



HAL
open science

Neisseria meningitidis : actualité sur l'épidémiologie et la prophylaxie des méningites à méningocoque

Séverine Tarrajat

► **To cite this version:**

Séverine Tarrajat. Neisseria meningitidis : actualité sur l'épidémiologie et la prophylaxie des méningites à méningocoque. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01332136

HAL Id: dumas-01332136

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01332136>

Submitted on 16 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année 2000

N° d'ordre 7021

NEISSERIA MENINGITIDIS

**ACTUALITE SUR
L'EPIDEMIOLOGIE ET LA
PROPHYLAXIE
DES MENINGITES A MENINGOCOQUE**



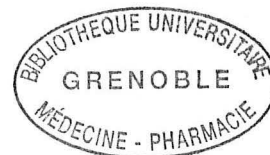
THESE

**PRESENTEE POUR L'OBTENTION D'UN DOCTORAT EN
PHARMACIE**

DIPLOME D'ETAT

TARRAJAT Séverine

[Données à caractère personnel]



Thèse soutenue publiquement le 29 juin 2000 à 18 heures

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Emmanuel **DROUET** - Président du jury
Monsieur le Docteur Jean Paul **BRION**
Madame le Docteur Régine **LEROY**
Monsieur le Docteur Jacques **CROIZE** - Directeur de Thèse

Je remercie Monsieur le Professeur DROUET pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, et pour ses enseignements au cours des études de pharmacie.

Je remercie le Docteur CROIZE pour ses compétences, son accueil, son aide et ses conseils. Je lui suis reconnaissante de m'avoir guidée tout au long de ce travail.

Je remercie le Docteur BRION et le docteur LEROY pour le temps qu'ils ont consacré à la lecture de ma thèse et pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie mes parents pour m'avoir soutenue tout au long de mes études et dans l'élaboration de ce travail.

Je remercie enfin mes amis, tout particulièrement Benoît, Patrice et Raphaël pour leur aide précieuse et leur humour, dont certains jours j'étais dépourvue.



Serment des Apothicaire

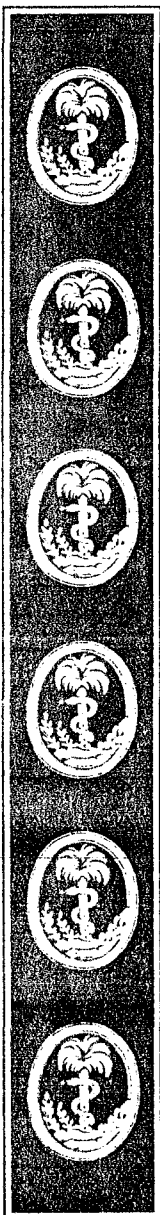
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38760 LA TRONCHE

- : - : - : - : - : -

Doyen de la Faculté : M. Le Professeur **P. DEMENGE**
Vice Doyen : M. le Professeur **J. CALOP**

MAITRES DE CONFERENCES – PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique
BENOIT-GUYAUD	Martine	Chimie Organique
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
DELETRAZ	Martine	Droit-Economie Pharmaceutique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie moléculaire et structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie Organique
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique alimentaire
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxicologie – Ecotoxicologie
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAM	Danièle	Physique Pharmacie
VILLET	Annick	Chimie Analytique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
 Vice-Doyen.
 Assesseurs

M. le Professeur J. L. DEBRU
 M. le Professeur A. HADJIAN
 M. le Professeur B. RAPHAEL
 M. le Professeur J.P. ROMANET
 M. le Professeur B. SELE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMBLARD	Pierre	Dermato. Vénérologie	HADJIAN	A.-Jean	Biochimie et biol.Mol
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie et Mycol.	HALIMI	Serge	Nutrition
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques et Informatique Méd.	HOMMEL	Marc	Neurologie.
BACHELOT	Ivan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
BARGE	Michel	Neurochirurgie	JUVIN	Robert	Rhumatologie
BARRET	Luc	Médecine Légale	JOUK	Pierre-Simon	Biologie du Dévelop.. et de la reproduction.
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LE BAS	François	Biophys.et Trait. de l'Image.
BEANI	J.-Claude	Dermatologie,Vénérologie	LEBEAU	Jacques	Stomat. et Chirurgie Maxillo- Faciale
BENABID	Al.-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LEROUX	Dominique	Génétique
BENSA	J. Claude	Immunologie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	LEVY	Patrick	Physiologie
BLIN	Dominique	Chir. Thor.et Cardio Vascul.	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécu.
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Maladie Vascul.
BOST	Michel	Pédiatrie	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes	MALLION	J. Michel	Méd.du Trav. et Risques Prof.
BOUCHARLAT	Jacques	Pédo Psychiatrie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et Cyto. Pathol.	MOREL	Françoise	Bioch. et Biol. Moléculaire
BRICHON	P.Yves	Chir. Thor. et Cardio.Vasc.	MICLOUD	Max	Maladies Infect. et Trop.
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
CARPENTIER	Patrick	Méd.Interne	MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
CHAMBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	MOUTET	François	Chir. Plast.Reconst. et Esth.
CHARACHON	Robert	O.R.L.	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto.Patho
CHIROSSSEL	J. Paul	Anatomie	PASSAGIA	J.-Guy	Anatomie.
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PAYEN de LA		
COLOMB	Maurice	Immunologie	GARANDERIE	J. François	Anesthésiologie
COMET	Michel	Biophys. et Trait. de l'image	PELLAT	Jacques	Neurologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	PISON	Christophe	Pneumologie
CROUZET	Guy	Radiologie et Imagerie Méd.	POLACK	Benoît	Hématologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	POLLAK	Pierre	Neurologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	PONS	Jean-Claude	Gynécologie et Obstétrique
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistique et Inf. Méd.	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DENIS	Bernard	Cardio. et Malad. Vascul.	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie	RAPHAEL	Bernard	Stomato. et Chirurgie Maxillo-faciale
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	REYT	Emile	O.R.L.
DYON	J.François	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
FAGRET	Daniel	Bioph et Trait. Image	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAURE	Claude	Anatomie	SCHAERER	René	Cancérologie
FAVROT	Marie C.	Cancerologie CLB Lyon	SEIGNEURIN	Daniel	Histo.embryo.cytogénét. Reproduction
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactério-Viro - Hygiène.
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
FRANCO	Alain	Médecine. Interne	SOTTO	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
FRANCOIS	Patrice	Épidém., Écon. de la Sant. et Prévention.	STAHL	J. Paul	Maladies Infect. et Trop.
GARNIER	Philippe	Pédiatrie	VIALTEL	Paul	Néphrologie
GIRARDET	Pierre	Anesthé. et Réa. Chir.	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie
GOULLIER	Andrée	Parasitologie et Mycologie	ZARSKI	J.Pierre	Hépto-Gastro-Entérol.
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire			
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale			

INTRODUCTION

1. LA MENINGITE A *NEISSERIA MENINGITIDIS*

1.1. DÉFINITION	12
1.2. HISTORIQUE	13
1.3. CARACTÉRISTIQUES BACTÉRIOLOGIQUES DE <i>N. MENINGITIDIS</i>	15
1.3.1. Taxonomie	15
1.3.2. Morphologie.....	15
1.3.3. Structure.....	15
1.3.4. Récente découverte des génomes de <i>N. meningitidis A et B</i>	19
1.4. PATHOGÉNICITÉ DE <i>N. MENINGITIDIS</i>	22
1.4.1. Rôle des facteurs de virulence du méningocoque	22
1.4.2. Physiopathologie.....	23
1.4.3. Réponse immunitaire	26
1.5. FACTEURS DE RISQUE	27
1.5.1. Relatifs au micro-organisme	27
1.5.2. Relatifs à l'hôte	28
1.5.2.1. Présence de porteurs sains.....	28
1.5.2.2. Déficit de l'immunité humorale.....	28
1.5.2.3. Les co-infections	28
1.5.2.4. L'âge	29
1.5.2.5. Le tabac	29
1.5.2.6. Identification d'un gène prédisposant au choc septique : PAI-I	30
1.5.2.7. Influence génétique des cytokines sur l'apparition d'un purpura fulminans ...	30
1.5.2.8. Déficit en Mannose-Binding Lectin et susceptibilité aux infections	31
1.5.2.9. Autres facteurs	31
1.5.3. Relatifs à l'environnement	31
1.5.3.1. Facteurs climatiques.....	31
1.5.3.2. Surpeuplement	32
1.6. DIAGNOSTIC CLINIQUE	33
1.7. DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE	34
1.8. LES MÉTHODES DE TYPAGE	39
1.9. TRAITEMENTS DES MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUE	40
1.9.1. Traitement de référence	40
1.9.2. Traitements adjuvants.	42

2. EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE

2.1. EPIDÉMIOLOGIE EN EUROPE	46
2.1.1. Epidémiologie en France	47
2.1.1.1. Evolution de l'incidence	47
2.1.1.2. Répartition par mois.....	48
2.1.1.3. Répartition par âge.....	49
2.1.1.4. Répartition par sérogroupe.....	49
2.1.1.5. Clinique et pronostic de la maladie.....	50
2.1.1.6. Sensibilité aux antibiotiques	50
2.1.1.7. Actualités des immunisations dans les armées	51
2.1.2. Epidémiologie en Italie	51
2.1.3. Augmentation de l'incidence / sérogroupe C.....	52
2.1.3.1. Pays-Bas.....	52
2.1.3.2. Royaume-Uni	53
2.1.3.2.1. Ecosse	53
2.1.3.2.2. Angleterre et Pays de Galles	54
2.1.3.2.3. Irlande	56
2.1.3.3. Espagne	58
2.1.3.4. Grèce	60
2.1.4. Augmentation de l'incidence / sérogroupe B.....	61
2.1.4.1. Belgique	61
2.1.5. Conclusion sur l'Europe.....	62
2.2. EPIDÉMIOLOGIE EN OCÉANIE.....	62
2.2.1. Australie.....	62
2.2.2. Nouvelle-Zélande	63

2.3. EPIDÉMIOLOGIE EN AMÉRIQUE DU NORD.....	63
2.3.1. Canada	63
2.3.1.1. Tendance générale.....	63
2.3.1.2. Clone ET-15.....	64
2.3.1.3. <i>N. meningitidis</i> A.....	65
2.3.2. USA.....	65
2.3.2.1. Tendance générale.....	65
2.3.2.2. <i>N. meningitidis</i> C.....	66
2.3.2.3. <i>N. meningitidis</i> Y.....	67
2.3.2.4. <i>N. meningitidis</i> B.....	68
2.4. EPIDÉMIOLOGIE EN AFRIQUE	69
2.4.1. Des épidémies meurtrières dans la ceinture de Lapeyssonnie	69
2.4.2. La méningite au Tchad.....	73
2.4.3. La méningite au Mali	74
2.4.4. La méningite au Zaïre	74
2.4.5. Sérogroupes W135.....	75
2.4.6. Le rôle des associations humanitaires	75
2.4.7. Le problème des faux médicaments.....	76
2.4.8. Vaccination ou traitement	76
2.4.9. Conclusion	78
2.5. PROTECTION DU VOYAGEUR	78

3. PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE

3.1. CHIMIOPROPHYLAXIE.....	81
3.2. VACCINATION	84
3.2.1. La réalité : les vaccins polysaccharidiques A, C, Y, W135	85
3.2.1.1. Indications.....	85
3.2.1.2. Fabrication	86
3.2.1.3. Tolérance.....	86
3.2.1.4. Immunologie	87
3.2.1.5. Efficacité clinique	88
3.2.1.6. Vaccination pendant la grossesse.....	90
3.2.1.7. Inconvénients	90
3.2.2. Le mythe : les vaccins antiméningococciques B	91
3.2.2.1. Les protéines de la membrane externe du méningocoque B.....	91
3.2.2.1.1. Voie injectable	91
3.2.2.1.1.1. Vaccin bivalent, type cubain : OMP	91
3.2.2.1.1.2. Vaccin vésiculaire, type norvégien : OMV	94
3.2.2.1.1.3. Comparaison : vaccin cubain - vaccin norvégien	95
3.2.2.1.1.4. Bacillus subtilis : prototype finlandais.....	96
3.2.2.1.1.5. Neisserial surface protéine A	97
3.2.2.1.2. Voie intranasale	97
3.2.2.2. Les protéines du fer	99
3.2.2.3. Le lipopolysaccharide	99
3.2.3. L'espoir : les vaccins conjugués	100
3.2.3.1. Vaccins conjugués contre les méningocoques A et C.....	100
3.2.3.2. Vaccins conjugués contre le méningocoque B	104
3.2.3.2.1. Conjugaison du polysaccharide B natif.....	105
3.2.3.2.2. Conjugaison du polysaccharide B N-propionylé	106
3.2.3.2.2.1. NPr GBMP - TT.....	106
3.2.3.2.2.2. NPr GBMP - rPorB	106
3.2.4. Conclusion sur la vaccination.....	108

CONCLUSION

INTRODUCTION

Peu d'infections provoquent autant d'émotion que l'apparition d'infections méningococciques dans une communauté. La capacité de *Neisseria meningitidis* à tuer un enfant en bonne santé en quelques heures est une des raisons de cette angoisse. Il est également vrai que les moyens de prévention contre cette maladie sont actuellement limités et qu'ils reposent principalement sur le traitement précoce des malades et sur la prévention des cas secondaires.

N. meningitidis représente une bactérie préoccupante en pathologie infectieuse mondiale. Elle est responsable de pas moins de 300 000 cas de méningite dans le monde et compte pour le tiers des cas de méningite bactérienne. Les infections méningococciques s'observent principalement chez les enfants et les jeunes adultes et entraînent une morbidité et une mortalité importante. Elles ont, en outre, un potentiel épidémique qui impose une surveillance constante.

Tous les continents ne sont pas égaux devant cette pathologie. L'étude de l'épidémiologie mondiale différencie des zones épidémiques et des zones endémo-sporadiques. Déjà dans les années 60, Lapeyssonie avait décrit l'extraordinaire incidence des méningites à méningocoque dans la ceinture africaine.

Dans les pays industrialisés comme l'Europe ou l'Amérique du Nord, l'incidence des méningites à méningocoque est faible, mais l'apparition d'un nouveau cas suscite toujours une redoutable angoisse, souvent amplifiée par les médias, à cause du risque épidémique et des taux de létalité et de mortalité importants associés à cette maladie.

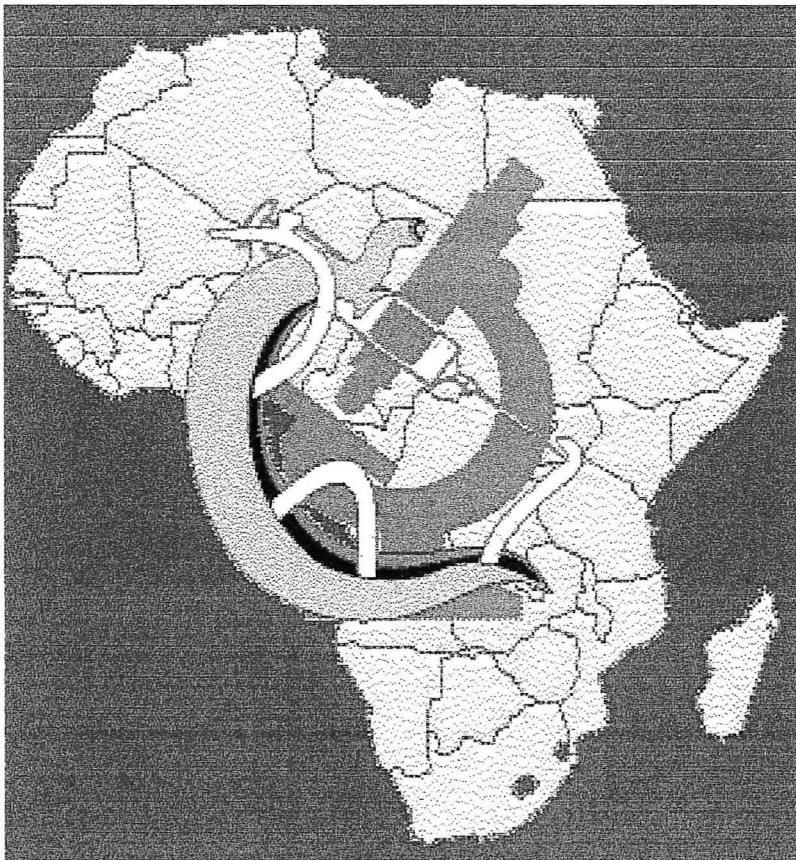
Parallèlement, dans la ceinture des méningites, en Afrique, des milliers d'enfants meurent au rythme cyclique des épidémies meurtrières. Encore en 1996, bien que des campagnes de vaccination soient lancées, on enregistrait presque 200 000 cas.

Les méningites à méningocoque se positionnent donc dans les infections bactériennes préoccupantes en terme de santé publique. On dirige les recherches actuelles vers la prévention de cette pathologie. L'espoir d'une meilleure maîtrise de l'incidence repose sur la synthèse de nouveaux vaccins, à la fois mythe et réalité. La recherche du vaccin universel, difficile à cause du nombre important de sérogroupes et de sous-types de *N. meningitidis*, est compliquée par la structure même de la capsule polysaccharidique du méningocoque. Un vaccin efficace contre quatre des sérogroupes les plus importants (A, C, Y et W135) est commercialisé depuis plusieurs années. Il présente trois inconvénients majeurs qui font tout l'intérêt des recherches actuelles. Il n'est pas efficace contre le séro groupe B principale cause de méningites à méningocoque dans les pays industrialisés. La durée de protection qu'il induit est trop courte pour lui permettre d'être inclus dans le programme de vaccination de routine des enfants africains. Enfin, il ne protège pas les très jeunes enfants contre le méningocoque C. Il s'avère que l'avancée des recherches permet de solutionner en partie ces difficultés, grâce à de nouvelles méthodes de synthèse.

A l'aube du 21ème siècle, le vaccin antiméningococcique idéal n'est plus un rêve utopique.

PREMIERE PARTIE

LA MENINGITE A
N. meningitidis



1. LA MENINGITE A NEISSERIA MENINGITIDIS

1.1. Définition

Etymologiquement, une méningite est une inflammation des méninges. Les méninges sont les trois membranes qui recouvrent la surface du cerveau et la moelle épinière. Elles font partie intégrante du système nerveux central. Les méningites sont donc des infections du système nerveux central. Le système nerveux central est protégé par le liquide céphalo-rachidien, dont la caractéristique principale est d'être stérile. La stérilité est obtenue grâce à la très faible perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Cependant, dans certaines conditions, certains micro-organismes vont pénétrer dans le liquide céphalo-rachidien. Le passage des germes dans celui-ci se traduit par des infections : méningite (infection des méninges), encéphalite (atteinte de l'encéphale), méningo-encéphalite (colonisation des deux réunis).

En réalité, très peu d'agents pathogènes sont responsables de méningite, car la barrière hémato-encéphalique est très peu perméable. Les quelques germes que nous pouvons retrouver dans le liquide céphalo-rachidien sont capables d'engendrer deux types de méningites : les méningites à liquide clair et les méningites purulentes.

Les méningites à liquide clair sont en général dues à des virus (herpès...). Le diagnostic se fera, après examen clinique (syndrome méningé et syndrome viral), à partir du liquide céphalo-rachidien du patient obtenu par ponction lombaire (hyperprotéinorachie, glycorachie normale, hyperlymphocytose).

Les méningites purulentes sont en général d'origine bactérienne. Les bactéries les plus importantes sont le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*), le méningocoque (*N. meningitidis*) et l'*Haemophilus influenzae*.

Tableau I : Incidence estimée des méningites pour 100 000 habitants. Réseau EPIBAC 1991-1996. (D'après 23 - Doit C.)

Années	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>N. meningitidis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
1991	0.82	0.79	1.05
1992	0.92	0.85	0.91
1993	0.48	0.71	0.89
1994	0.30	0.49	0.86
1995	0.15	0.49	0.94
1996	0.14	0.50	0.88

Les méningites à méningocoque font donc partie des méningites purulentes. Elles imposent un diagnostic rapide. Le traitement nécessite une antibiothérapie probabiliste, en attendant les résultats de l'antibiogramme.

Avant de nous plonger dans l'épidémiologie et la prophylaxie des méningites à méningocoque, il est nécessaire de faire quelques rappels non exhaustifs sur la bactérie et sa pathologie. Il paraît en effet judicieux d'étudier la structure de *N. meningitidis* puisqu'elle nous aidera à comprendre la vaccination. L'étude de la pathogénicité et du diagnostic clinique nous permettra de comprendre la chimioprophylaxie. Il est nécessaire de citer les facteurs de risque car leur connaissance pourrait permettre la vaccination des groupes à risque. Le diagnostic bactériologique est nécessaire au suivi du traitement et le typage au suivi épidémiologique.

1.2. Historique

La méningite est une pathologie à laquelle on s'intéresse depuis très longtemps.

En effet, des cas de méningite ont été décrits très tôt dans l'antiquité (Hippocrate, au IV^{ème} siècle avant JC, puis Galien au II^{ème} siècle après JC).

La méningite cérébro-spinale est aussi évoquée par différents médecins de la Renaissance, mais c'est seulement au cours du 19^{ème} siècle que des épidémies de méningite sont rapportées sur les différents continents (Genève 1804/1805, Russie 1812, France 1837...). C'est donc à cette époque que l'on commence à s'y intéresser de près, et même de très près

L'agent responsable est identifié par Anton Weichselbaum en 1887.

1.2.1. Anton Weichselbaum (1845-1920) : découverte de *N. meningitidis*

Anton Weichselbaum est un médecin autrichien, chercheur ayant à son actif plus d'une centaine de publications et de nombreux livres dont certains furent même traduits en anglais tellement ils eurent de succès, enseignant doué d'un sens pédagogique prodigieux.

Après des études au collège puis au lycée de Krems, sur le Danube, il étudia la médecine à Vienne, avec une formation plus particulièrement orientée vers la chirurgie militaire. Puis, il s'engagea dans l'armée comme médecin, dans laquelle il resta de 1869 à 1883. Il y apprit l'anatomopathologie avec Engels. En 1875, il fut muté à l'hôpital de Vienne. En 1885, on lui confia les chaires d'histopathologie et de bactériologie.

Il travailla sur de nombreux sujets divers et variés (arthrite déformante, pancréas, modification des testicules chez l'alcoolique chronique...), dont les pneumonies qui constituaient à l'époque un sujet de prédilection.

Il isola le pneumocoque et *Klebsiela pneumoniae*. Il manqua de peu la découverte du bacille de Koch.

Il isola pour la première fois, dans les méninges et les ventricules cérébraux de patients décédés de méningite un coque ayant l'aspect d'une 1/2 sphère, Gram négatif. C'était *N. meningitidis*.

