RR; Jorgensen JH, Schuchat A.
Decline in Invasive Pneumococcal Disease after the Introduction of Protein-Polysaccharide Conjugate Vaccine
N Engl J Med 2003;348:1737-46c