1.2.2. Découverte de différents groupes de *N. meningitidis* et classification

Charles Dopter mit en évidence des souches morphologiquement identiques au méningocoque de Weichselbaum. Cependant, elles n'étaient pas agglutinées par le sérum qu'il avait préparé par injection au cheval, de cultures obtenues avec des bactéries isolées du liquide céphalo-rachidien de malades atteints de méningite. Il les appela « paraméningocoques α, β, γ . »

Une autre classification avait été proposée par les américains : méningocoques I, II, III, IV.

Pour éviter toute confusion, on décida alors d'une classification internationale : méningocoques A, B, C, D....

On isola dans les années suivantes, de nombreux autres sérogroupes. Aujourd'hui, il y en a 12 au total (le séro groupe D n'existe plus).

1.2.3. La sérothérapie

Le premier traitement utilisé a été la sérothérapie, introduite au début du siècle par Jochmann en Allemagne et Flexner aux Etats-Unis. Compte tenu de la diversité antigénique des méningocoques, il est rapidement apparu qu'il fallait utiliser un antisérum spécifique pour chaque séro groupe, ce qui rendait cette technique difficile à utiliser en pratique.

Il fallait donc identifier le germe avant d'injecter le sérum, ce que l'on ne pouvait concevoir devant la rapidité de l'évolution clinique de la maladie et sa finalité. On essaya tout de même d'élaborer un antisérum polyvalent qui n'eut pas l'efficacité escomptée.

On traitait donc le malade contre les trois souches les plus courantes : A, B, C, jusqu'au résultat bactériologique, à partir duquel on n'utilisait plus que le sérum efficace.

La voie utilisée était la voie intra-rachidienne. En effet, les voies sous-cutanée et intraveineuse se sont avérées d'une totale inefficacité. On prélevait donc une quantité de LCR équivalente à la quantité de sérum à injecter. A ce stade, il n'était pas rare d'assister à des réactions imprévisibles ou d'intolérance comme des hyperthermies, des douleurs abdominales violentes...

Cependant, la mortalité avait régressé de 100% à 30% des cas.

La sérothérapie fut supplantée en 1937, par l'arrivée des sulfamides. Leur utilisation permit de faire chuter la mortalité à 10%. Elles furent remplacées à leur tour, par les pénicillines et le chloramphénicol, suite à la résistance des méningocoques aux sulfamides. Depuis le début des années 80, des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline apparaissent. Cependant, la mortalité a considérablement diminué.

N. meningitidis, bactérie Gram négatif, a donc été mise en évidence par Anton Weichselbaum à la fin du XIX^{ème} siècle. Il est rapidement apparu utile de mettre au point une classification en différents sérogroupes dont nous verrons la nécessité en terme de prévention.

Avant cela, arrêtons-nous sur la physiopathologie de cette bactérie et les facteurs de risque qui lui sont associés afin de comprendre la gravité de cette pathologie en terme de santé publique. Nous rappellerons ensuite brièvement les principaux éléments du diagnostic clinique.

1.3. Caractéristiques bactériologiques de *N. meningitidis*

1.3.1. Taxonomie

N. meningitidis appartient au vaste ensemble hétérogène des cocci Gram négatif. Elle fait partie de la famille des *Neisseriaceae*. Le genre *Neisseria* comprend deux espèces pathogènes importantes occasionnant des maladies spécifiques, ceci uniquement chez l'homme : *N. meningitidis* (méningocoque) et *Neisseria gonorrhoeae* (gonocoque). Les gonococcies sont en très nette diminution dans les pays possédant une infrastructure sanitaire satisfaisante. Les méningococcies demeurent des maladies graves, provoquant une létalité importante dans tous les pays, surtout dans ceux à infrastructure sanitaire faible. Le genre *Neisseria* comprend aussi des organismes commensaux retrouvés essentiellement chez l'homme (à l'exception de *N. denitrificans* (cobaye), *N. canis* (chien et chat), *N. macacae* (singe rhésus)), comme *N. lactamica* ou *N. flava*.

Il existe 12 sérogroupes de méningocoque (le séro groupe D n'existe plus), subdivisés en sérotypes, sous types, immunotypes, électrotypes, ribotypes et immunospécificité. Les sérogroupes A, B, C, Y sont responsables de 90% des cas de méningite à méningocoque.

1.3.2. Morphologie

La culture de *N. meningitidis* sur milieu solide approprié montre des colonies à bord régulier de 1 à 2 mm de diamètre, en 18 à 24 heures, à 37°C. Ces colonies sont blanches plus ou moins muqueuses suivant les souches, pouvant s'agrandir dans les jours suivants.

N. meningitidis se présente, à l'examen microscopique, sous la forme d'un diplocoque Gram négatif, toujours immobile.

Les coques sont ovoïdes, de 0.8 à 1µm de diamètre, aux faces adjacentes aplaties. Ce micro-organisme est aérobic stricte et a une multiplication extra-cellulaire. Il est oxydase positif, catalase positif, nitrate réductase négatif mais réduisant les nitrites. Il fermente le glucose et le maltose.

1.3.3. Structure

1.3.3.1. Structure générale

Le méningocoque est constitué d'une épaisse capsule externe polysaccharidique dont la composition antigénique permet de déterminer 12 sérogroupes.

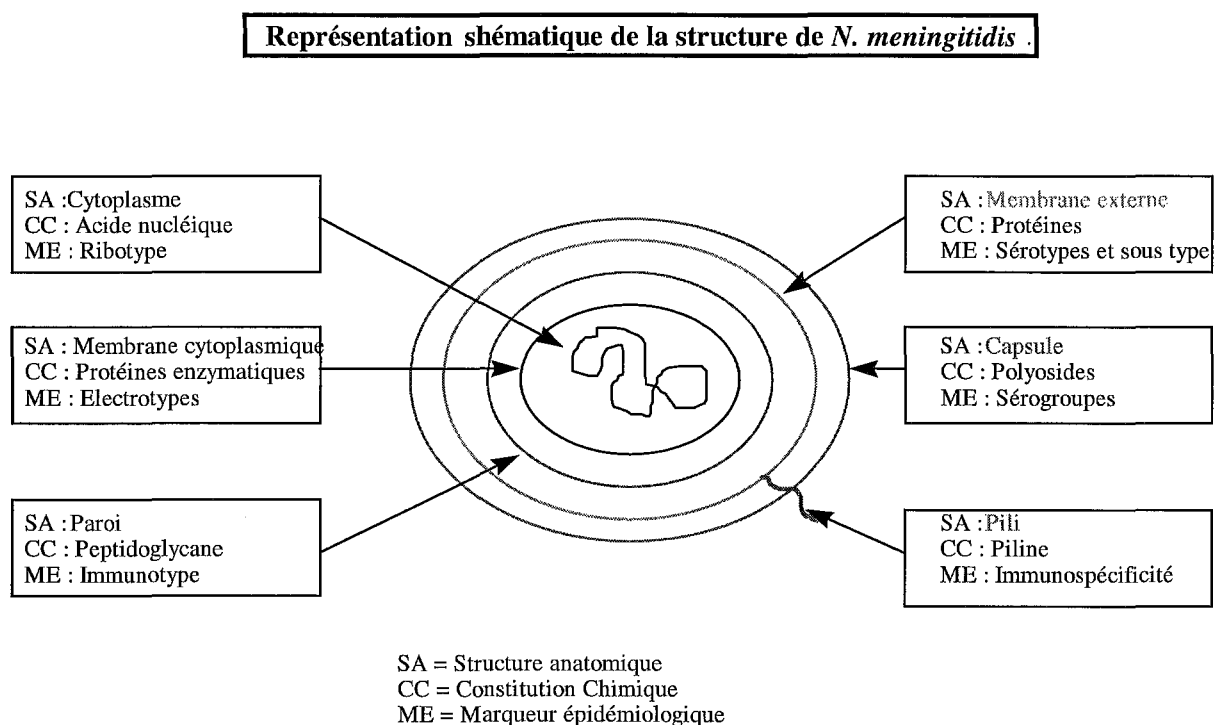
La capsule recouvre la membrane externe, constituée de protéines en assez grand nombre (20 sérotypes sont identifiés par les antigènes de classe 2 et 3 des protéines de la membrane externe, 10 subtypes sont identifiés par les antigènes de classe 1).

Puis, de l'extérieur vers l'intérieur, on découvre la paroi (constituée d'une fine couche de peptidoglycane, elle permet la détermination des immunotypes), l'espace périplasmique et la membrane cytoplasmique (les isoenzymes de la membrane cytoplasmique permet la détermination des électrotypes).

Il est aussi possible d'étudier les propriétés antigéniques des Ig A1 protéase et des pili.

Les marqueurs épidémiologiques les plus utilisés sont les sérogroupes, les sérotypes et les sous-types. Depuis 1985, ils sont associés dans une formule antigénique, véritable carte d'identité de la bactérie (31 - Frasch C.)

Figure 1 : Représentation schématique des structures antigéniques de *N. meningitidis*. Localisation des marqueurs épidémiologiques. (48 - INSERM)



1.3.3.2. Structure de la capsule

La capsule est constituée de polysaccharides.

La structure de base du polysaccharide capsulaire définit les sérogroupes.

Tableau II : structure des polysaccharides capsulaires. (d'après 50 - Keundjian A.)

Groupes	Résidu constitutif	Liaison	Références
A	2-acétamido-2-déoxy-D-mannose 6 phosphate	• (1-6) P-diester	Liu et al
B	Acide 5-N Acétyl neuramique	• (2-8)	Prost
C	Acide 5-N Acétyl 7 (8) O-Acétyl neuramique	• (2-9)	Bhattacharjee et al
Y	(• D 3(4) O-Acétyl Glucopyranosyl (1->4) Acide D-N Acetyl 7 O-Acetyl neuramique	• 2(ANAN) 6 glucose	Bhattacharjee et al
W135	(•D Galactopyranosyl (1->4) Acide β D) N acetyl neuramique	• 2(ANAN) 6 galactose	Bhattacharjee et al

Figure 2 : Structure du polysaccharide de *N. meningitidis* A (d'après 123 - Anonyme Pasteur)

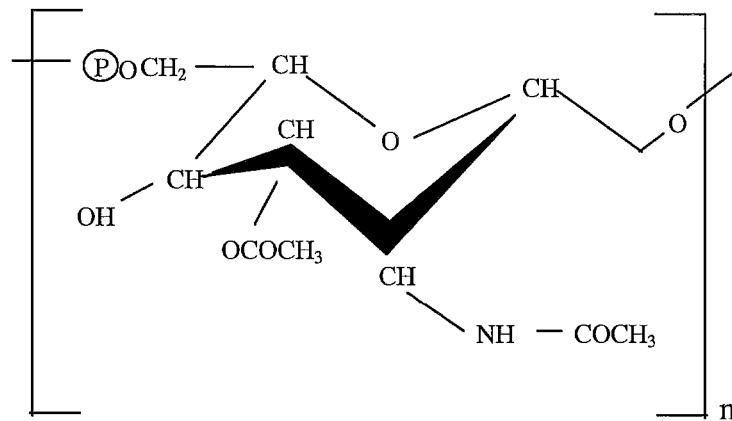


Figure 3 : Structure du polysaccharide de *N. meningitidis* C (d'après 123-Pasteur Mérieux)

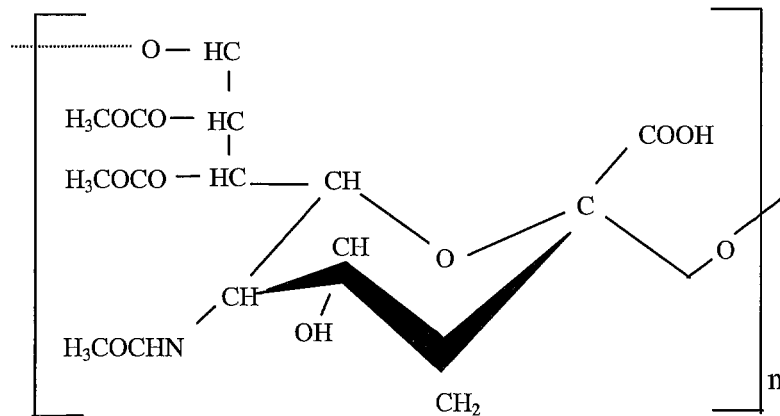
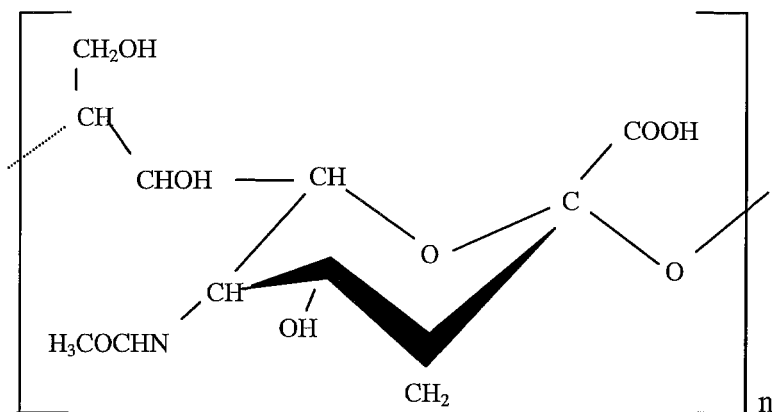


Figure 4 : Structure du polysaccharide de *N. meningitidis* B (d'après 89-Pon R.)



Remarque : lors d'une infection méningococcique, l'organisme synthétise des anticorps contre les antigènes de la capsule polysaccharidique. Les structures capsulaires différentes selon le sérotype sont un frein à la synthèse des vaccins antiméningococciques. Le polysaccharide B est peu immunogène et sa structure est identique à certaines protéines du soi, entraînant un risque de réaction auto-immune.

1.3.3.3. Structure de la membrane externe

La membrane externe est constituée de lipides et de protéines.

Elle définit les sérotypes. Elle comporte 5 protéines majeures, appartenant à des classes structurales différentes.

Tableau III : Caractéristiques des protéines majeures de membrane externe de *N. meningitidis* (D'après 28 - Etienne J. et al.)

Classe	Poids moléculaire	Propriétés
1	44-47000	Protéine de surface. Absente de quelques souches
2	40-42000	Protéine de surface. Fonction porine. Quantitativement prédominante
3	38-39000	Mêmes propriétés que classe 2
4	33-34000	Protéine de surface. Existe chez toutes les souches
5	26-30000	Protéine de surface. Plusieurs protéines de classe 5 peuvent exister simultanément sur une seule souche.

Remarque : les protéines de la membrane externe sont antigéniques. Elles sont à l'étude dans la composition d'un vaccin contre le méningocoque B.

Un tableau peut résumer toutes les données importantes qui ont été avancées.

Tableau IV : Structures immunochimiquement définies de *N. meningitidis*. Applications pratiques. (d'après 32 - Freney J. et al.)

Structure	Biochimie	Commentaires
Pili	<u>Piline</u> assemblage de sous unité protéique	Variabilité (marqueurs épidémiologiques) Classe I, Classe IIa . Rôle dans la virulence
Capsule	<u>Polysaccharide</u>	Sérogroupe : A, B, C, X, Y, Z, 29 ^E W135, H, I, K et L. A, B, C et Y sont responsables de plus de 90% des infections. <u>Vaccins</u> : A et C (en France) Y et W135 sont également possibles
Membrane Externe	<u>Protéine de Membrane Externe (PME)</u> Classe 1 Classe 2 (ou 3 pour le sérogroupe A)	Sous-type : P1.1,2 ;P1.15 ;P1.7,16 ;P1.6 ;P1.15,16 NT : non typable. Vaccin en cours d'étude. Fonction de porine. <u>Sérotipe</u> : 1, 2a, 2b, 4, 14, 15, 16 (sérogroupe B) ; 2a (sérogroupe C) ;4 (sérogroupe A) ; NST ; non sous-typable.

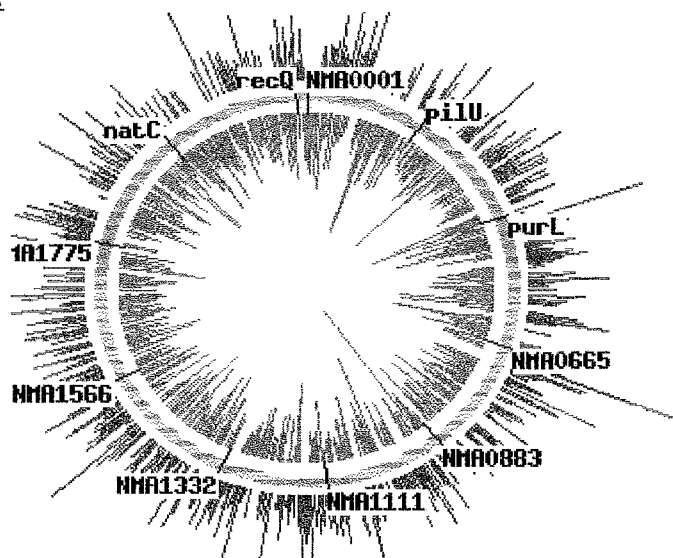
	Classe 4	NST ; non sous-typable. Seraient invariables et n'induiraient pas d'anticorps bactéricides.
	Classe 5	Variable ; 5a, 5b, 5c, 5d, 5e Rôle marqueur
	Classe 6	Dans le cas du séro groupe A (rôle marqueur)
	Protéine H8	Seulement dans certaines espèces. Induit la fonction d'anticorps spécifiques
Complexe membranaire	Lipo-polysaccharide	<u>Immuntypes</u> L1-L8 parmi les sérogroupes B et C L9-L11 séro groupe A
Membrane Interne	Isoenzymes	<u>Electrotypes (ET)</u> Exemple: Complexe ET 5, ET 37 (Caugant) Parmi le séro groupe A : sous-groupes III-1, IV-1...
Chromosome	Digestion Enzymatique Hybridation	

1.3.4. Récente découverte des génomes de *N. meningitidis* A et B

1.3.4.1. Génome de *N. meningitidis* A

La collaboration entre les chercheurs du « The welcome trust genome campus » situé à Cambridge au Royaume-Uni et ceux de « Max Planck institut für molecular genetik » de Berlin, aidé par le « Welcome trust centre for the Epidemiology of infectious Disease » d'Oxford, a permis de déterminer la séquence complète du génome de *N. meningitidis* A, souche Z2491 (80 - Parkhill J. et al.)

Figure 5 : Représentation circulaire du génome de *N. meningitidis* A (d'après site Internet du laboratoire Pasteur).



Le génome est composé de 2 184 406 paires de bases, est riche en guanine et cytosine (G+C = 51.8%), et contient 2 121 séquences de codage. Il est caractérisé par la présence de plusieurs centaines d'éléments répétitifs, composés de séquences répétitives courtes et d'insertions de séquences ou de duplications de gènes de plus de 1 kilobase. Ces séquences répétitives sembleraient être impliquées dans la fluidité du génome et dans les variations antigéniques de *N. meningitidis*.

Tableau V : Nombre de séquences répétitives par type dans *N. meningitidis* A, Z2491 (d'après 80- J. Parkhill)

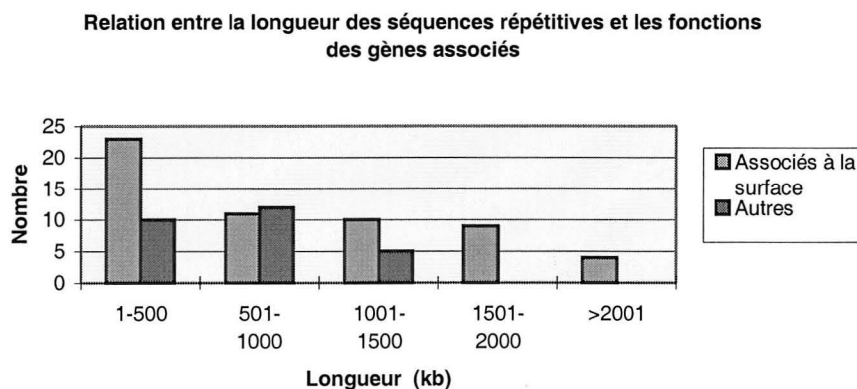
Type	Size (pb)	Frequency
DNA uptake sequence : gccgtctgaa	10	1892
RS	24-161	681
dRS3 : attcccnnnnnnngggaat	20	772
Correia (full)	150-159	173
Correia (internal deletion)	104	84
Correia (partial)	37-145	29
ATR	183	19
REP 2	59-154	26
REP 3	60	13
REP 4	26	20
REP 5	20	9
IS1016	256-740	14 (including partial)
IS1106	263-1219	22 (including partial)
IS1655	1074-1257	7 (including partial)
Prophage	2330-38964	5

pb : paire de base

Les séquences répétitives les plus courtes sont associées, directement ou indirectement, aux gènes en rapport avec les fonctions de la surface de la cellule. Les séquences répétitives les plus longues sont exclusivement associées à de tels gènes.

La production de ces gènes est une cible potentielle pour le système immunitaire et la variation de ces protéines permettrait à la bactérie de se soustraire à la réponse immune.

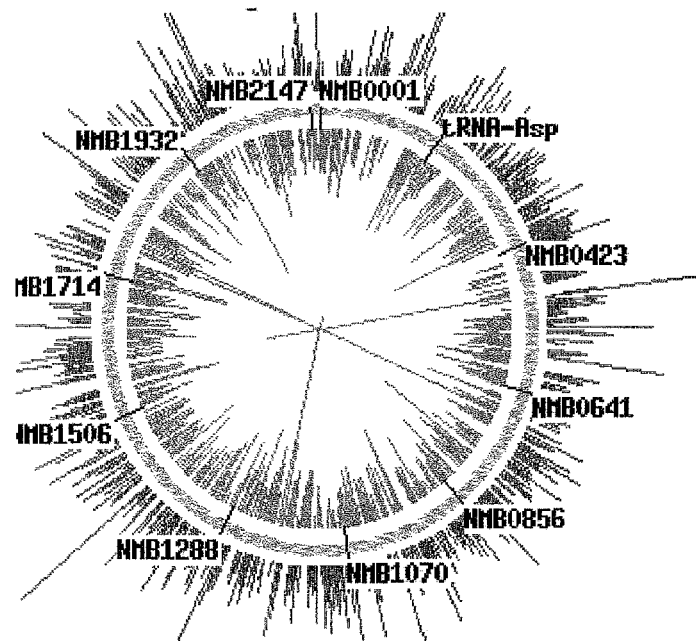
Figure 6 : Graphe montrant la relation entre la longueur des séquences répétitives et la fonction des gènes (d'après 80- J. Parkhill)



1.3.4.2. Génome de *N. meningitidis B*

Les chercheurs américains, anglais et italiens se sont réunis afin de publier le génome complet de *Neisseria meningitidis B*, souche MC58. Il est constitué de 2 272 351 paires de bases, contient 2158 séquences de codage dont 1158 sont assignés à un rôle biologique. Le taux G+C est de 51.5% (106 - Tettelin H. et al.)

Figure 7 : Représentation circulaire du génome de *N. meningitidis B* (d'après site Internet du laboratoire Pasteur).



La découverte du génome de *Neisseria meningitidis B* a permis d'identifier de nouvelles protéines de surface conservées, accessibles aux anticorps. Les 7 nouvelles protéines hautement conservées à la surface du méningocoque B sont des candidats prometteurs dans l'élaboration d'un vaccin (ces protéines sont conservées chez les 22 souches de méningocoque B testées et chez les méningocoques A et C). Elles incluent 4 lipoprotéines et 2 protéines de la membrane externe, accessibles aux anticorps et induisant une réponse immune bactéricide. Par exemple, l'importance de l'activité enzymatique de la protéine GNA 33 (genome-derived *Neisseria* antigens) dans le métabolisme du peptidoglycane, pourrait expliquer la conservation de son gène. Cependant, puisque ces nouvelles protéines sont moins abondantes que celles de la membrane externe, elles pourraient être moins immunogènes pendant l'infection et ainsi sujettes à une pression de sélection du système immunitaire de l'hôte. Ceci dit, ces données confirment que ces nouvelles protéines sont capables d'induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du méningocoque B. La découverte du génome de *N. meningitidis B* laisse donc entrevoir de nouvelles perspectives vaccinales (72 - Nassif X. et al.) et (87 - Pizza M. et al.).

1.4. Pathogénicité de *N. meningitidis*

Les facteurs de virulence, la physiopathologie et la réponse immunitaire des infections méningococciques sont partiellement connus. L'infection à méningocoque est plus fréquente dans certaines populations dite à *risque*, par l'intermédiaire de certains facteurs environnementaux.

1.4.1. Rôle des facteurs de virulence du méningocoque

Le rôle antiphagocytaire de la capsule est essentiel à la virulence mais il ne peut pas être considéré comme le seul responsable de la morbidité et de la mortalité associées à la bactérie. Sept facteurs de virulence sont à ce jour identifiés.

Les Ig A1 protéases sont des protéines de la membrane externe. Elles sont capables de cliver les Ig A1. En stimulant la dégradation des membranes des lysosomes, elles favorisent la survie du méningocoque dans les cellules épithéliales et ainsi la colonisation.

Les pili (structures filamenteuses constituées de la répétition d'une sous unité protéique appelée piline) traversent la capsule polysaccharidique. Ils se lient à un récepteur sur les cellules du nasopharynx : CD 46. Ils favorisent ainsi l'attachement du méningocoque aux cellules muqueuses (rôle dans l'adhérence).

Les protéines de classe 5, Opa et Opc vont établir d'autres contacts avec la cellule hôte. Opa se lie au récepteur CD 66. Cette liaison induit la phagocytose et la production de cytokines. Opc est une invasine. La liaison à son récepteur stimule la translocation. La bactérie est transportée dans une vacuole de phagocytose, à travers les cellules épithéliales, du rhinopharynx jusque dans la circulation sanguine. Opc est un facteur important mais non exclusif de la translocation.

Grâce à sa capsule polysaccharidique le méningocoque résiste dans la circulation sanguine aux facteurs non spécifiques de défense (phagocytose des polynucléaires neutrophiles, complément, cellules de Kupffer, macrophages). Cette capsule est plus ou moins développée selon les souches. Elle est immunogène, c'est-à-dire que les anticorps dirigés contre cette capsule sont protecteurs (le sérotype B est peu immunogène).

Le méningocoque possède un système de captation du fer grâce à des protéines de liaison avec le fer de l'hôte. Ce mécanisme lui permet de se multiplier et de résister dans la circulation sanguine.

Le lipopolysaccharide augmente la perméabilité des monocouches de cellules épithéliales.

La présence de récepteurs spécifiques pour *N. meningitidis* est supposée par certains auteurs. En effet, pour envahir le liquide céphalo-rachidien, la bactérie doit passer la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière est une des plus imperméables de l'organisme. Elle est constituée de 3 structures : l'endothélium des capillaires cérébraux, l'endothélium des capillaires méningés et les plexus choroïdes. Les deux derniers cités composent la barrière hémato-méningée.

L'endothélium des capillaires cérébraux est formé de jonctions serrées entre les cellules qui empêchent le passage de toutes substances. Il est caractérisé par une faible activité de transcytose car il y a peu de vésicules de pinocytose.

Donc, seules peuvent passer cette barrière les molécules lipophiles ou les molécules possédant un système de transport spécifique.

L'endothélium méningé et les plexus choroïdes sont des voies de passage possibles de la bactérie. Aucun argument ne permet de trancher entre ces deux voies.

Dans tous les cas, cela suppose des récepteurs spécifiques pour *N. meningitidis* à la surface de ces voies, comme le souligne le faible nombre d'agents bactériens capables de donner une méningite.

Grâce à ces différents facteurs de virulence, *N. meningitidis* peut coloniser le rhinopharynx et disséminer dans l'organisme. Différentes étapes sont nécessaires avant que le diagnostic clinique ne soit possible.

1.4.2. Physiopathologie

Au moins quatre conditions doivent être rassemblées pour permettre l'apparition des premiers signes cliniques : exposition à une souche pathogène, colonisation de la muqueuse du rhinopharynx, passage à travers la muqueuse et survie du méningocoque dans la circulation sanguine (13 - Canton P. et al.).

1.4.2.1.Habitat

N. meningitidis est un parasite obligatoire des muqueuses du rhinopharynx de l'homme.

C'est un germe exclusivement humain. Il ne survit pas dans l'environnement car il est sensible aux variations de températures, de pH, à la dessiccation...

1.4.2.2.Transmission

Le mode de transmission de *N. meningitidis* est interhumain, par la salive, le baiser, les gouttelettes de Pflügge, la parole, la toux, les sécrétions nasales, les éternuements... . Les conditions climatiques comme la température et l'humidité influenceraient la survie du méningocoque dans ces gouttelettes aéroportées et expliqueraient l'ampleur de certaines épidémies. (109 - Van Deuren M. et al.).

La contamination exige donc un contact direct avec les malades atteints de méningite à méningocoque ou avec les porteurs sains. Le méningocoque colonise de nombreux individus au moins une fois au cours de leur vie.

Rarement, mais de façon non exceptionnelle, la transmission peut se faire par voie oro-génitale.

Dans le cas général, la porte d'entrée est le rhinopharynx que *N. meningitidis* commence par coloniser. La bactérie crée des lésions au niveau de l'épithélium puis adhère aux cellules épithéliales. Elle passe dans la circulation sanguine puis franchit la barrière hémato-encéphalique pour se développer dans le liquide céphalo-rachidien : c'est la phase de dissémination.

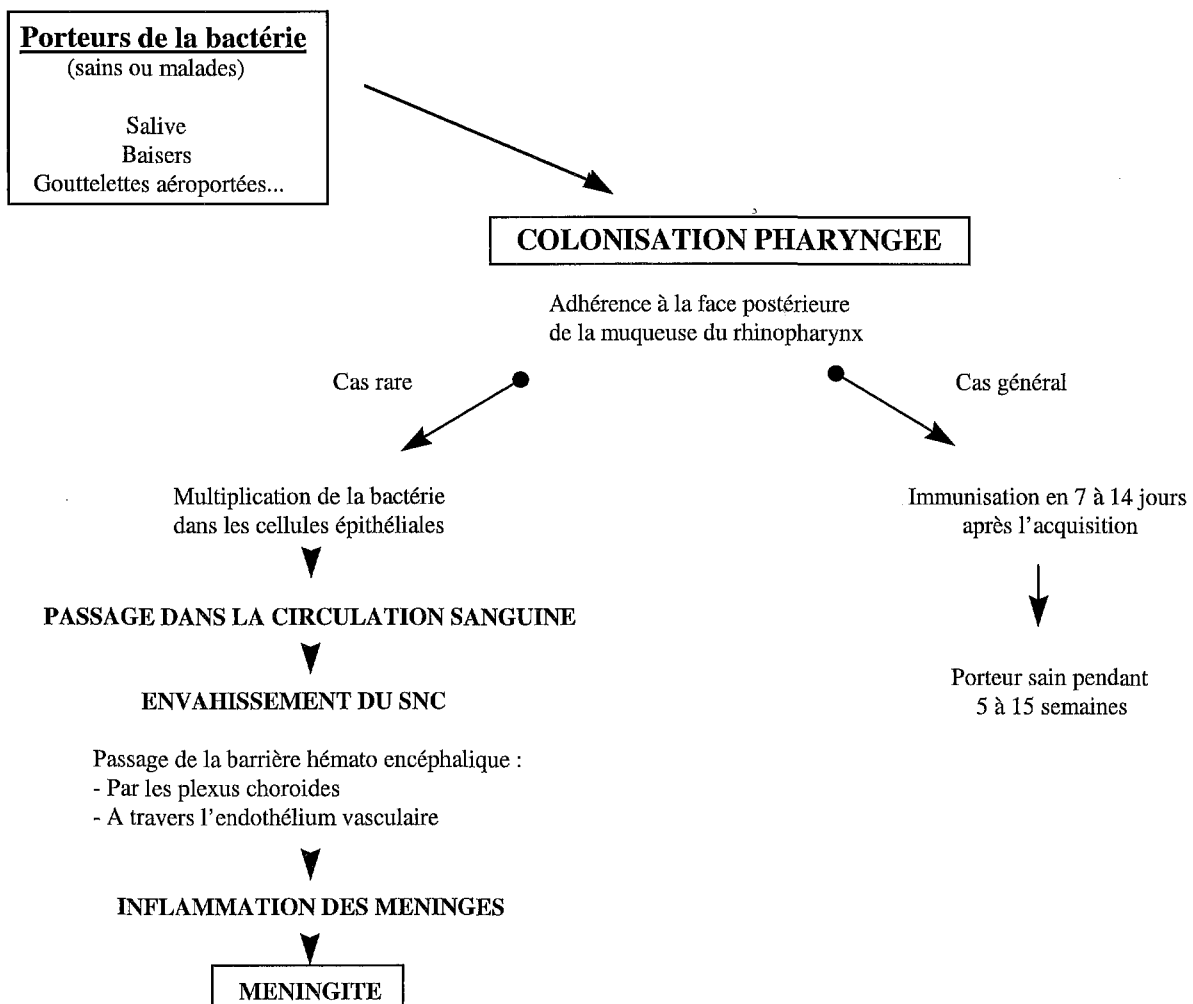
1.4.2.3. Dissémination

La dissémination est le passage de *N. meningitidis* dans la circulation sanguine d'abord et dans le liquide céphalo-rachidien ensuite. La dissémination du méningocoque dans l'organisme se heurte au système immunitaire de l'hôte.

L'issue normale de la colonisation méningococcique est un portage rhinopharyngé ne débouchant pas sur la maladie, avec la possibilité d'aboutir à un état de porteur sain (symbiose entre l'hôte et la bactérie). Le patient s'immunise en 7 à 14 jours après l'acquisition du méningocoque, par synthèse d'anticorps, et est porteur sain pendant 5 à 15 semaines. La durée et le taux de portage sont variables. Le portage est relativement fréquent chez les jeunes adultes en bonne santé (5 à 15%), le chiffre correspondant dans les populations adultes étant d'environ 1%. Il peut atteindre 5 à 20% de la population en Europe de l'ouest et en Amérique du Nord.

Dans un petit nombre de cas, à cause de facteurs de risque mal connus, *N. meningitidis* traverse le rhinopharynx pour envahir la circulation sanguine. Dans cette phase de dissémination, une septicémie, avec ou sans choc, se développe. De nouveau, le méningocoque peut coloniser l'endothélium des vaisseaux cérébraux. La bactérie traverse la barrière hémato-méningée et ensemence les méninges avec les manifestations cliniques de la méningite.

Figure 8 : schéma synthétique de la physiopathologie du méningocoque



- Le temps d'incubation est en général de 3 à 4 jours.
- Si la durée de portage est supérieure à 7 jours, le taux d'anticorps est suffisant pour assurer une protection contre la bactérie.
- Les souches peu virulentes confèrent une immunité contre les souches les plus virulentes grâce à une immunisation croisée.

Une fois dans le liquide céphalo-rachidien, la bactérie peut se multiplier facilement. En effet, le liquide céphalo-rachidien a un faible pouvoir bactéricide : le complément y est quasiment absent et la concentration en immunoglobulines est basse.

Le méningocoque relargue des endotoxines, par lyse bactérienne, grâce à de puissants systèmes autocatalytiques.

L'organisme se défend : il produit localement des cytokines, dont les principales sont TNF α (Tumor Necrosis Factor), IL1 (Interleukine), IL6, responsables de l'inflammation méningée. Elles ont pour conséquence l'afflux de polynucléaires neutrophiles dans le liquide céphalo-rachidien. Cette étape nécessite une adhésion étroite entre les neutrophiles et les cellules endothéliales (grâce à TNF α , IL-1 et le lipopolysaccharide).

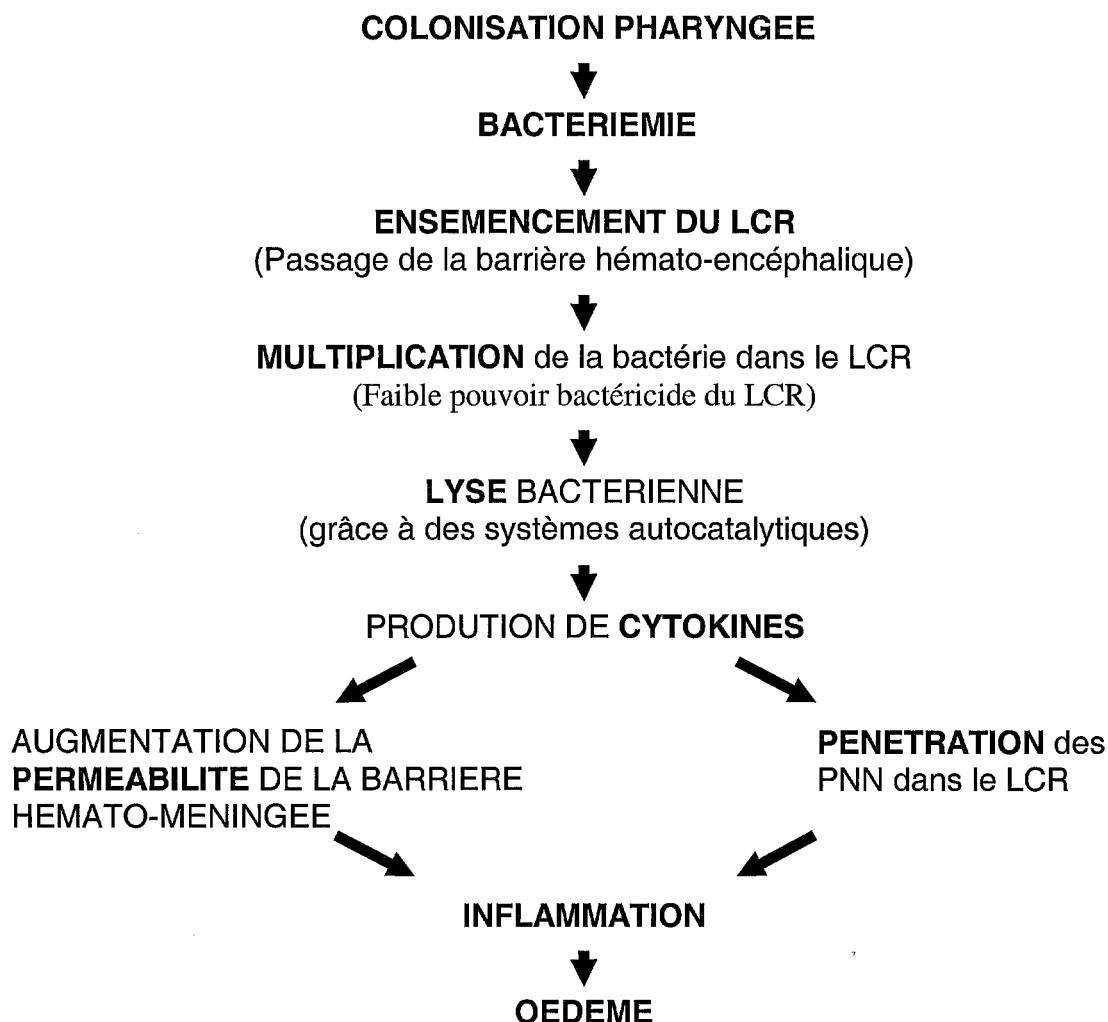
Des molécules, appartenant à la même famille que les immunoglobulines, des intégrines et des sélectines sont impliquées dans ce processus. Le rôle des sélectines est de permettre une adhésion lâche des polynucléaires et des cellules endothéliales. Les intégrines renforcent l'adhésion des polynucléaires à l'endothélium.

La deuxième grande conséquence de la production de cytokines est l'altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (relâchement des jonctions serrées des capillaires cérébraux). Le passage des polynucléaires neutrophiles amplifie cette altération. Ceci a été démontré par une étude ultrastructurale de capillaires isolés du cerveau de rats chez lesquels une méningite a été induite. L'étude compare le niveau d'altération de la barrière hémato-encéphalique, selon que le rat est neutropénique ou non. (91 - *Quagliariello V.J. et al.*) L'afflux de polynucléaires et l'altération de la barrière hémato-encéphalique seraient responsables de la symptomatologie : oedème cérébral (par augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée et diminution de la résorption du liquide céphalo-rachidien), hypertension intracrânienne, thrombose des vaisseaux méningés aboutissant à l'anoxie cérébrale.

Les endotoxines sont aussi responsables du choc et la sévérité du choc dépend du taux d'endotoxines.

En quelques heures, il peut se développer un purpura fulminans, sans aucun autre signe de méningite. Cette condition est caractérisée par une forte concentration en endotoxines et en cytokines dans le plasma.

Figure 9 : schéma de la physiopathologie de *N. meningitidis*. (d'après 48 - INSERM et al.)



1.4.3. Réponse immunitaire

Chez les sujets porteurs sains, 92% développent des anticorps contre la souche portée et 80% contre au moins une autre souche virulente par immunisation croisée. Ces anticorps atteignent un taux assurant une protection environ 7 à 14 jours après l'acquisition de la souche (maximum un mois).

Si l'immunité humorale joue un rôle essentiel dans la résistance aux méningococcies, le rôle correspondant de l'immunité dépendante des cellules T reste encore mal défini. On n'a pas encore établi de façon claire quels sont les facteurs sérologiques qui conditionnent la protection, encore que la sensibilité à une maladie généralisée soit liée à une absence d'anticorps antibactériens décelables. Le transfert passif d'anticorps maternels protège les nourrissons contre les infections méningococciques au cours des premiers mois de leur existence, alors que des taux d'incidence élevés s'observent dans la tranche d'âge 6-24 mois. L'augmentation progressive de la proportion d'enfants porteurs d'anticorps antibactériens dans la tranche d'âge 2-12 ans coïncide avec un recul de l'incidence des méningococcies.

Toutefois, la persistance de cette protection peut dépendre pour une part de la présence d'antigènes donnant lieu à des réactions croisées et de la colonisation rhinopharyngée occasionnelle par des souches de méningocoques (le portage fréquent de *N. lactamica*, souche très rarement pathogène, peut être une source d'immunisation naturelle. Le polysaccharide capsulaire d'*Escherichia. coli* est immunologiquement similaire au méningocoque B).

La protection est généralement spécifique de groupe et, dans le cas des sérogroupes A, C, Y, W135, elle se révèle être largement due aux anticorps antipolyosidiques. Selon certains auteurs, des concentrations d'anticorps anti-C et anti-A de l'ordre de 1 à 2 µg/ml seraient protectrices. En revanche, on observe rarement des titres élevés d'anticorps dirigés contre le polyoside du groupe B. On attribue ce phénomène à une analogie entre le polyoside du groupe B et les antigènes du système nerveux central. (126 - Anonyme).

N. meningitidis est donc un pathogène strictement humain, dotée de différents facteurs de virulence. La contamination se fait dans la plupart des cas par les voies aériennes supérieures, par l'intermédiaire de la salive. Selon les patients la maladie peut ou non se déclarer. On peut dès lors se demander quels contextes environnementaux favorisent les infections méningococciques et pourquoi certaines populations sont plus touchées que d'autres. Bien que de nombreuses recherches soient en cours, il apparaît déjà qu'il existe des « facteurs de risque », encore bien mal connus.

1.5. Facteurs de risque

Les cas sporadiques ou même les épidémies sont favorisés par de multiples facteurs, relatifs au micro-organisme, à l'hôte ou à l'environnement.

1.5.1. Relatifs au micro-organisme

La virulence des souches : il apparaît que le risque d'épidémie de méningite à méningocoque diffère selon le sérotype. Les épidémies les plus importantes sont associées au sérotype A, mais les sérotypes B et C peuvent aussi être responsables d'épidémies, toutefois plus rares.

Certaines bactéries ont une capsule structurellement et immunologiquement identique à celle des méningocoques. C'est le cas pour *Bacillus pumilus* et le méningocoque A, *Escherichia coli* K1 et le méningocoque B. Ces bactéries contribuent à la défense de l'hôte contre les méningocoques virulents, par synthèse d'anticorps et par réaction croisées.

1.5.2. Relatifs à l'hôte

1.5.2.1. Présence de porteurs sains

Le portage rhinopharyngé permet à la bactérie de persister dans la population.

Le taux de portage varie selon l'âge et la présence de cas déclarés. S'il est faible chez les moins de 4 ans (<3%), il peut augmenter jusqu'à 37% chez les 15-24 ans et diminue ensuite avec l'âge.

Tableau VI : taux de portage dans diverses collectivités, avec et sans cas déclarés.

	Sans cas déclaré	Après un cas déclaré
Foyers	2 à 18 %	10 à 50 %
Ecole	23 %	23 %
Classe	23 %	40 %
Caserne	0 à 33 % (A l'arrivée)	80 % (Après 5 semaines)

Le risque de méningite à méningocoque est très important dans les collectivités à cause du mode de transmission et il augmente fortement si un cas est déclaré. Il est particulièrement élevé dans les casernes, chez les jeunes recrues.

1.5.2.2. Déficit de l'immunité humorale

L'immunité humorale est un facteur essentiel de prévention des méningites à méningocoque car la protection contre le méningocoque est essentiellement humorale.

Les IgA sécrétoires inhibent l'adhésion bactérienne au niveau des cellules épithéliales.

Les IgA circulantes masquent les sites antigéniques.

Les IgM, IgG ont une activité bactéricide, en collaboration avec le complément.

Donc, il existe des circonstances qui fragilisent le patient et permettent plus facilement la dissémination du méningocoque : les déficits en C6, C8 du complément, les hypogammaglobulinémies, la splénectomie, l'immunodéficience (il n'a jamais été démontré que le SIDA entraînait une augmentation du nombre de cas de méningites à méningocoque), la drépanocytose, le lupus érythémateux, les traitements immunosuppresseurs...

1.5.2.3. Les co-infections

Elles agissent à deux niveaux, en fragilisant le patient et en favorisant la dissémination de la bactérie.

L'hypothèse que les co-infections prédisposent aux méningites à méningocoque a été vérifiée par une étude menée en Europe, en 1997. Elle démontre clairement que l'incidence des méningites à méningocoque augmente lors des épidémies de grippe. (107 - *Tikhomirov E. et al.*). Les infections des voies respiratoires favorisent la transmission du méningocoque par

l'intermédiaire de la toux et des éternuements et altèrent l'intégrité de la muqueuse du rhinopharynx.

Elles fragilisent le terrain immunitaire et permettraient donc un passage plus aisé de l'état de porteur à celui de malade (109 - Van Deuren M. et al.).

1.5.2.4.L'âge

Les méningites à méningocoque sont des infections qui affectent principalement les enfants et les jeunes adultes.

Il y a de rares cas de méningites chez l'adulte de plus de 35 ans, que ce soit dans les zones endémiques ou non endémiques. En effet, les adultes ont été en contact avec au moins un méningocoque au cours de leur vie et ont ainsi fabriqué des anticorps protecteurs contre la bactérie. L'infection de l'adulte résulte souvent de déficits immunitaires congénitaux ou acquis. Les enfants de moins de 6 mois sont protégés par les anticorps maternels.

Le risque d'infection est très important entre 1 et 3 ans, à cause du faible taux d'anticorps, de même que chez la personne âgée (déficience du système immunitaire). Plus tard, à partir de 6 ans, ils acquièrent spontanément un certain degré d'immunité protectrice (immunisation contre les souches de portage ou immunisation croisée par acquisition de *Neisseria* commensales ?). L'adolescence est une classe d'âge très exposée, peut être du fait d'une baisse d'immunité spécifique et sans doute également, comme l'indiquent certaines observations, de facteurs d'exposition plus importantes (rencontres sportives et rassemblements festifs multipliant les risques de contagie).

Tableau VII : distribution en fonction de l'âge des méningites à méningocoque (d'après Pasteur Mérieux)

AGE	POURCENTAGE (%)
< 1 an	15
1 à 4 ans	25
5 à 14 ans	23
15 à 24 ans	22
> 24 ans	15

1.5.2.5.Le tabac

Selon une étude récente, les fumeurs actifs et passifs qui sont exposés à *N. meningitidis* affichent une plus grande sensibilité à la maladie. Ceci serait dû à l'altération de l'intégrité de la muqueuse du rhinopharynx (109 - Van Deuren M. et al.). Le tabagisme, même passif, augmenterait le portage rhinopharyngé de *N. meningitidis* et la densité de la colonisation qui est un important facteur de risque dans le développement de la maladie (27 - El Ahmer O.R. et al.). Donc, l'entassement allié au taux élevé de tabagisme dans un bar pourrait expliquer l'association de la maladie avec le fait de fréquenter un bar. (46 - Imrey P.B. et al.).

1.5.2.6. Identification d'un gène prédisposant au choc septique méningococcique : PAI-I

On a identifié un gène prédisposant au choc septique et au décès lors d'une infection méningococcique (116 - Westendorp R. *et al.*). La septicémie méningococcique est associée à une augmentation du taux du facteur de coagulation **PAI-I** (Plasminogène-activator-inhibitor 1).

Un polymorphisme dans la région régulatrice du gène de PAI-I, influe sur le taux de PAI-I dans le sang. Le risque de décès par choc septique est multiplié par 2, si le génotype est **4G/4G**, par rapport aux génotype 4G/5G ou 5G/5G.

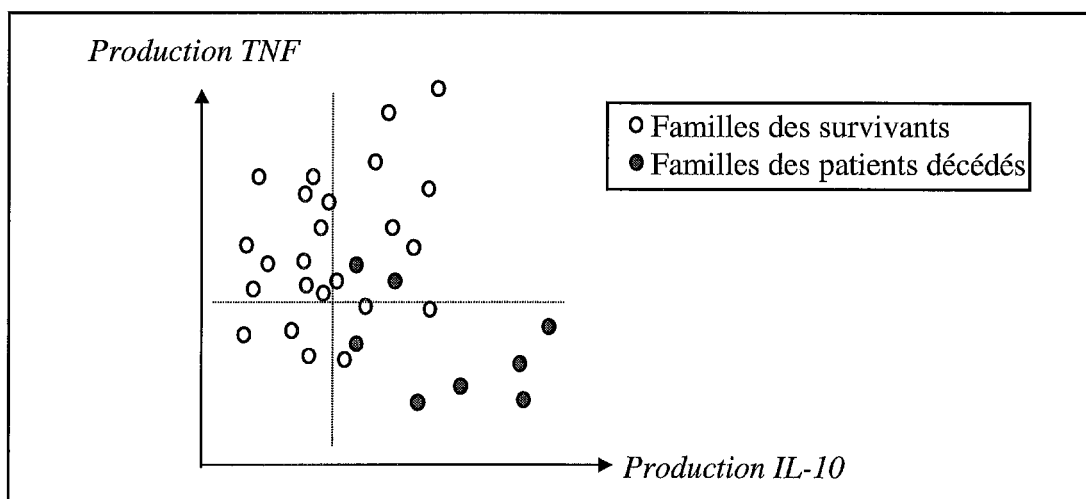
La variation du gène PAI-I n'intervient pas dans la probabilité d'acquérir une infection méningococcique mais influence le développement d'un choc septique.

Les chercheurs estiment que l'identification d'une caractéristique associée au risque d'issue fatale chez les enfants contractant une infection méningococcique pourrait permettre de développer des traitements ciblés.

1.5.2.7. Influence génétique des cytokines sur l'apparition d'un purpura fulminans

Certains auteurs (117 - Westendorp R. *et al.*) ont évalué l'influence génétique de la production des cytokines sur l'issue des méningites. Les études ont mis en évidence que les patients ayant une production de TNF (Tumor Necrosis Factor) faible ont un risque dix fois plus important de développer un purpura fulminans que la population de base. De même les patients qui ont une production de IL-10 (Inter Leukine 10) élevée ont un risque vingt fois plus important.

Figure 10 : Influence de la production de TNF et IL10 sur l'apparition d'un purpura fulminans. (d'après Westendorp)



1.5.2.8. Déficit en Mannose-Binding Lectin et susceptibilité aux infections méningococciques

D'après des études récentes (6 - *Bax W. et al.*) et (42 - *Hibberd ML et al.*), il existerait une relation entre le taux de MBL (Mannose-Binding Lectin) et la susceptibilité aux infections méningococciques. Cette hypothèse a été envisagée suite à l'hospitalisation d'un jeune adulte de 18 ans pour méningite à méningocoque. On note dans ses antécédents familiaux que sa mère et son grand-père avaient aussi été hospitalisés pour la même raison. Les capacités immunologiques sont intacts, mais le taux de MBL est bas pour ses trois personnes. L'hypothèse est donc en partie vérifiée. Il reste à savoir s'il faut prévenir les patients ayant un faible taux de MBL des risques encourus ou s'il faut les vacciner contre les méningites à méningocoque. La connaissance du taux de MBL permettrait un traitement plus rapide, dès les premiers signes cliniques.

1.5.2.9. Autres facteurs

Les relations sexuelles représentent un facteur de risque car ces personnes sont exposées aux sécrétions oropharyngées (flirts, rapports...)

La fatigue, le stress seraient des conditions permettant la dissémination du germe.

1.5.3. Relatifs à l'environnement

1.5.3.1. Facteurs climatiques

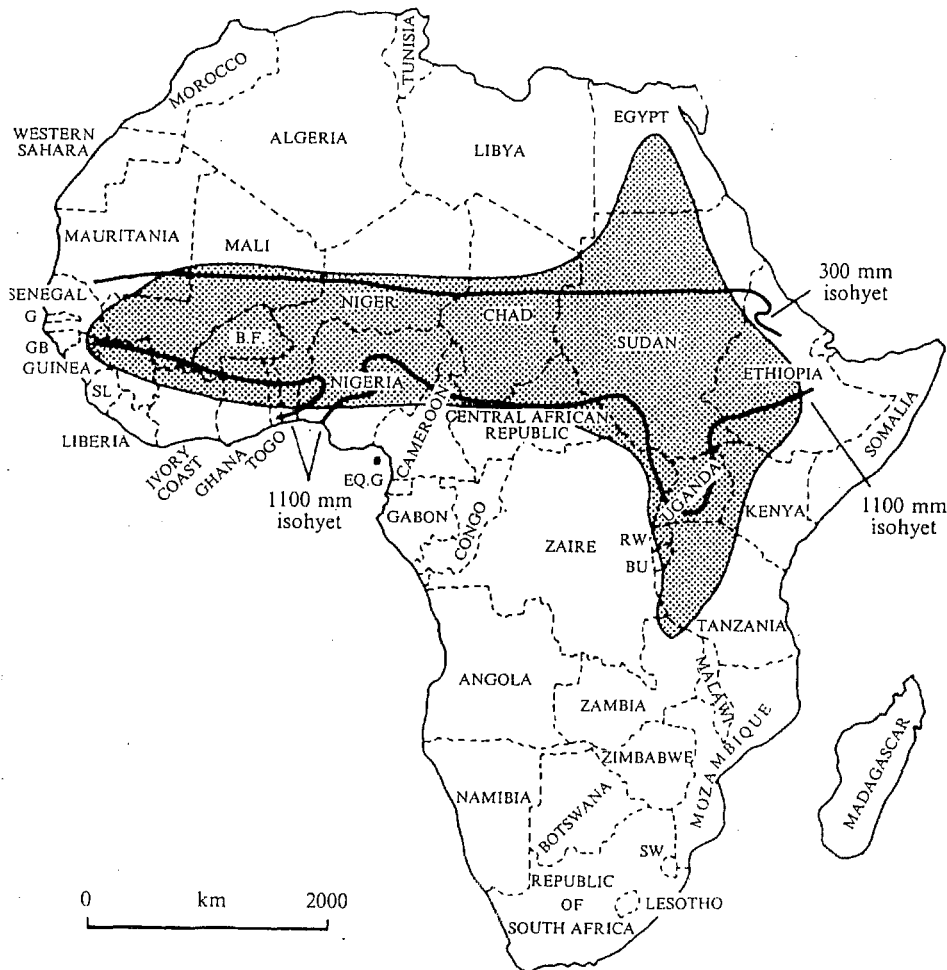
Dans les pays tempérés, l'incidence est la plus forte pendant l'hiver. En Afrique, la sécheresse et les tempêtes de poussière aident à la dissémination de l'infection, alors que l'arrivée de la saison des pluies marque souvent la fin de l'épidémie.

Sur la base de ces observations, on a cherché à établir un lien entre l'incidence des méningites à méningocoques et les conditions climatiques. Il apparaît clairement que la sécheresse et un faible taux d'humidité favorisent les infections méningococcique (7 - *Besancenot J.P. et al.*, 15 - *Cheesbrough J.S. et al.*). D'après une étude conduite au Zaïre, le taux d'humidité est le facteur essentiel.

La faible prévalence du portage méningococcique, quand l'humidité est haute, suggère que ce facteur climatique peut prévenir les méningites à méningocoque, en réduisant la colonisation et la transmission.

Figure 11 : Relation entre l'incidence des méningites à méningocoque en Afrique et le taux d'humidité (d'après 15- Cheesbrough J.S.)

■ zone étendue où les épidémies apparaissent de temps en temps



1.5.3.2. Surpeuplement

Les conditions de vie défavorables et le surpeuplement sont associés à une augmentation de l'incidence. Par exemple, durant une épidémie à Nairobi, le taux d'attaque le plus important a été enregistré dans les deux quartiers où sont situés les deux plus grands slums. (86 - Pinner R.M et al.).

La promiscuité est le facteur le plus important dans la transmission et donc dans l'ampleur d'une épidémie. Plus la densité de la population est importante, plus la transmission est importante (puisque la dissémination du germe se fait par voie aérienne).

Donc :

- Dans les écoles, casernes, foyers, le risque de cas secondaires est important.
- Les zones surpeuplées constituent des zones épidémiques (exemple : flux migratoire de réfugiés au Rwanda).
- Les cas sont plus nombreux dans les villes que dans les campagnes.
- Les risques sont aussi plus importants si les conditions socio-économiques sont faibles car la promiscuité est ainsi favorisée.

Les mouvements de population (voyages et migrations) facilitent la circulation des souches virulentes. Par exemple, en mai 1997, un tournoi international de football s'est tenu en Belgique. Trois jours après la fin du tournoi, un assistant volontaire belge décédait des suites d'une infection méningococcique. Après enquête, il est apparu que d'autres cas étaient survenus chez des participants, après leur retour chez eux : un en Allemagne, deux au Danemark et deux aux Pays-Bas. (112 - *Van Steenberg J.E. et al.*). La vaccination est obligatoire lors des pèlerinages à La Mecque.

La connaissance des facteurs de risque permet d'orienter le diagnostic clinique de méningites à méningocoque.

1.6. Diagnostic clinique

Les méningites bactériennes sont en général précédées d'un autre épisode infectieux telle une pharyngite, une angine... Leur début est brutal.

Les méningites à méningocoque s'accompagnent de deux grands syndromes (59 - *Lucas C. et al. et 8 - Bisror V. et al.*). Le premier est un syndrome infectieux : on note fièvre, frissons, arthralgie et éruptions cutanées dans certains cas. Le deuxième est un syndrome méningé dont les trois signes principaux sont raideur de la nuque, photophobie associées à des vomissements.

On note d'autres signes secondaires comme des céphalées, des troubles de la conscience. Deux signes sont caractéristiques des méningites : le signe de Kernig (impossibilité de fléchir les cuisses sans fléchir les genoux) et le signe de Brudzinski (flexion involontaire des membres inférieurs à la flexion forcée de la nuque).

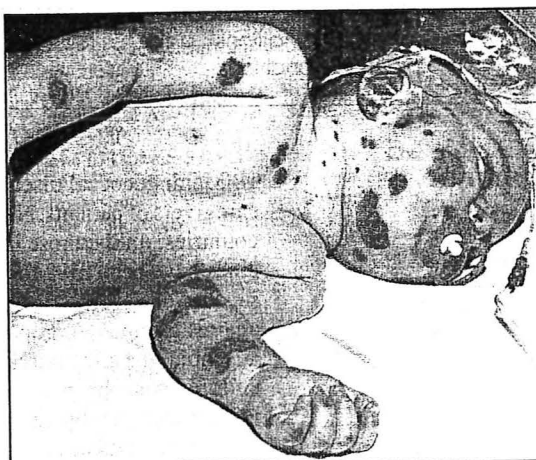
Dans certains cas, on observe des réactions cutanées. La présence d'un *purpura* est un signe de gravité. Il peut se développer un purpura fulminans par activation de la coagulation et libération de médiateurs vasotropes. Son issue peut être fatale. D'après une étude récente, il apparaît que le risque de purpura fulminans est plus important lorsque les antigènes de capsule sont détectables par contre immunoelectrophorèse. (29 - *Ferstenfeld J et al.*)

On observe parfois des éruptions morbiliformes et des pétéchies par obstruction des petits vaisseaux : ce sont des éruptions précoces. Dans certains cas, le dos des mains, des jambes, ou de la région deltoïdienne est maculée : c'est l'éruption tardive.

La présence d'un herpès naso-labial est évocatrice d'une méningite à méningocoque.

Chez le nourrisson, la maladie n'est pas toujours d'apparition brutale et ne s'accompagne pas forcément d'une raideur de la nuque.

Figure 12 : Cas de purpura fulminans



Le diagnostic clinique doit toujours être confirmé par un diagnostic bactériologique.

1.7. Diagnostic bactériologique

Le diagnostic clinique de méningite à méningocoque est confirmé par le diagnostic bactériologique fait à partir des prélèvements stériles : liquide céphalo-rachidien ou sang.

Le prélèvement rhinopharyngé n'est pas recommandé sauf exception.

1.7.1. Analyse en urgence du LCR

Le liquide céphalo-rachidien est obtenu par ponction lombaire. Celle-ci doit être pratiquée sans tarder en cas de suspicion de méningite, avant tout traitement antibiotique.

Les échantillons de LCR sont analysés en urgence :

- L'examen direct montre un LCR le plus souvent trouble (cas de purpura fulminans où le LCR est limpide), à cause de la présence de nombreux éléments blancs qui ont traversé la barrière hémato-encéphalique (normalement le LCR est eau de roche).
La présence ou non de Cocci Gram négatifs, associés en diplocoques, est révélée par la coloration de Gram.
- Numération cellulaire : le nombre d'éléments blancs / mm³ de LCR est supérieur à 5, en général supérieur à 300. On a une large prédominance des polynucléaires. En cas de purpura, la cytologie est inférieure à 5.
- Biochimie : on note une hyperprotéïnorachie (>1g/l), due à l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et une hypoglycorachie.

1.7.2. Mise en culture

La bactérie est fragile. L'ensemencement doit être précoce.

Pour les prélèvements stériles, la culture se fait sur milieu solide, en général une gélose chocolat isovitalex, pendant 18 à 24 heures, à 37°C, sous CO₂. L'atmosphère est aérobie, humide, confinée.

Les cultures se présentent sous forme de colonies grisâtres à bords réguliers.

Tableau VIII : Genres *Neisseria* et *Branhamella*. Caractères morphologiques et culturaux Diplocoques à coloration de Gram négative, oxydase et catalase +. (d'après 32 - Freney J. et al.)

Genres	Culture sur milieu sélectif	Pigment	Condition de croissance			Exigences en NEDA ^{a)}	
			Température		CO ₂		Facteurs additionnels
			37°C	22°C			
<u>Neisseria</u>							
a) Groupe du gonocoque							
<i>N gonorrhoeae</i>	+	-	+	-	+	+	Cys ⁻ (variées) auxotypes ^{a)}
<i>N meningitidis</i>	+	-	+	-	-	-	Cys ⁺
<i>N lactamica</i>	+	(+) ^{b)}	+	-	-	-	Cys ⁺
<i>N polysaccharea</i>	+	(+)	+	-	-	-	Cys ⁻ (Arg ⁻)
b) <u>Neisseria commensales</u>							
<i>N sicca</i>	-	-/+	+	(+)	-	-	Cys ⁻ , Pro ⁻
<i>N subflava</i>	-	+	+	(+)	-	-	Cys ⁻ , Pro ⁻
<i>N flava</i>	-	+	+	+	-	-	Cys ⁻
<i>N perflava</i>	-	+/-	+	(+)	-	-	Cys ⁺
<i>N mucosa</i>	-	-/+	+	+	-	-	Cys ⁺
<i>N cinerea</i>	-	(+)	+	-	-	-	Cys ⁻ , Pro ⁻ , Arg ⁻
<i>N flavescens</i>	-	+++	+	+	-	-	Cys ⁻ , Pro ⁻
<i>N denitricans</i>	-	-	+	+	-	-	Cys ⁻
<i>N canis</i>	-	(+)	+	+	-	-	Cys ⁺
<i>N macacae</i>	-	-	+	-	-	-	Cys ⁺
<u>Branhamella</u>							
<i>B catarrhalis</i>	-/+ (10%)	-	+	+	-	-	Cys ⁺ , Arg ⁻
<i>B caviae</i>	-	-	+	(+)	-	-	Cys ⁺
<i>B ovis</i>	-	-	+	+	-	-	Cys ⁻ , Met ⁻
<i>B cuniculi</i>	-	-	+	+	-	-	Cys ⁻ , Pro ⁻

a) Exigence nutritionnelle en milieu chimiquement défini de Catlin (*Neisseria defened* agar, NEDA).

Les phénotypes ainsi définis sont désignés par le métabolite dont la souche ne peut faire la synthèse

Cys⁻ : cystéine, Arg⁻ : Arginine, Pro⁻ : Proline, Met⁻ : méthionine.

b) Intensité de la pigmentation jaune : « - » aucun pigment; (+) faible à +++ : intense.

Le diagnostic bactériologique des méningites cérébrospinales à méningocoque se fait par 3 méthodes différentes complémentaires et non-exclusives.

1.7.3. Recherche des antigènes solubles

Elle se fait par technique latex ou contre-immunoelectrophorèse.

1.7.4. Identification

1. Identification biochimique.

Contrôle morphologique au Gram des colonies isolées (diplocoques Gram négatif).

Réalisation d'une oxydase (positive). L'identification biochimique est réalisée par l'utilisation de galeries *Neisseria* (maltose et glucose positives).

Tableau IX : Caractères biochimiques des genres *Neisseria* et *Branhamella*. Diplocoques à coloration de Gram négative, oxydase et catalase+ (d'après Freney J.)

Genres	GLU	MAL	FRU	SAC	LAC ONPG	Réduction		DNase	TRI	GGT	PolyS
						NO ₃	NO ₂				
<u>Neisseria</u>											
a) <u>Groupe du gonocoque</u>											
<i>N gonorrhoeae</i>	+	-	-	-	-	-	-/+	-	-	-	-
<i>N meningitidis</i>	+	+	-	-	-	-	-/+	-	-	+	-
<i>N lactamica</i>	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
<i>N polysaccharea</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+
b) <u>Neisseria commensales</u>											
<i>N sicca</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+
<i>N subflava</i>	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-
<i>N flava</i>	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-
<i>N perflava</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-/+	+
<i>N mucosa</i>	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
<i>N cinerea</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
<i>N flavescens</i>	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-/+	+
<i>N denitrificans</i>	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
<i>N canis</i>	-/+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>N macacae</i>	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+
<u>Branhamella</u>											
<i>B catarrhalis</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
<i>B caviae</i>	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
<i>B ovis</i>	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
<i>B cuniculi</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

GLU: glucose; MAL: maltose; FRU: fructose; SAC: saccharose; LAC: lactose; DNase désoxyribonucléase, TRI: tributyrine; GGT: gamma-glutamyl-transférase; PolyS: synthèse de polysaccharide.

2. Groupage : recherche des antigènes capsulaires.

Le groupage est effectué en parallèle, à partir d'immuns sérums des groupes A, B, C, W135 (test au latex).

1.7.5. Autre technique : la PCR

Recherche de gènes bactériens par réaction de polymérisation en chaîne (PCR).

Cette technique (35 - *Giorgini D. et al.*) a deux avantages majeurs : elle ne nécessite pas l'isolement de la bactérie et elle permet une caractérisation épidémiologique rapide et peu coûteuse. L'étude de la souche se fait directement à partir du prélèvement biologique (liquide céphalo-rachidien ou sang).

Elle se fait en plusieurs étapes :

- Amplification du locus chromosomique *pilA*, par une réaction de polymérisation en chaîne (*PilA* est un gène régulateur codant pour une protéine essentielle du méningocoque. Il est spécifique de *N. meningitidis* et présent dans toutes les souches. Il ne subit pas les réarrangements chromosomiques clonaux qui sont fréquents chez les méningocoques).

- Digestion des produits d'amplification par trois différentes enzymes de restriction (*AluI*, *HpaII*, *TaqI*).

- Etude du polymorphisme de ce locus par électrophorèse en gel d'acrylamide.

L'analyse du polymorphisme de ce locus permet la caractérisation des souches. Une souche est caractérisée par un numéro à 3 chiffres, correspondant aux 3 profils obtenus par les 3 enzymes de restriction. Ce numéro définit un allèle *pilA*. (exemple : *pilA* 1 (1-1-3)).

36 différents allèles du gène *pilA* sont décrites à ce jour.

Tableau X : caractéristiques épidémiologiques suivant *pilA* (d'après *D. Giorgini*)

Allèle de <i>pilA</i>	Caractéristiques épidémiologiques
<i>pilA</i> 1	souches épidémiques de sérogroupe A (A : 4, 21 : P1-7)
<i>pilA</i> 2	souches épidémiques de sérogroupe A (A : 4, 21 : P1-10)
<i>pilA</i> 3	souches épidémiques de sérogroupe A (A : 4, 21 : P1-9)
<i>pilA</i> 4	souches épidémiques souvent de sérogroupe C (C : 2a : P1-2,5)
<i>pilA</i> 5	souches épidémiques souvent de sérogroupe B (B : 15 : P1-7.16)

Remarque : sur les prélèvements biologiques (sang ou LCR), il faut réaliser deux PCR, afin d'augmenter la sensibilité de la méthode. La première amplification permet de détecter la présence du méningocoque à partir d'une concentration bactérienne de l'ordre de 100 000 bactéries par ml et la deuxième permet une détection à partir de 100 bactéries par ml.

1.7.6. Antibiogramme et résistance aux antibiotiques

La mise en culture permet la réalisation d'un antibiogramme assurant l'efficacité du traitement. Les antibiotiques testés sont ceux à la fois du traitement de la méningite (β lactamines, amoxicilline et ceftriaxone) et du traitement des porteurs (rifampycine et spiramicine).

Il apparaît, dans certains pays, des méningocoques de moins grande sensibilité à la pénicilline (antibiotique de référence dans le traitement des méningites à méningocoque) et au chloramphénicol.

1.7.6.1. Résistance à la pénicilline

Depuis le début des années 80, des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline (concentration minimale inhibitrice supérieure ou égale à 0.25 mg/l), ont été découvertes dans différents pays (Espagne, Grèce, Suisse, Roumanie, France, Belgique, Royaume-Uni, Afrique du Sud, Canada, et Etats-Unis) (110 - Van Esso et al.).

Cette baisse de la sensibilité est due à la baisse de l'affinité des protéines (type 2) de liaison à la pénicilline. Cette résistance serait acquise par le méningocoque après recombinaison avec des fragments d'ADN provenant d'espèces commensales comme *N. cinerea* (constitutionnellement de sensibilité diminuée à la pénicilline). Dans de rares cas, la résistance est plasmidique (production d'une β lactamase de type TEM codée par un plasmide précédemment retrouvé chez *N. gonorrhoeae*).

En France, les souches de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline augmentent, leur pourcentage est respectivement de 4% en 1995, 11% en 1996 et 18% en 1996.(38 - Guibourdenche M. et al.) et 30.8% en 1997.

En Espagne, environ 30% des souches de *N. meningitidis* sont résistantes à la pénicilline.

La difficulté de la mise en évidence de l'activité de la pénicilline sur antibiogramme traditionnel oblige à détecter cette résistance par CMI en utilisant la méthode des E-TEST®.

Cette méthode (51 - Koeck J.L. et al.) repose sur l'utilisation de bandelettes constituées de plastique inerte et non poreux dont une face est imprimée avec une gamme de valeurs de CMI, l'autre face étant empreinte d'un gradient exponentiel pré-défini de l'antibiotique à tester. Après application à la surface d'une gélose inoculée et incubation de 24 heures, on observe une ellipse symétrique d'inhibition dont le point d'intersection avec la bandelette indique la CMI de la souche étudiée.

Sans nécessiter d'appareillage spécialisé, L'E-TEST® donne pour *N. meningitidis* une CMI de lecture facile et d'une exactitude satisfaisante (résultats légèrement inférieurs à la méthode de référence).

Cependant, la limitation à une bandelette par boîte usuelle de 85 mm de diamètre diminue la souplesse d'utilisation pour l'application simultanée de plusieurs antibiotiques ou l'étude d'un nombre important de souches. De plus, le coût de cette technique n'est pas négligeable (14 à 17.50 francs par boîte).

L'E-TEST® est donc une technique intéressante et originale qui fournit pour *N. meningitidis* des CMI en accord satisfaisant avec la méthode de dilution en milieu gélosé. Les principaux obstacles à une utilisation quotidienne des bandelettes E-TEST® sont leur encombrement sur boîte, leur conservation et leur coût.

1.7.6.2. Résistance au chloramphénicol

Des souches résistantes au chloramphénicol ont aussi été décrites.

Entre 1987 et 1996, des souches hautement résistantes au chloramphénicol ont été isolées chez 11 patients vietnamiens et 1 français (34 - *Galimand M. et al.*). Toutes les souches résistantes appartenaient au séro-groupe B. Cette résistance serait due à la présence du gène *catP*. Elle pourrait être acquise par transformation ou conjugaison. Les résultats sont inquiétants car, dans les pays en voie de développement, le chloramphénicol en intramusculaire est utilisé en routine.

1.8. Les méthodes de typage

1.8.1. Multi Locus Enzyme Electrophoresis

Le sérotypage est très important dans le développement des stratégies vaccinales, mais il n'est pas suffisant. Les approches génétiques, en particulier la Multi Locus Enzyme Electrophoresis (MLEE), permet de mieux répondre aux besoins épidémiologiques.

La MLEE est la méthode de référence. Cette méthode est basée sur les différences de migration électrophorétique des enzymes codées par les différents allèles d'un gène donné. Cette technique a permis de caractériser des complexes clonaux (exemples : clone III et ET-37), qui représentent des groupes de clone distincts mais suffisamment proches génétiquement pour leur reconnaître une origine commune.

1.8.2. Approches fondées sur l'ADN bactérien

1.8.2.1. Electrophorèse en champ pulsé

C'est l'analyse du profil de restriction de l'ADN génomique. Elle est simple et rapide et donnerait des résultats comparables à la méthode de référence (MLEE). (75 - *Nicolas P. et al.*)

1.8.2.2. Ribotypie

C'est l'analyse du polymorphisme des gènes codant pour les ARN ribosomiaux.

Ces techniques nécessitent l'isolement de la bactérie. Celui-ci reste difficile à cause de la fragilité du germe, les conditions de son envoi au laboratoire et l'antibiothérapie instauré en urgence. Par ailleurs, la détermination de l'espèce est indispensable au suivi épidémiologique des méningites. Les recherches s'orientent vers la mise au point de techniques qui ne nécessitent pas l'isolement du méningocoque.

Dès que le diagnostic clinique de méningite est posé, après ponction lombaire si possible, il faut instaurer un traitement en urgence, car tout retard dans la mise en place du traitement compromet le pronostic vital.

1.9. Traitements des méningites à méningocoque

Le traitement des méningites à méningocoque est une urgence. En effet, si le diagnostic est posé rapidement et que donc la méningite est traitée suffisamment tôt par une antibiothérapie appropriée, la rémission est totale, sans séquelle. Par contre, si le diagnostic n'a pu être posé suffisamment tôt, quelles qu'en soient les causes, le traitement antibiotique sera trop tardif (ou absent) et les conséquences seront graves.

En effet, la réponse inflammatoire entraîne la formation de caillots qui obstruent les vaisseaux, avec risque d'anoxie cérébrale. La bactérie endommage les nerfs et en particulier le nerf auditif, à l'origine d'un risque de surdité. Il restera donc des séquelles neuro-sensorielles. Retard mental, déficit du développement, paralysie, troubles de l'audition sont couramment observés.

L'issue peut être fatale. La présence des germes dans le LCR entraîne une réponse inflammatoire. Il y a donc formation de pus et de caillots. Ceux-ci obstruent le flux de sortie du LCR, ce qui a pour conséquence une augmentation de la pression interne d'où un oedème cérébral. Une coagulation intra-vasculaire disséminée et un choc septique sont possibles.

Le décès survient dans 10 % des cas s'il n'y a pas de purpura et dans 50 % des cas en présence d'un purpura.

Le risque de méningite est important chez les contacts proches et amplifie l'angoisse n e lors de la découverte d'un cas.

1.9.1. Traitement de référence

L'antibiothérapie est le traitement de choix des méningites à méningocoque. L'utilisation des antibiotiques doit répondre au double impératif d'être actif sur le germe et de diffuser à des concentrations thérapeutiques dans le liquide céphalo-rachidien. L'antibiothérapie doit être bactéricide et la bactéricidie doit être rapide. Une bactéricidie lente et un retard à la stérilisation du liquide céphalo-rachidien ont été corrélés à l'incidence de la survenue de séquelles chez les survivants.

La pénicilline G, l'ampicilline, l'amoxicilline, le chloramphénicol et les céphalosporines de troisième génération répondent à cette demande.

Tableau XI : Diffusion des antibiotiques dans le LCR

Bonne diffusion	Diffusion intermédiaire	Mauvaise diffusion
Chloramphénicol	Pénicilline G	Aminoglycosides
Fluoroquinolones	Aminopénicillines	Vancomycine
Fosfomycine	Uréidopénicillines	Polymyxine
Sulfamides	Carboxypénicillines	Macrolides
Cotrimoxazole	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération	Lincosamides
	Imipénème	Tétracycline
Imidazol�s		Pénicilline M
Isoniazide		Inhibiteurs des � lactamases
		Synergistes

Le traitement antibiotique doit être instauré sans aucun délai. L'antibiothérapie est donc initialement probabiliste. La difficulté est d'affirmer suffisamment tôt le diagnostic puisque les signes cliniques ne sont pas toujours évidents.

Dans l'urgence, l'antibiothérapie probabiliste est orientée par la clinique. Elle doit tenir compte de l'épidémiologie et de l'éventualité d'une infection due à d'autres germes, comme le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) ou *Haemophilus influenzae*.

La notion d'épidémie et la présence d'un purpura oriente le diagnostic vers le méningocoque. L'objectif est d'obtenir une stérilisation rapide du liquide céphalo-rachidien.

Pour cela, la concentration de l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien doit être au moins 10 fois supérieure à la concentration minimale bactéricide. (11 - Bourillon A. et al.)

Tableau XII: orientation de l'antibiothérapie d'après la clinique

CLINIQUE		HYPOTHESE	TRAITEMENT
Purpura		Méningocoque	Amoxicilline ou C3G
Enfant néonatal		Streptocoque B <i>E. coli</i> <i>Listeria</i>	Amoxicilline C3G+aminoside Amoxicilline+Gentamicine
Enfant >3 mois	Pas de signe de gravité	Méningocoque Pneumocoque <i>H influenzae</i>	C3G
	Signes de gravité	Méningocoque Pneumocoque <i>H influenzae</i> <i>Listeria</i>	C3G + amoxicilline
	Facteurs de risque du pneumocoque	Pneumocoque SDP	C3G + vancomycine
Adulte	Pas de signe de gravité	Pneumocoque Méningocoque	C3G ou amoxicilline
	Signes de gravité	Pneumocoque Méningocoque <i>Listeria</i>	C3G + amoxicilline
	Facteurs de risque du pneumocoque	Pneumocoque SDP	C3G + vancomycine
Neurochirurgie		Staphylocoque	C3G + fosfomycine

C3G = Céphalosporine de troisième génération, SDP = sensibilité diminuée à la pénicilline.

L'amoxicilline était le traitement de choix du méningocoque. Ceci a été confirmé par une étude menée in vitro, par des chercheurs français (77 - Nizou J.Y. et al.)

Leur travail confirme l'excellente activité de l'ampicilline sur *N. meningitidis*. L'ampicilline offre un excellent compromis par ses propriétés pharmacocinétiques et son activité bactéricide constante dans le temps, quelle que soit la souche impliquée. La ceftriaxone et la péfloxacinone sont en retrait sur le plan de la bactéricidie. Le chloramphénicol confirme son rôle de thérapeutique de première intention en cas d'épidémie dans les pays du tiers monde. Son action bactéricide rapide sur *N. meningitidis* et sa diffusion massive dans le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral devrait faire discuter son indication en association avec l'ampicilline à la phase aiguë d'une méningite cérébro-spinale ou lors d'un purpura fulminans. En effet, contrairement aux idées reçues, cette association n'est pas antagoniste sur *N.*

meningitidis et offre parfois l'avantage d'une vitesse de bactéricidie supérieure aux antibiotiques utilisés seuls.

Cependant, devant l'émergence de souches de méningocoques résistantes à la pénicilline, l'antibiothérapie probabiliste est instaurée avec une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone en générale), contrairement aux recommandations de la dernière conférence de consensus. Il est à redouter que, comme pour le pneumocoque, des souches présentant des concentrations minimales inhibitrices de plus en plus élevées aux céphalosporines de troisième génération soient isolées dans les prochaines années. La durée du traitement est de 5 à 7 jours.

Le chloramphénicol (50mg/kg/jour par voie parentérale) est aussi très utilisé, surtout dans les pays en voie de développement.

Le traitement antibiotique est efficace à la phase précoce de dissémination des bactéries (parfois quelques heures), mais la cascade inflammatoire du choc septique accompagnant les signes de purpura fulminans (vascularite toxinique) ne peut être contrée par aucun traitement spécifique, à ce jour. Cette dualité de la maladie : processus infectieux inaugural aisément curable / complication septique incurable, impose un algorithme diagnostique urgent pour l'instauration du traitement spécifique et la mise en œuvre des mesures prophylactiques, ainsi que la recherches de nouvelles thérapie du sepsis.

1.9.2. Traitements adjuvants.

Traitement du choc, par remplissage, ventilation assistée et amines vasopressives.

Traitement du purpura fulminans : le traitement conventionnel utilise le plasma frais congelé et l'héparine à faible dose. Cependant, bien que le taux de mortalité en cas de méningite sans complication soit faible, il reste élevé en cas de purpura fulminans. De nouveaux traitements sont donc à l'étude.

Il semble pour l'instant difficile de conclure que rBPI₂₁ (recombinant amino terminal fragment of human bactericidal/permeability increasing protein), à l'étude en phase II, soit capable de réduire la mortalité associé à un purpura fulminans (26 - *Duncan A. et al.*).

La protéine C est probablement une approche dans le traitement du purpura fulminans. Elle a été la base d'une étude (102 - *Smith O.P. et al.*) portant sur 12 patients qui ont développé un purpura. Tous survécurent. Il faudrait mettre au point une étude randomisée en double aveugle pour confirmer ces résultats.

L'antithrombine III, en association avec l'héparine et la protéine C, reste une approche logique.

Les thrombolytiques offrent l'espoir de restaurer la circulation sanguine dans les membres.

RTPA (recombinant tissu plasminogene activator) aurait un effet bénéfique pour reperfusionner les membres atteints. (26 - *Duncan A. et al.*)

Traitement de l'oedème cérébral, par restriction hydrique. Un syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH est souvent présent au début. L'hémodilution secondaire à ce syndrome d'antidiurèse pourrait aggraver l'oedème cérébral et favoriser les séquelles. Il est donc essentiel de surveiller le poids, la diurèse et l'équilibre hydro-électrolytique sanguin et urinaire.

Traitement anticomitial : la fréquence des convulsions chez l'enfant en bas âge explique l'utilisation prophylactique du phénobarbital même si son efficacité n'est pas clairement établie.

Traitement de l'inflammation méningée : les corticoïdes s'opposent aux effets délétères des cytokines, au moins en théorie. Certaines études en confirment le bénéfice, pour la réduction du taux de séquelles neurologiques et de la surdité (dexaméthasone : 0.15 mg/kg/j, 4 fois/j pendant 4 jours). Cependant, en diminuant l'inflammation, il diminue aussi le passage de certains antibiotiques dans le LCR et on retarde ainsi sa stérilisation.

Certains chercheurs ont noté que les antibiotiques augmentaient le relargage des endotoxines et donc augmentaient l'inflammation. Ils ont donc suggéré de ne commencer l'antibiothérapie qu'après l'administration de dexaméthasone (101 - *Schaad U.B. et al.*). Cependant, ceci est dangereux car tout retard à la stérilisation du liquide céphalo-rachidien compromet le pronostic.

L'utilisation des corticoïdes est donc plutôt controversée.

L'efficacité du traitement antibiotique sera vérifiée par une deuxième ponction lombaire à J2.

Cette première partie permet de comprendre l'intérêt de l'épidémiologie et la nécessité de la prophylaxie des méningites à méningocoque.

On retient que l'agent étiologique est *N. meningitidis*, cocci gram négatif découvert par A. Weichselbaum à la fin du siècle dernier. La transmission se fait par l'intermédiaire de la salive et exige un contact direct. Différents facteurs de risque, responsables de la contamination, ont été identifiés. Les méningites à méningocoque touchent principalement les enfants et les jeunes adultes. Le traitement repose sur une antibiothérapie instaurée en urgence. La mortalité et la morbidité restent élevées.

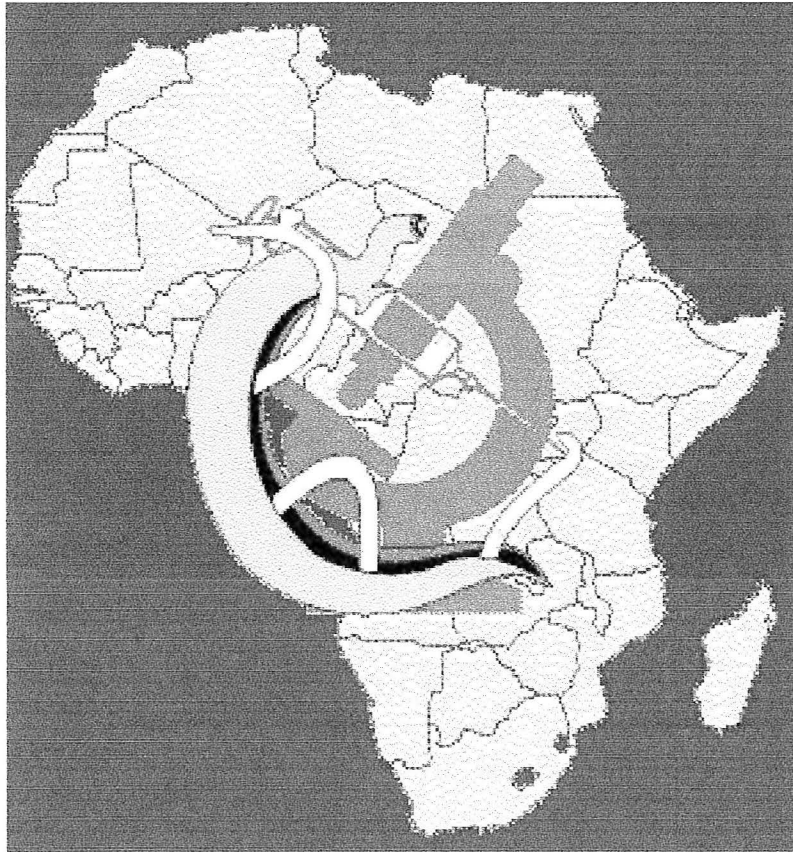
Il est désormais clair qu'il existe différents groupes de méningocoques, basés sur la structure antigénique du polysaccharide capsulaire. Cette capsule est responsable de la synthèse d'anticorps, spécifiques de chaque sérogroupe.

Il est par ailleurs évident que le typage des souches est nécessaire au suivi épidémiologique des méningites à méningocoque. Le prélèvement par ponction lombaire doit être fait avant tout traitement antibiotique instauré en urgence.

Le suivi épidémiologique est indispensable en terme de santé publique. Chaque année, *N. meningitidis* est responsable du décès de milliers de personnes, en particulier des enfants. Les cinq continents ne sont pas égaux devant son incidence.

DEUXIEME PARTIE

**EPIDEMIOLOGIE DES
MENINGITES A
MENINGOCOQUE**



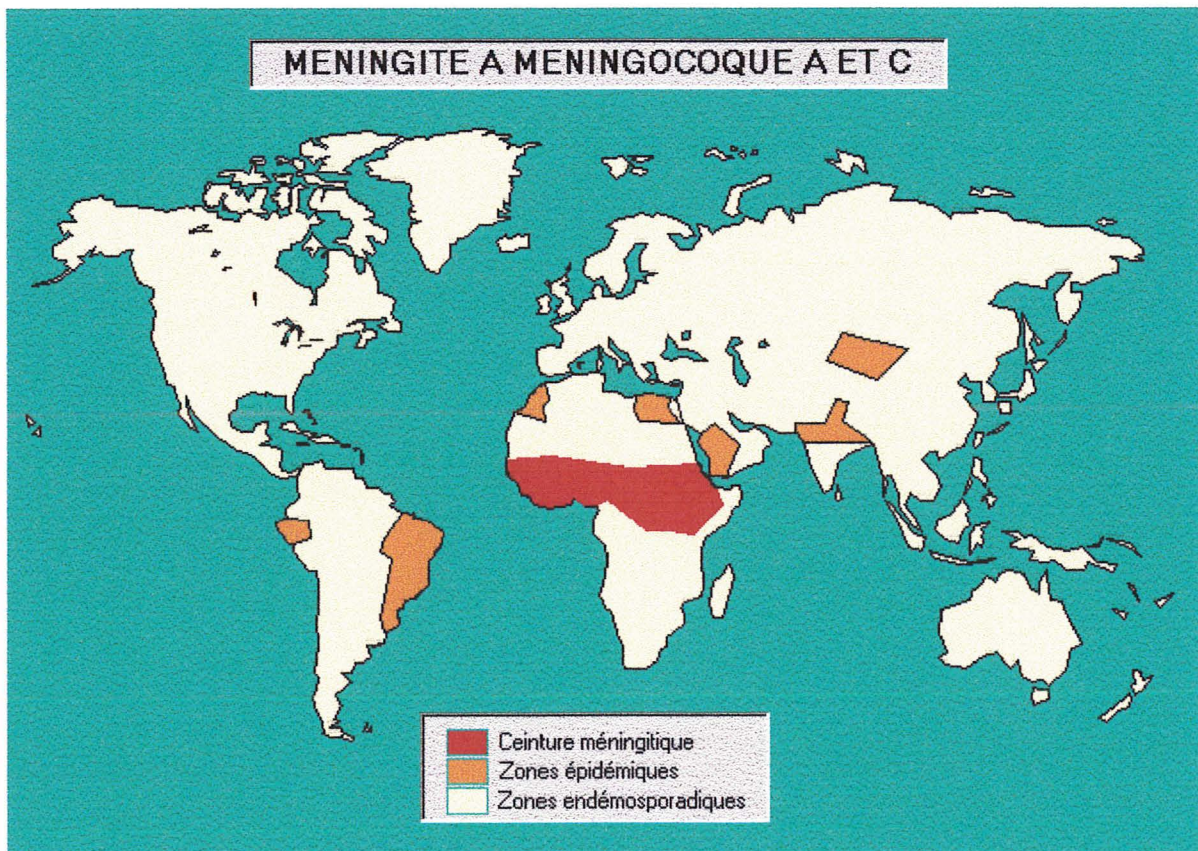
2. EPIDEMIOLOGIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE

Les méningites à méningocoque sont un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Le méningocoque frappe sur tous les continents avec une incidence variable. L'incidence est faible (1 à 3/100 000 habitants) en Europe et en Amérique du Nord, où on assiste seulement à quelques éclosions limitées et grappes de cas. En Afrique, dans la ceinture de Lapeyssonnie, *N. meningitidis* est responsable de poussées épidémiques sur un fond endémique. L'incidence élevée (10 à 50 cas pour 100 000 habitants) peut atteindre 1% de la population au moment du pic épidémique. L'Amérique du Sud, bien que de moins large ampleur que l'Afrique, connaît aussi des épidémies.

Les groupes A et C sont responsables d'épidémies meurtrières. Le groupe B est retrouvé dans l'éclosion de groupes de cas ou cas sporadiques. Les épidémies à méningocoque B sont rares. La répartition traditionnelle (groupe A en Afrique, groupe C en Amérique, groupe B en Europe) change. Des épidémies à méningocoque A sont survenues sur le continent américain (Cuba 1984), en Asie (Népal 1983) et au Proche orient (La Mecque 1987). Le sérotype C est devenu ubiquitaire et est à l'origine de petites bouffées épidémiques, non seulement en Amérique, mais aussi en Afrique (Burkina 1979), en Asie (Vietnam 1977) et en Europe (Espagne 1996).

On observe des variations saisonnières. En Europe, l'incidence la plus forte est notée en hiver (janvier à mars), alors qu'en Afrique, les épidémies arrivent plus fréquemment pendant la saison sèche.

Figure 13 : Zones d'endémie méningococcique



L'évolution de l'incidence et de la répartition par sérotype est intéressante. Elle est différente selon les continents : Europe, Afrique, Amérique et Océanie.

2.1. Epidémiologie en Europe

En Europe, l'incidence générale est faible. La variation selon les pays permet un groupement en faible, moyenne et forte incidence.

Figure 14 : Incidence des méningites à méningocoque en Europe, 1999
(d'après les données du tableau ci-après)

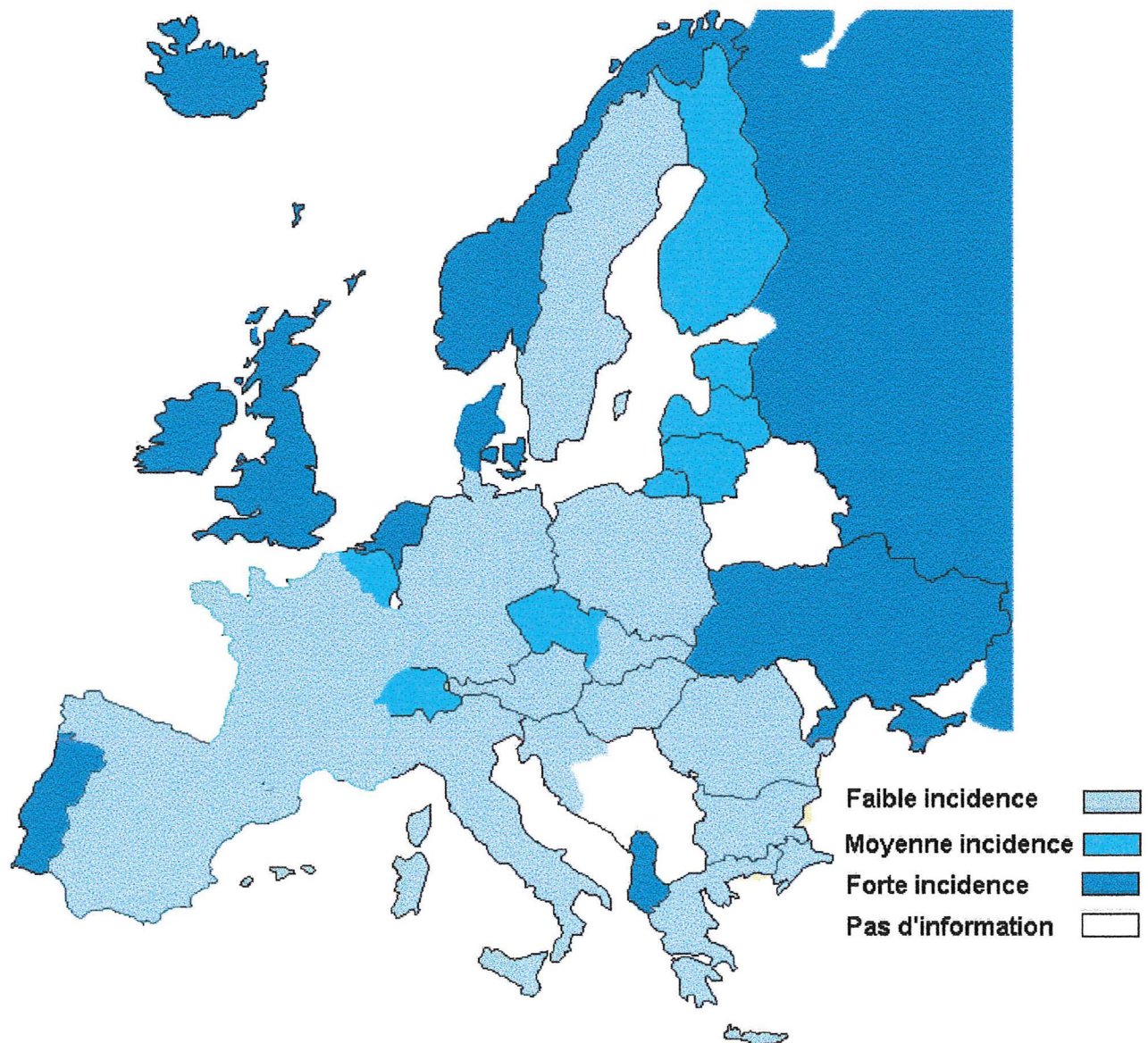


Tableau XIII : Infections méningococciques en Europe 93-96 (pour 100 000 habitants)
(d'après 16 - Connolly M. et al.)

Faible Incidence		Incidence moyenne		Incidence élevée	
Bulgarie	0,1	Finlande	1,1	Portugal	2
Hongrie	0,3	Israël	1,1	Russie	2
Italie	0,3	Suisse	1,2	Ecosse	2,3
Pologne	0,4	Malte	1,3	Angleterre/ Pays de Galles	2,4
France	0,6	Estonie	1,5	Ukraine	2,4
Slovénie	0,7	Belgique	1,7	Irlande du Nord	2,7
Roumanie	0,8	Lituanie	1,8	Norvège	3,1
Rép Slovaque	0,8	Rép Tchèque	1,9	Pays Bas	3,5
Espagne	0,8			Albanie	3,6
Autriche	0,9			Danemark	4
Croatie	0,9			Rép Irlande	5,4
Allemagne	0,9			Islande	8
Grèce	0,9				
Suède	0,9				

2.1.1. Epidémiologie en France

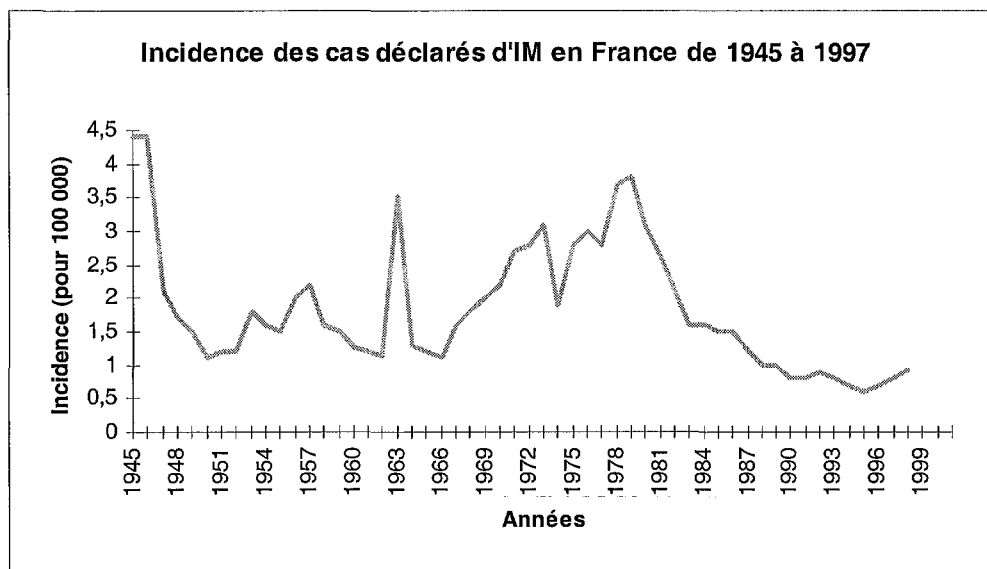
En France, la déclaration des cas de méningites à méningocoque est obligatoire. Elle permet de mettre en place précocement les mesures de prévention et de suivre la fréquence, les tendances et les principales caractéristiques épidémiologiques de ces infections.

2.1.1.1. Evolution de l'incidence

La France se situe dans les pays européens à faible taux d'incidence. Il a atteint son plus faible niveau ces dernières années, bien que l'on ait noté une augmentation de 10% en 1997, par rapport à 1996 et de 16% en 1998 par rapport à 1997, sans qu'aucun paramètre particulier n'ait pu être identifié. Cependant, les cas restent sporadiques et malgré quelques cas en surnombre dans certaines régions, il n'y a pas d'évidence d'épidémie depuis 10 ans de surveillance.

La compilation des données recueillies durant la dernière décennie montre une prévalence globalement stable qui peut traduire l'efficacité des mesures de prévention de la dissémination de l'infection à partir d'un cas primaire, mais qui peut être considérée aussi comme un échec à réduire l'incidence de cette maladie infectieuse, faute de pouvoir maîtriser un réservoir de l'infection, à priori strictement humain, encore mal connu.

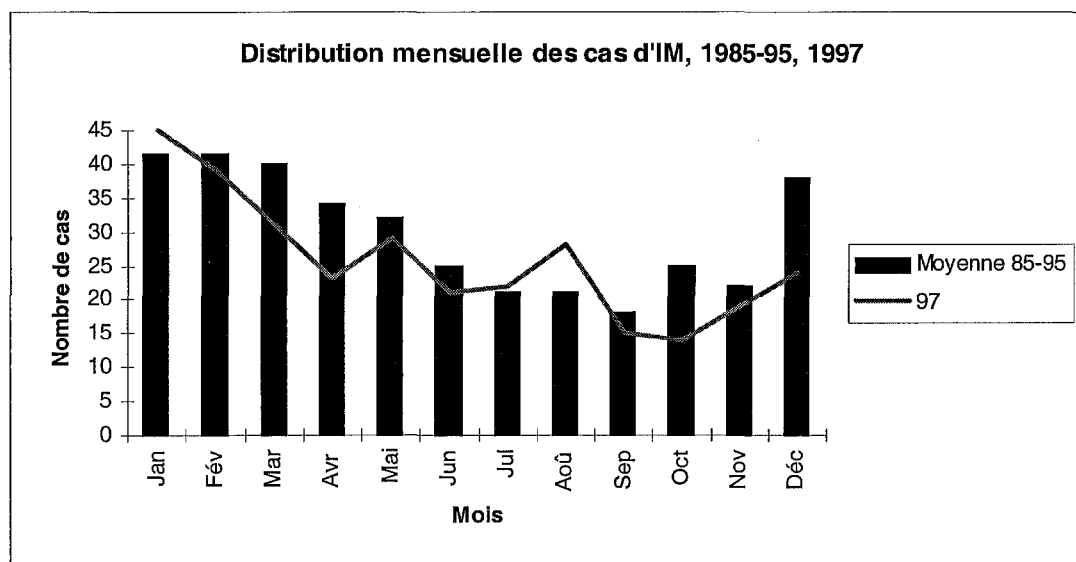
Figure 15 : incidence des cas déclarés d'infection méningococcique (IM) en France de 1945 à 1997 (d'après 84 - Perrocheau A. et al.)



2.1.1.2. Répartition par mois

Les cas sont plus fréquents en hiver, et ils diminuent progressivement pour atteindre leur plus faible niveau en été. En 1997, on observe un décalage des tendances, avec une recrudescence retardée par rapport aux années précédentes. En 1998, l'incidence estivale est plus importante que les deux années précédentes.

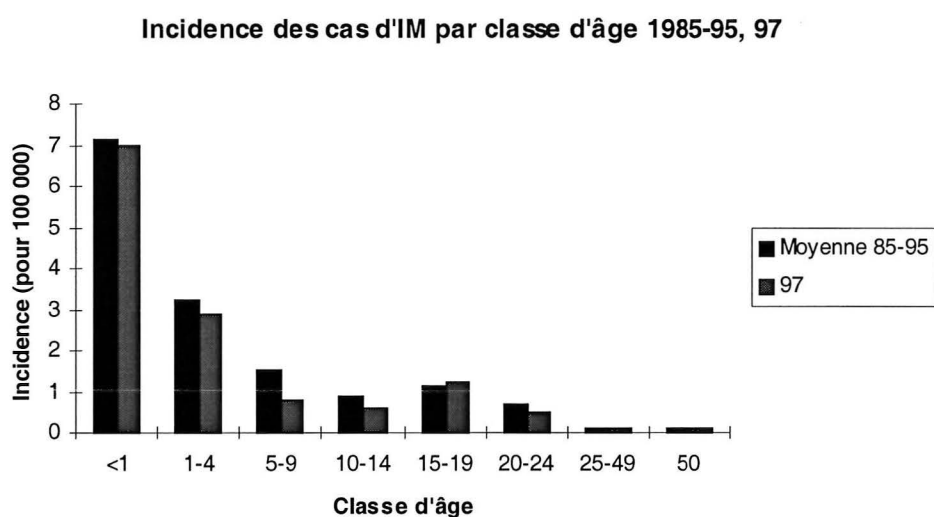
Figure 16 : distribution mensuelle des cas d'IM en France, 1985-95, 1997 (d'après A. Perrocheau)



2.1.1.3. Répartition par âge

L'incidence des IM est élevée chez les 0-4 ans. En 1997, on observe une diminution du nombre de cas dans toutes les tranches d'âge sauf chez les 15-19 ans.

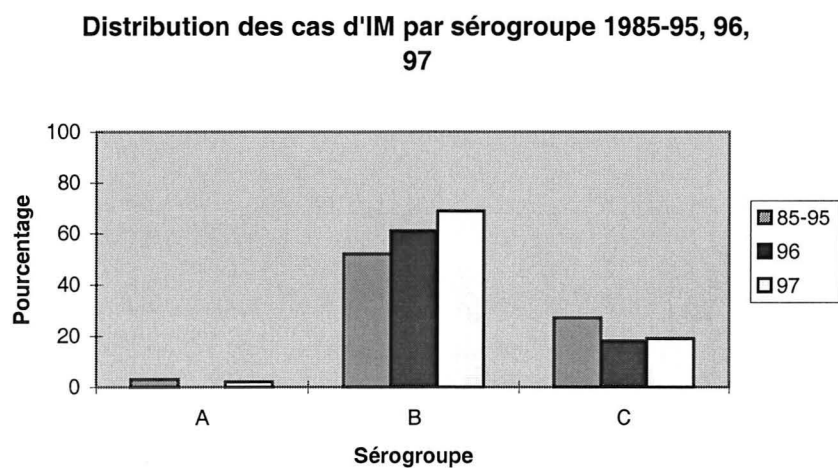
Figure 17 : incidence des cas d'IM par classe d'âge, en France, 1985-95, 1997 (d'après A. Perrocheau)



2.1.1.4. Répartition par sérogroupes

Le sérotype B est dominant en France et sa proportion par rapport aux autres sérotypes augmente. Le sérotype A a pratiquement disparu.

Figure 18 : distribution des cas d'IM par sérotype 1985-95, 1996, 1997 (d'après A. Perrocheau)



La proportion du sérotype C est très faible chez les moins de 1 an et augmente progressivement jusqu'à 14 ans. Le sérotype B est dominant chez les moins de 1 an, il diminue jusqu'à 14 ans puis augmente dans les tranches d'âge plus âgées.

En 1997, on assiste à une légère augmentation du sérotype C.

Tableau XIV : répartition par sérotype, en France de 1993 à 1997 (d'après A. Perrocheau)

	A	B	C	X	Y	W135	29E
1993	0,7	60,2	33,5	0	4,9	0,7	0
1994	0,5	65,5	27,2	0,5	4,4	0,5	0
1995	0	76,9	17,6	0,3	3,6	0,9	0
1996	0,3	73,4	19,5	0,5	3	3,3	0
1997	0,8	74,2	20,2	0,3	2,5	1,7	0,3

L'étude de la distribution des sérotypes et des sous-types parmi les groupes B et C montre un changement des formules antigéniques. Dans le sérotype B, les souches de sérotype 15 représentait 22, 11 et 15% des isolats en 1994, 1995 et 1996 respectivement. On note une augmentation des souches B : 4 : P1.15 (augmentation de 3% en 1996 à 5.6% en 1997). Dans le sérotype C, les souches de sérotype 2a qui représentaient 57.8% des isolats en 1995 n'en représente plus que 40% en 1997, alors qu'une augmentation des souches C :2b (11.3 % en 1996 et 16.3 % en 1997) est notée.

2.1.1.5.Clinique et pronostic de la maladie

Les femmes sont moins souvent atteintes que les hommes (environ 45% contre 55%).

On observe un purpura fulminans dans 25% des cas. Sa présence varie en fonction de l'âge (25% chez les moins de 25 ans, contre 12% chez les plus de 25 ans).

En 1998, le taux de mortalité a atteint 8.3 % alors qu'il n'était que de 4.7% en 1997. L'âge moyen était de 21 ans en 1998, contre 43 en 1997. Il n'est pas possible, dans l'état actuel des connaissances, d'imputer la létalité à telle ou telle souche de formule antigénique particulière. On peut cependant remarquer la fréquence élevée de cas dus à des souches de sérotype C (46.8%).

2.1.1.6.Sensibilité aux antibiotiques

L'émergence de souches de *N. meningitidis* de sensibilité diminuée à la pénicilline (CMI>1mg/l) a été retrouvée grâce à l'étude systématique des antibiogrammes. En 1997, 30.8% des souches sont de ce type. Elles sont de provenances géographiques, de sites de prélèvement et de sérotypes différents.

2.1.1.7. Actualités des immunisations dans les armées

Le taux d'incidence des méningites méningococciques est plus élevé en milieu militaire que dans la population générale (65 - *Meyran M. et al.*).

L'apparition d'un cas entraîne une procédure d'alerte épidémiologique.

La vaccination contre les méningocoques A et C est incluse dans le calendrier vaccinal depuis 1992. Elle doit être réalisée dans les 48 heures suivant l'incorporation afin de développer le plus précocement possible l'immunité des jeunes recrues.

Elle est à l'origine d'une diminution importante du nombre de cas déclarés de méningites à méningocoque. L'efficacité du vaccin est totale sur les dix mois de l'étude.

Tableau XV : cas de méningite à méningocoque dans les armées, en France, de 1988 à 1993
(d'après *Meyran*)

	1988	1989	1990	1991	1992	1992-1993
Cas de MCS	42	27	24	24	26	10
Sérogroupe	29B10C	16B11C	16B8C	12C8B1Y	19C4B	6B3C*
Décès	1	1	1	8	2	0

↑
Vaccination A/C
(1^{er} octobre 1992)

* Les 3 cas de méningites à méningocoque C se sont déclarés dans la population non vaccinée car incorporée avant le 1^{er} octobre 1992.

MCS : méningite cérébrospinale

2.1.2. Epidémiologie en Italie

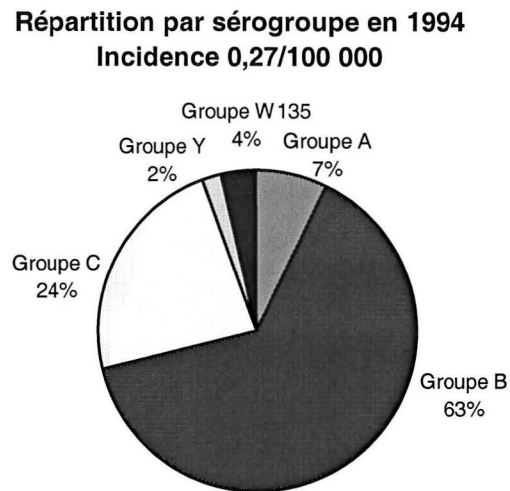
Diminution de l'incidence jusqu'en 1994

L'Italie (100 - *Salmaso S. et al.*) est un des pays européens avec la plus faible incidence (0.3/100 000 en 1996).

Le nombre de méningites à méningocoque a progressivement diminué ces dix dernières années, mais *N. meningitidis* reste l'agent étiologique à l'origine des méningites bactériennes le plus important. En 1994, l'incidence était de 0.27/100 000.

Le sérogroupe B est le plus fréquent, suivi par le sérogroupe C. Des cas à sérogroupe A sont encore recensés.

Figure 12 : répartition par séro groupe en Italie, en 1994 (d'après S. Salmaso)



Les laboratoires de surveillance montrent une diminution des cas dus à *N. meningitidis* C. La vaccination avec le vaccin tétravalent est à l'origine de cette diminution. Elle a été introduite chez les militaires en 1987. En 1994, 200 000 jeunes hommes ont été vaccinés.

En 1994, 82% des souches sont résistantes aux sulfamides, 9% des souches sont résistantes aux tétracyclines, toutes les souches sont sensibles aux pénicillines et à la ceftriaxone.

Aucun cas n'a été enregistré chez les militaires

La prophylaxie à la rifampicine a été efficace à 100%.

2.1.3. Augmentation de l'incidence / séro groupe C

2.1.3.1. Pays-Bas

Augmentation de l'incidence / séro groupe C

Les Pays-Bas (112 - Van Steenberg J.E. et al.) sont un des pays européens avec la plus forte incidence.

La déclaration des cas de méningites à méningocoque est obligatoire, bien qu'elle soit connue pour sa sous notification. Les Pays-Bas ont enregistré peu de cas groupés (1992-1993 et 1998).

Le nombre de cas dus au séro groupe C a augmenté en 1997, ainsi que l'incidence chez les 10-19 ans.

Tableau XVI : nombre de cas aux Pays-Bas de 1995 à 1997 (d'après JE Van Steenberg)

	1995	1996	1997
Nombre total de cas	55	56	80
Incidence tout âges	0.4	0.4	0.5
Cas chez les 10-19 ans	15	15	21

En 1997, plusieurs cas de méningites à méningocoque C se sont déclarés à Putten, une petite ville des Pays-Bas. En janvier 1998, les autorités ont décidé de mettre en place une vaccination. Il n'y a pas de seuil national défini pour la vaccination.

La population à risque a été définie comme étant les jeunes âgés de 2 à 19 ans, vivant à Putten, ainsi que les enfants des régions voisines scolarisés à Putten, leurs frères et soeurs.

La population ainsi définie fut convoquée pour être vaccinée. Les autorités envoyèrent aussi des brochures d'information et un article fut publié dans la presse locale. Un service d'aide par téléphone a été mis en place.

Au total, la couverture vaccinale a été de 97.5%.

Depuis la vaccination en janvier 1997, jusqu'à fin 1998, un seul cas de méningite à méningocoque C a été enregistré, chez un jeune de 20 ans qui n'avait pas été vacciné car non inclus dans la population cible à cause de son âge (>19 ans au moment de la vaccination).

Certains auteurs pensent que cette vaccination a été mise en place bien trop tard. A ce moment, l'incidence de la maladie à Putten était de 93/100 000 pour les enfants âgés de 2 à 19 ans.

Cette petite épidémie démontre que les pays européens doivent avoir un système de surveillance fiable des méningites à méningocoque, bien que le taux d'incidence soit faible.

2.1.3.2.Royaume-Uni

Le Royaume Uni se classe dans les exceptions en Europe de l'ouest. Le nombre d'infections méningococciques est plus élevé, environ quatre fois supérieur à celui attendu.

2.1.3.2.1.Ecosse

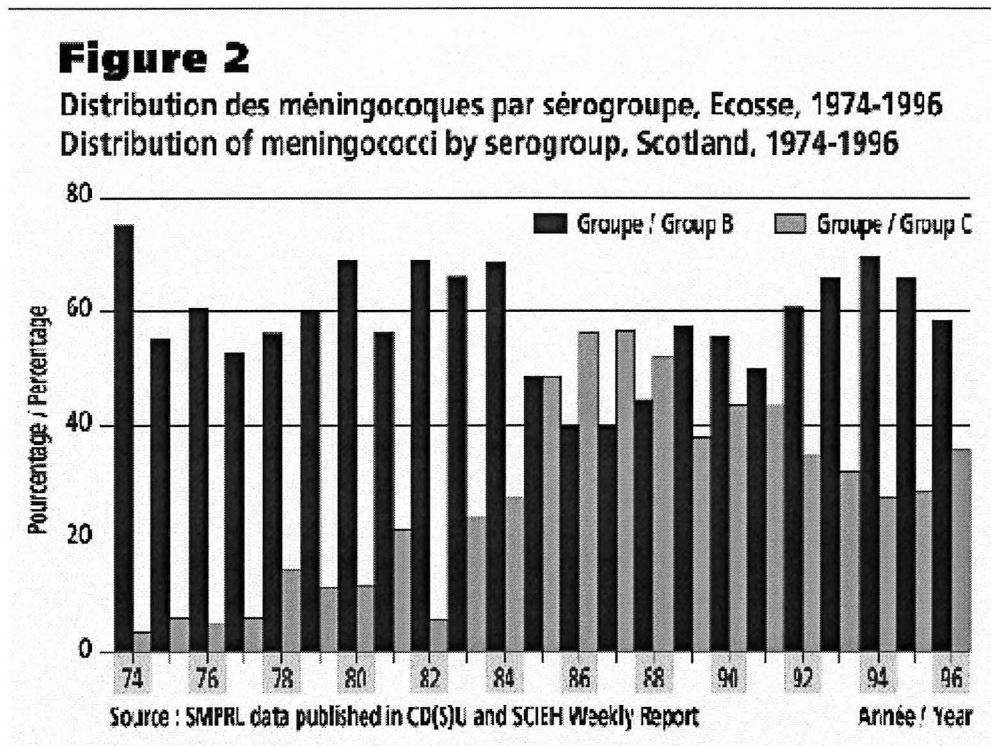
Augmentation de l'incidence / sérotype C :2a

L'incidence des méningites à méningocoque augmente encore en 1997, alors que l'Ecosse (79 - *O'Brien S.J. et al.*) était déjà classé dans les pays à forte incidence. Le nombre de cas chez les enfants âgés de 1 à 4 ans a baissé alors que l'incidence a augmenté chez les plus de 15 ans.

Ces dernières années, la proportion des infections dues au sérotype B a diminué, alors qu'elle augmente pour le sérotype C.

On observe donc un « shift » de la répartition par groupe d'âge et un changement dans la répartition par sérotypes. Par ailleurs, les organismes de sérotypes C : 2a sont devenus majoritaires, alors que C : 2b ont été dominants jusqu'en 1994.

Figure 19 : distribution des méningocoques par séro groupe, Ecosse, 1974-1996 (d'après S.J. O'Brien)



En janvier et février 1997, le nombre de cas fut très important, suivant une épidémie de grippe à H. influenza A. La proportion des cas dus au méningocoque C était toujours en augmentation.

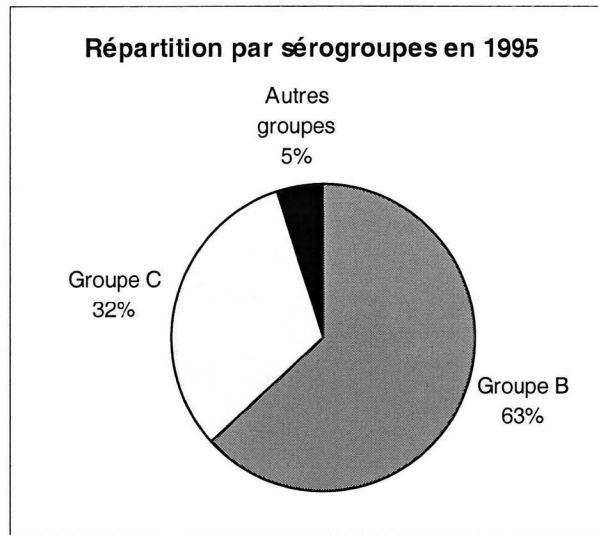
2.1.3.2.2. Angleterre et Pays de Galles

Augmentation de l'incidence / séro groupe C : 2a

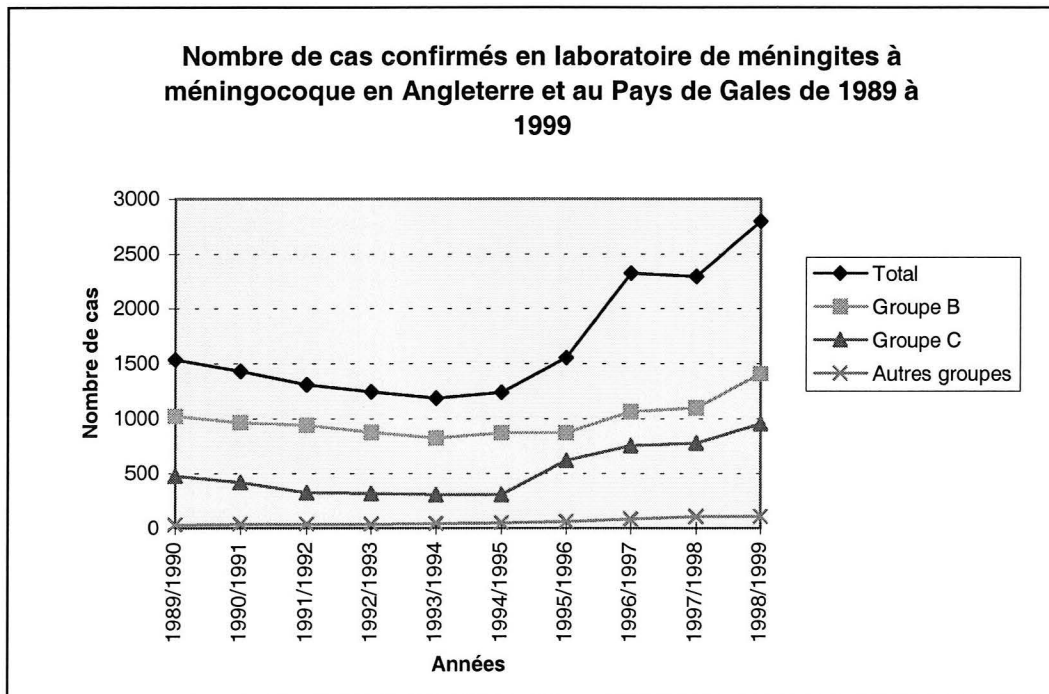
L'Angleterre et le Pays de Galles (94 - Ramsay M. et al.) font partie des pays à forte incidence des méningites à méningocoque.

Le séro groupe B cause la majorité des infections, mais la proportion des cas dus au séro groupe C augmente depuis 1995. Plus précisément, le sérotype C : 2a est responsable de cette augmentation alors que les autres sérotypes du séro groupe C diminuent. Il a été démontré que cette augmentation était due au clone ET-15 provenant du complexe ET-37 comme en Amérique du Nord.

Figure 20 : répartition par séro groupe en Angleterre et Pays de Galles, 1995 (d'après Ramsay)

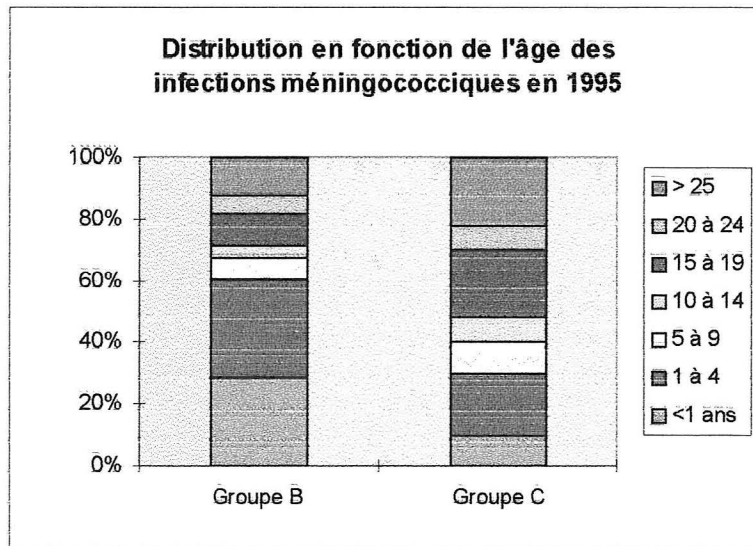


Le nombre de méningites à méningocoque diminue depuis 1989. Cependant, on enregistre en 1995, une réelle augmentation de l'incidence. Par ailleurs, le taux de cas mortels, qui avaient considérablement baissé, enregistre une nouvelle hausse.

Figure 21 : Nombre de méningites à méningocoque en Angleterre et au Pays de Gales (d'après ¹PHLS)

On observe de plus, une répartition par groupe d'âge différente. *N. meningitidis C* touche en majorité les 15-19 ans.

Figure 22 : distribution en fonction de l'âge des infections méningococciques en 1995, Angleterre et Pays de Galles (d'après S.J. O'Brien).



2.1.3.2.3. Irlande

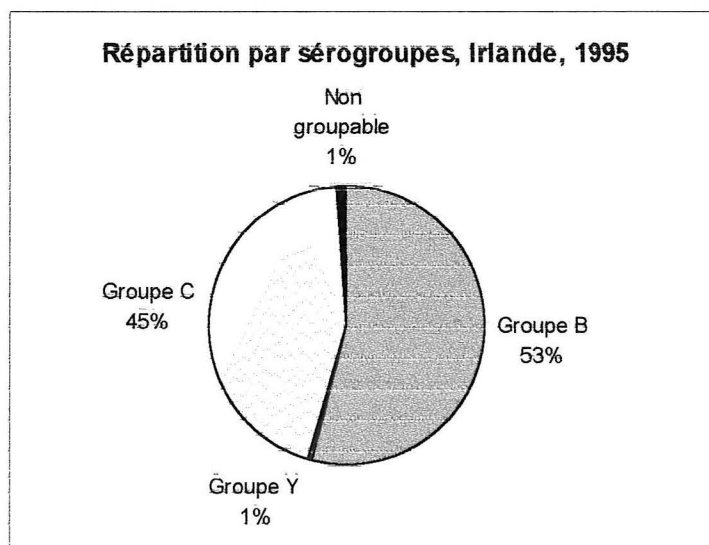
Augmentation de l'incidence / sérogroupe C

L'Irlande (30 - Fogarty J. et al.) a un des taux les plus importants d'infections méningococciques d'Europe de l'ouest (5.9/100 000). Ce taux varie considérablement selon les régions (8.5/100 000 à 0.5/100 000) (Voir carte).

La moitié des cas survient de décembre à mars. L'incidence est la plus forte chez les moins de quatre ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes (53% contre 47%). 9% sont mortels.

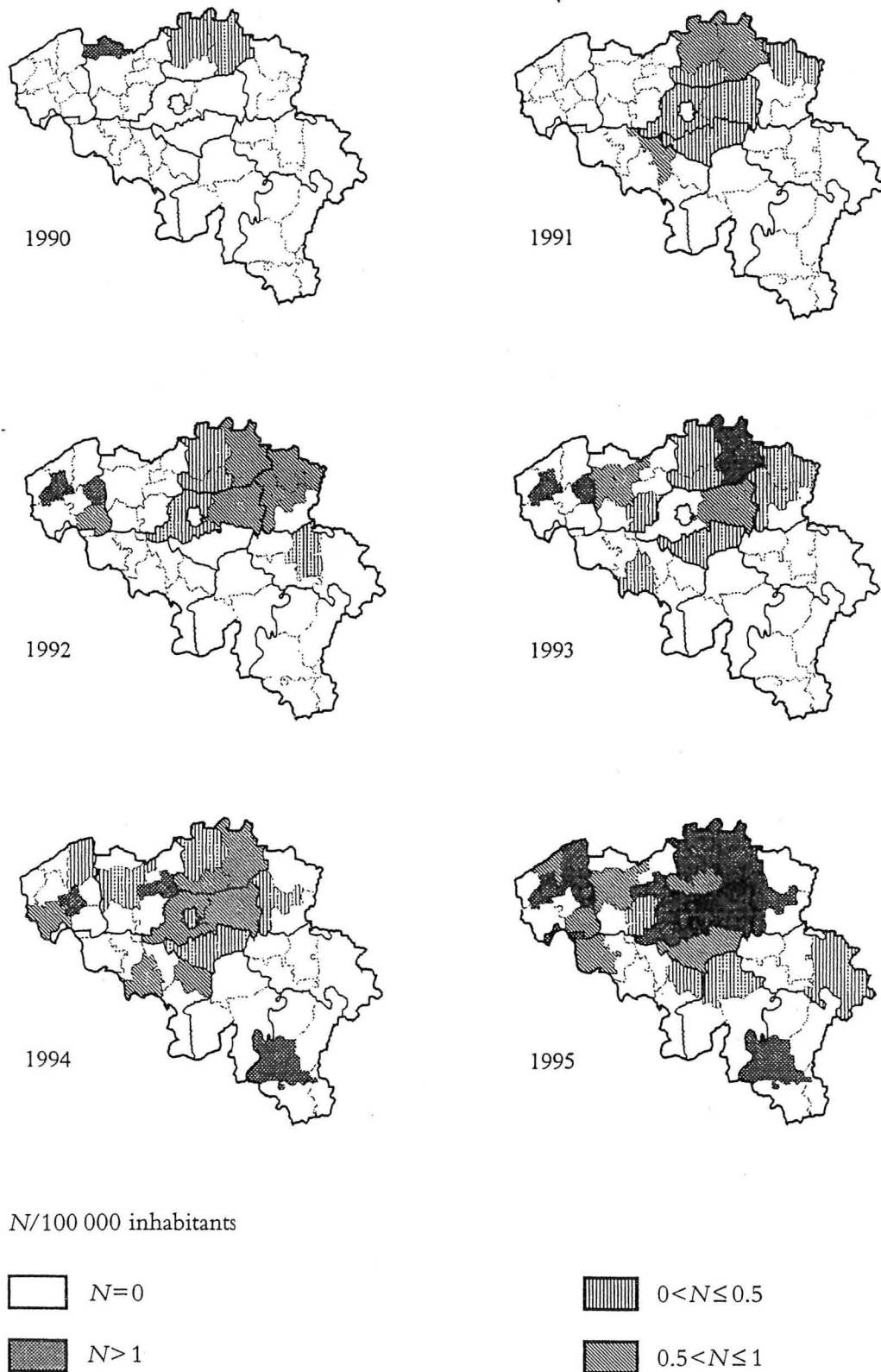
Le sérogroupe le plus important est le B. On observe toutefois une augmentation du nombre de cas dus au sérogroupe C. En 1995, la répartition était la suivante.

Figure 23 : répartition par sérogroupe, Irlande, 1995 (d'après J. Fogarty)



L'Irlande a décidé de mettre en place un système national de surveillance microbiologique des infections à méningocoque. Il date de novembre 1994.

Figure 24 : Evolution de la répartition géographique des méningites à méningocoque en Irlande
(d'après Fogarty)



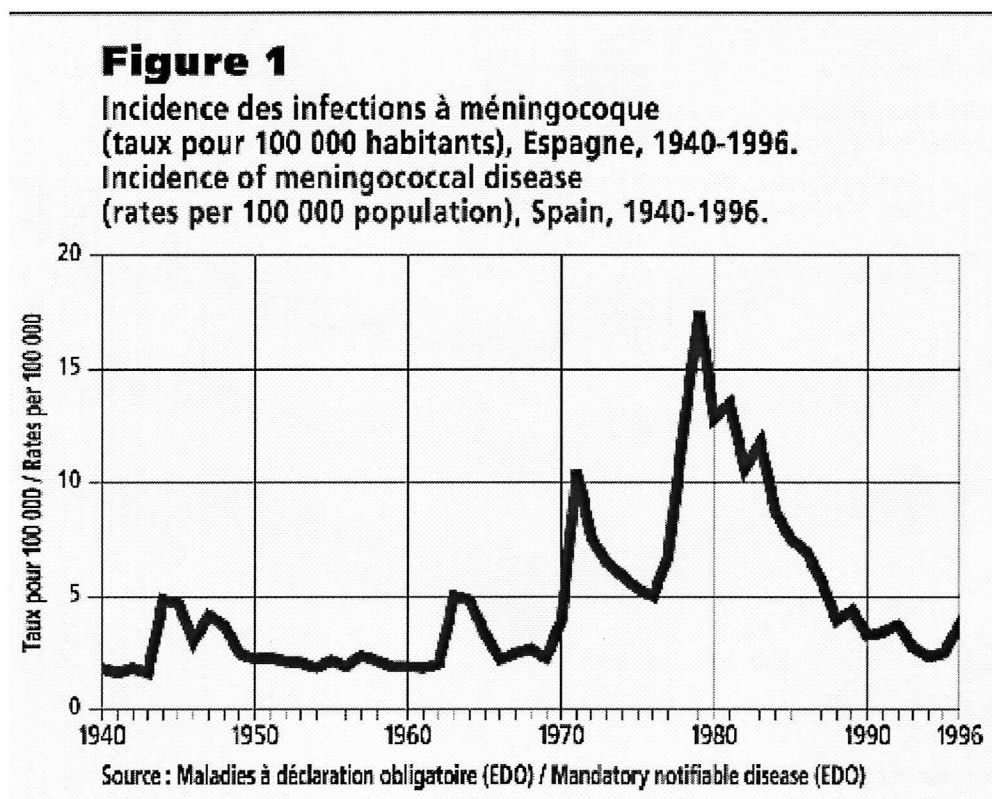
2.1.3.3.Espagne

Augmentation de l'incidence / sérotype C : 2b

N. meningitidis est l'agent étiologique le plus fréquent en Espagne à l'origine de méningites bactériennes.

L'incidence des infections méningococciques a considérablement diminué ces 20 dernières années. Cependant, depuis 1995 le nombre de cas déclarés augmente. Cette augmentation a tout d'abord concerné les régions du Nord Ouest de l'Espagne puis s'est étendue à tout le pays atteignant un taux de 3,5% pour 100 000 contre 2,3 les années précédentes.

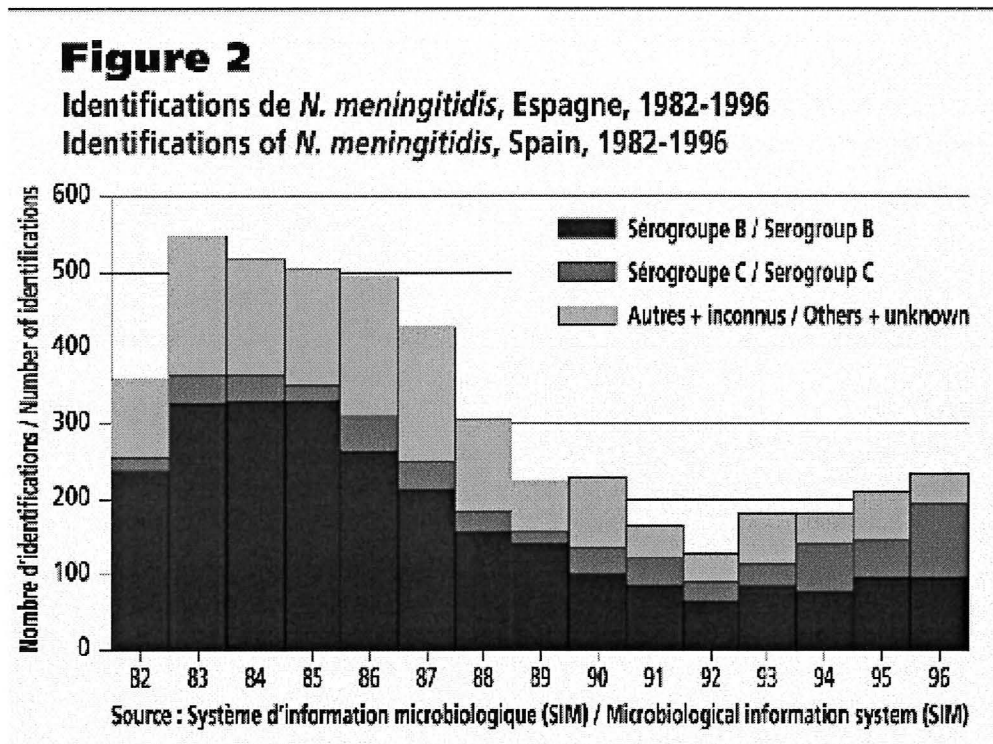
Figure 25 : incidence des IM en Espagne, 1940-1996 (d'après S. Mateo)



Dans les années 1980 les infections méningococciques se caractérisaient par une prédominance du sérotype B. Mais depuis le début des années 90, on note une augmentation des souches de sérotype C.

Dans certaines régions, en 1995-1996, on a observé à la fois une incidence plus élevée et une prédominance de *N. meningitidis* groupe C, notamment de sous-type C:2b:P1.2,5. Il est intéressant de noter que ce phénotype n'est pas réellement nouveau en Europe et qu'il était prédominant en Ecosse dans les années 80. Ce clone appartient vraisemblablement au groupe A4. Le même complexe clonal était également prédominant en Grèce au début des années 1990, mais associé à un polysaccharide du sérotype B.

Figure 26 : incidence des IM par sérogroupes, Espagne, 1982-1996 (d'après C.L. Cubells)



Cette tendance s'est poursuivie jusqu'à l'année épidémiologique actuelle (1997) et s'est étendue aux régions voisines. Elle a conduit au lancement de campagnes de vaccination, certaines de masse, d'autres ciblées aux populations identifiées à risque.

Le taux de létalité pour les années 96-97 (7,2%) est significativement plus élevé que celui observé pour la période 90-95 (5,3%). Après contrôle, il ressort que la létalité due à *N. meningitidis* C est beaucoup plus importante que celle due au sérogroupe B.

De 1989 à 1996, on a observé une nouvelle tendance concernant les taux spécifiques selon l'âge. L'incidence dans le groupe des enfants de moins de 1 an a décru de façon significative, alors qu'elle a progressé dans les autres groupes d'âge surtout dans le groupe des 5-19 ans.

D'après une étude récente (18 - Cubells C.L. et al.) les souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline dans 48% des cas. Le traitement de choix implique donc l'utilisation des céphalosporines de troisième génération.

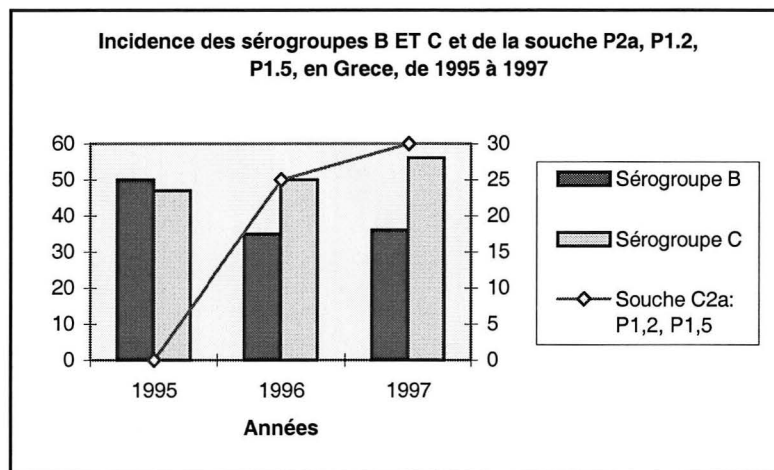
2.1.3.4.Grèce

Augmentation de l'incidence / Séro groupe C : 2a

En Grèce (53 - Kremastinou J. et al.), l'incidence est faible. Les cas d'infection à *N. meningitidis* sont sporadiques, avec quelques groupes de cas saisonniers. En 1994, le CNM (Centre National de référence des Méningocoques) a été réactivé pour développer un réseau entre les hôpitaux et les autorités sanitaires locales afin d'améliorer le système de déclaration obligatoire.

Bien que l'incidence reste constante ces dernières années (environ 1.3 pour 100 000), la répartition dans les différents sérogroupes évolue.

Figure 27 : incidence des sérogroupes en Grèce, 1995-1997 (d'après 53- J. Kremastinou)



Ces dernières années, des épidémies saisonnières de méningites ont été observées dans des casernes. Les autorités sanitaires de l'armée projettent de mettre en place un programme de vaccination pour toutes les jeunes recrues. Cette mesure sera étendue à l'armée de l'air et à la marine.

En conclusion, on observe en Grèce une augmentation de l'incidence des infections à méningocoque C, tout particulièrement causées par des souches de phénotype C:2a:P1.2, P1.5. Les mesures préventives actuelles consistent, quand un cas survient, à éviter les lieux surpeuplés (i.e. les établissements scolaires les camps militaires), à administrer un traitement prophylactique aux " contacts proches " et à vacciner lors de l'apparition de foyers de cas liés aux sérogroupes A ou C.

2.1.4. Augmentation de l'incidence / sérogroupe B

2.1.4.1. Belgique

Augmentation de l'incidence / sérogroupe B : 4

Le nombre d'infections méningococciques augmente depuis 1990 (0.8/100 000 en 1990 contre 2/100 000 en 1995) (*111 - Van Looveren M. et al.*).

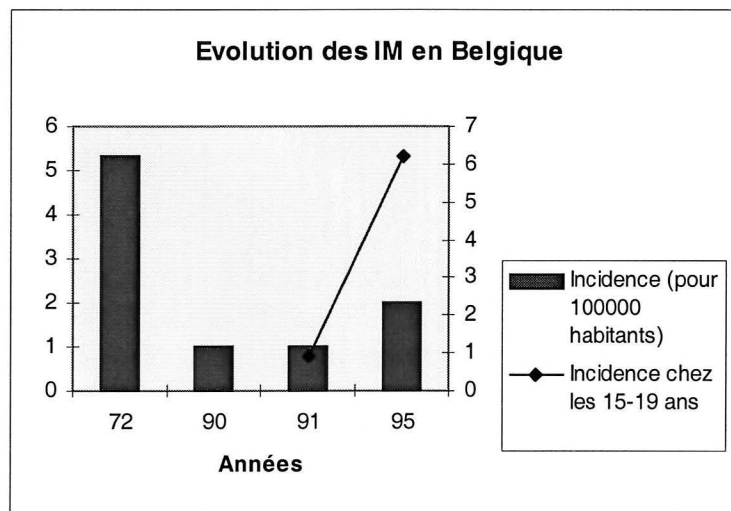
L'augmentation du nombre de cas est principalement due au sérogroupe B (B :4 :P1.4 et B non typable :P1.4). Ces souches appartiennent aux clones de la lignée III. Cette diffusion peut être interprétée comme une migration vers la sud des clones de cette lignée présents en Hollande dans les années 1980.

Le sérogroupe B comptait pour 40% des cas en 90 et compte pour 74% en 95.

En fait, il a toujours été responsable de la majorité des cas, mais ces dernières années, sa proportion a dépassé les 80%.

Le nombre de cas prédomine chez les 0-4 ans. Pourtant, depuis 1993, l'incidence augmente chez les 15-19 ans. Dans ce groupe d'âge, l'incidence est passée de 0.9 en 1991 à 6.2/100 000 en 1995.

Figure 28 : évolution des IM en Belgique, 1972-1995 (d'après M Van Looveren)



Les laboratoires de surveillance notent un haut niveau de résistance aux sulfamides et quelques cas de résistance à la pénicilline.

2.1.5. Conclusion sur l'Europe

Dans la plupart des pays européens, la déclaration des cas de méningites à méningocoque est obligatoire. L'incidence est en général faible, bien qu'elle varie en fonction des pays, et des régions. Des différences dans les systèmes de déclaration sont probablement responsables d'une proportion substantielle de ces variations. La sensibilité (probabilité pour un cas d'infection d'être déclaré) et la valeur prédictive positive (VPP) (probabilité qu'un cas déclaré soit réellement une infection à méningocoque) diffèrent de façon marquée entre les pays. La VPP est très influencée par la définition de cas utilisée pour la surveillance. Pour prendre un exemple, les systèmes de déclaration en France et en Espagne diffèrent par leur sensibilité (respectivement 70% et 93%) et par leur VPP (91% et 70%). Ainsi, pour une incidence réelle identique, l'incidence déclarée serait 1.7 fois plus élevée en Espagne qu'en France. (43 - *Hubert B. et al.*).

La majorité des cas est due au sérotype B (plus de 85% des cas en Autriche, Belgique, Pays-Bas et Slovénie), mais ces dernières années, on observe une augmentation du nombre de cas, avec une croissance accrue du sérotype C, 2a ou 2b (plus de la moitié des cas en Grèce, République Slovaque et Tchèque).

On note, par ailleurs, un décalage dans la répartition en fonction de l'âge, vers les adolescents, bien que la majorité des cas ait encore lieu chez les enfants de moins de 4 ans. (16 - *Connolly M. et al.*).

Les sérotypes B et C ne sont pas exclusifs en Europe. En Russie, en 1996, la majorité des cas était due au sérotype A suite à une épidémie dans une communauté vietnamienne. En Israël et en Suède, le sérotype Y compte pour une large part dans les infections méningococciques avec 11 % et 9% des cas respectivement en 1996.

2.2. Epidémiologie en Océanie

2.2.1. Australie

Augmentation de l'incidence par sérotype C

« The Australian National *Neisseria* Network » surveille les cas de méningite depuis 1994. En 1997, 343 cas isolés ont été confirmés en laboratoire. Le sérotype B prédomine sur tout le territoire. Les phénotypes les plus courants sont B :4 :P1.4 et B :15 :P1.7. Le sérotype C a été plus largement retrouvé en Nouvelle-Galles du Sud, où il y a eu autant de cas de méningites à sérotypes C et B. Dans ce département, la souche C :2a :P1.5 est la plus fréquente alors que dans le reste du pays c'est la souche C :2b :P1.2 qui prédomine en ce qui concerne le sérotype C. Les $\frac{3}{4}$ des souches sont de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Depuis 1994, le laboratoire de surveillance a observé des changements significatifs : augmentation du sérotype C et *shift* vers les groupes d'âges plus importants. (105 - *Tapsall J. et al.*)

2.2.2. Nouvelle-Zélande

Augmentation de l'incidence / séro groupe B :4

La Nouvelle Zélande a été touchée par une épidémie à méningocoque A en 1985-1986. Elle a, en 1991, un taux d'incidence faible de méningites à méningocoque, comparable à celui de l'Europe de l'ouest, avec les mêmes caractéristiques, à savoir une prédominance du séro groupe B.

Cependant, les laboratoires de surveillance ont noté depuis 1992 une augmentation du nombre de cas dus au séro groupe B. Ils ont identifié un nouveau clone : ET-24 (B :4 :P1.4).

L'incidence est alors passée de 1.5/100 000 en 1989 à 14.0/100 000 en 1996. (64 - *Martin D. et al.*)

Tableau XVII : Taux en fonction de l'âge (cas pour 100 000 habitants), d'infections méningococciques 1989-1996 en Nouvelle Zélande.(d'après D. Martin)

	1989	1996
< 1 ans	24,8	142
1 à 4	4,8	72,9
5 à 9	1,8	25,5
10 à 14	2	15,3
15 à 19	2,1	14,4
>20	3,1	27,1
Total	1.5	14

2.3. Epidémiologie en Amérique du Nord

2.3.1. Canada

Augmentation de l'incidence / Séro groupe C :2a / Clone ET-15

2.3.1.1.Tendance générale

La dernière épidémie enregistrée au Canada frappa, de 1940 à 1944, avec un pic d'incidence de 12.7/100 000. Depuis, de nombreux cas sont isolés avec une incidence approximativement stable, variant de 0.4 à 2/100 000.

Avant 1975, la majorité des cas était due aux groupes A et C. Après 1975, les cas de méningites à méningocoque B sont les plus nombreux. Depuis 1990, le séro groupe C est en augmentation.

2.3.1.2. Clône ET-15

Depuis 1990, le nombre de cas de méningites à méningocoque augmente à cause de l'émergence d'un nouveau clône de *N. meningitidis*, sérotype C, sérotype 2a (clône ET-15). Le sérotype C devient majoritaire. (118 - Whalen C.M. et al.)

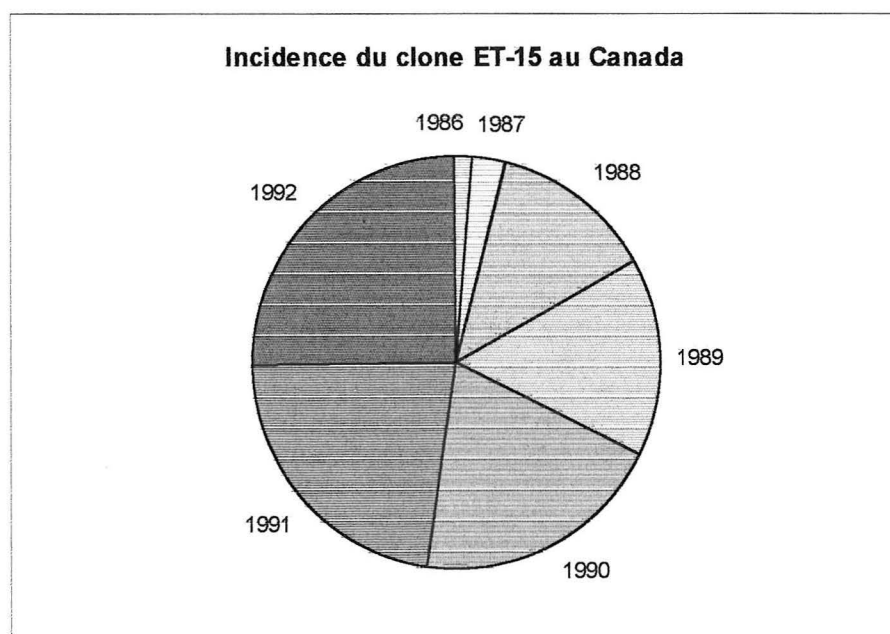
Le taux d'attaque chez les adolescents est inhabituel et est caractérisé par une mortalité importante.

A priori, les différences individuelles et les facteurs environnementaux, comme le faible niveau économique, sont importants mais pas suffisants pour être responsables de cette augmentation. Elle est probablement due à un défaut d'immunisation contre ET-15 qui est une souche nouvelle.

Par ailleurs, le clône ET-15 serait responsable d'une augmentation du nombre de purpura fulminans, en particulier chez les adolescents et les plus de 20 ans. En 1995, le taux de mortalité du clône ET-15 est de 17.8% versus 8.1% pour les autres sérotypes ($p < 0.01$).

On observe, d'autre part une modification dans la distribution en fonction de l'âge. Le nombre de cas diminue chez les moins de 5 ans, alors qu'il augmente chez les plus de 5 ans.

Figure 29 : Evolution de l'incidence du clône ET-15 au Canada, 1987-1992. (d'après C.M. Whalen)



La valeur seuil pour la mise en place de la vaccination lors d'épidémies communautaires d'infections à méningocoques C est de 5/100 000 chez les 1-20 ans (21 - De Wals P. et al.). Pendant l'automne 1992, devant l'augmentation de l'incidence et de la mortalité, 300 000 personnes furent vaccinées par le vaccin polysaccharidique.

Cependant, malgré cette prophylaxie, l'incidence dans le groupe non vacciné resta importante et des cas apparurent dans les régions qui n'étaient pas touchées auparavant.

Colportée par les médias, l'anxiété grandit dans la population et le gouvernement décida d'offrir le vaccin gratuitement à toutes les personnes, âgées de 6 mois à 20 ans, qui le souhaitaient. Ainsi, environ 1 000 000 de personnes furent vaccinées de décembre 1992 à mars 1993. L'efficacité de la vaccination a été en moyenne de 70%, plus chez les adolescents et moins chez les moins de 5 ans. Au moins 37 cas ont été prévenus la première année et l'épidémie a été contrôlée.

2.3.1.3.N. meningitidis A

Depuis 1990, 5 cas de méningites à méningocoque A ont été déclarés au Canada. En Ontario, on n'enregistra aucun cas de 1990 à 1996. Pourtant, en 1997, *N. Meningitidis A* a été isolé chez un résident du Grand Toronto. Il a été mis en évidence que la souche, sensible à la pénicilline (95 - Rawte P. et al.), a été importée lors d'un voyage en Inde (Clone III-1).

L'étude épidémiologique des méningites à méningocoque au Canada montre que la majorité des cas est due aux méningocoques B, C, Y et W135. Le sérotype C est en constante augmentation, à cause de l'apparition d'un nouveau clone, ET-15, virulent. La mortalité, ainsi que l'incidence sont en augmentation, en particulier chez les adolescents. La souche A est en voie de disparition, mais, le personnel de laboratoire qui manipule les échantillons doit être conscient qu'il peut s'agir de *N. meningitidis A*, particulièrement si les patients ont voyagé dans une zone endémique.

2.3.2. USA

Augmentation des sérotypes C et Y

2.3.2.1. Tendances générales

L'incidence des méningites à méningocoque est faible aux Etats-Unis, environ 1 cas pour 100 000 habitants.

L'incidence du groupe A est négligeable. Le groupe B est le plus important et les groupes Y et W135 comptent pour une faible proportion des méningites à méningocoque. De 1989 à 1991, 91% des cas de méningites à méningocoque étaient dus aux sérotypes B et C, les sérotypes dominants.

L'évolution du groupe C est intéressante puisque le taux d'incidence augmente de 11.9% en 1977 à 29% en 1984, pour devenir majoritaire en 86. Ainsi, par exemple, à Los Angeles, le nombre de méningites à méningocoque est passé de 1.7 à 4.1/100 000 habitants et par an, et ce, majoritairement à cause du sérotype C.

De même, une augmentation des cas de méningites à méningocoque Y a été enregistrée de 92 à 95, alors que, de 89 à 91, le sérotype Y comptait pour moins de 5% des cas.

L'augmentation de l'incidence des méningites à méningocoque est telle que certaines associations réclament la mise à disposition du vaccin tétravalent aux étudiants qui souhaitent être vaccinés. Malheureusement pour des raisons financières, Center for disease control (CDC) ne put répondre à leur demande, estimant que cela nuirait aux autres problèmes de santé publique, comme la prévention des maladies sexuellement transmissibles, la grossesse. (70 - Moore K.A. et al.)

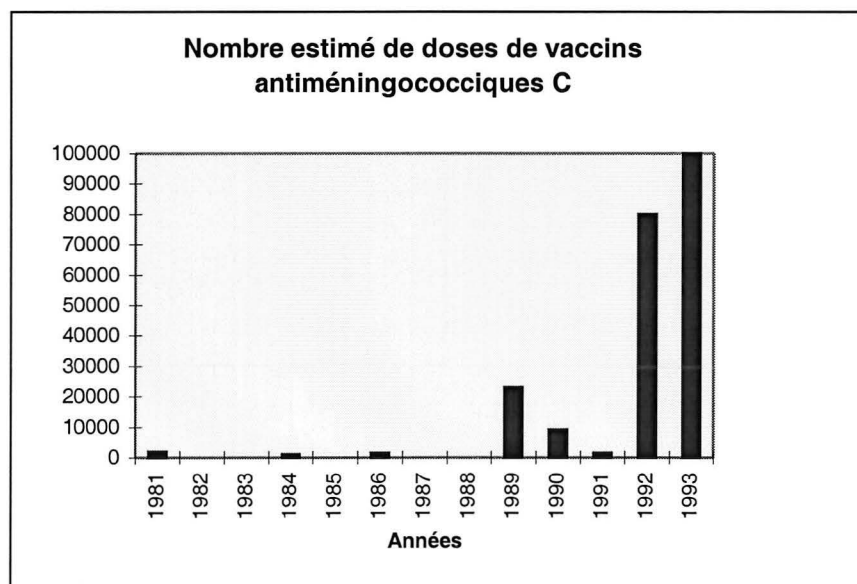
Il est légitime de se demander quelles sont les causes de cette augmentation de méningites aux Etats-Unis. Certains auteurs (40 - Harrison Lee H. et al.) avancent deux arguments : l'introduction d'un clone différent et virulent et la présence de cofacteurs qui affectent l'intégrité de la muqueuse nasopharyngée, telles les infections respiratoires et la faible immunité.

2.3.2.2.N. meningitidis C

La fréquence des cas de méningites à méningocoque C augmente. De janvier 1980 à juin 1993, 21 groupes de cas de méningites à méningocoque C ont été référencés aux Etats Unis. On note 13 épidémies en 10 ans (de 1981 à 1991) et 8 de janvier 1992 à juin 1993 (dans divers états) (49 - Jackson C. L. et al.).

Les campagnes de vaccination se multiplient (34 000 doses de 80 à 91 et 180 000 de 92 à juin 93).

Figure 30 : nombre estimé de doses de vaccins antiméningococciques C distribuées aux Etats Unis de 1981 à 1993 (d'après L. Jackson)



2.3.2.3.N. meningitidis Y

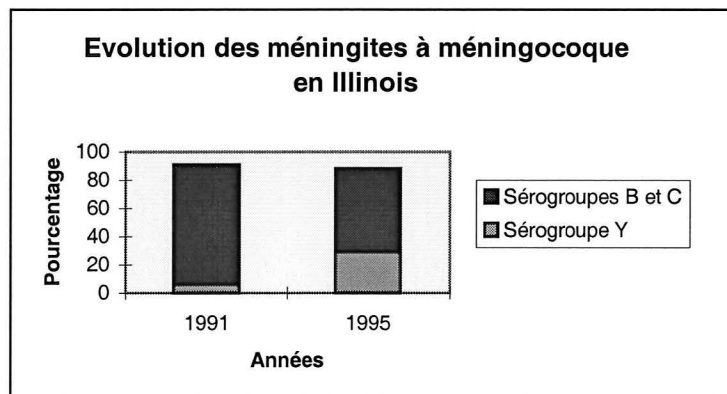
Le sérotype Y est en augmentation dans certains états des USA. [²CDC]

Exemple de l'Illinois et du Connecticut (d'après CDC)

En Illinois, 589 cas d'infections méningococciques ont été déclarés de janvier 1991 à mars 1996, représentant une incidence annuelle de 0.9 à 1/100 000 habitants. L'incidence du sérotype Y a quintuplé pendant ces 5 années. (6% en 1991 contre 29 % en 1996). La proportion des cas attribués aux méningocoques B et C tombe de 85% à 59%. (125 - Anonyme)

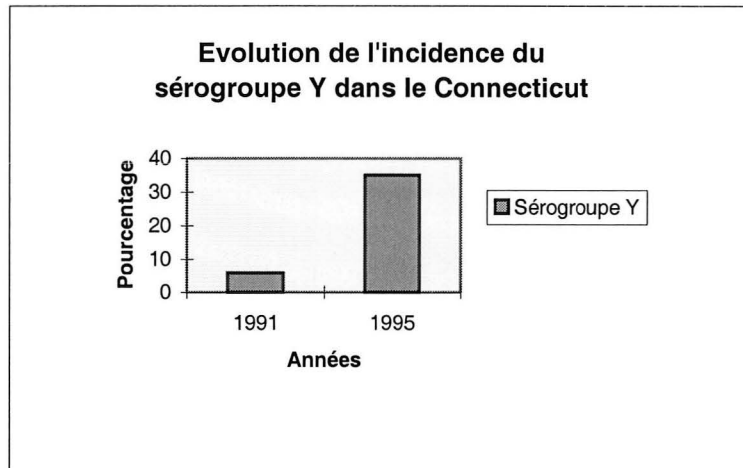
En 1995, «The Chicago department of public health», chargé de la surveillance des méningites à méningocoque, a enregistré une augmentation du nombre de cas de méningite à *N. meningitidis* Y, par rapport aux années précédentes. Le taux d'attaque a été multiplié par 20 en 4 ans (0.04/100 000 habitants en 1991 contre 0.82/100 000 en 1995). Ce taux semble cependant décroître (0.34/100 000 en 1997). On observe un *switch* vers les groupes d'âges plus importants (moyenne de 16 ans). Les données suggèrent que la valence Y devra être incorporée dans les vaccins si une campagne de vaccination était lancée. (93 - Racoosin J. et al.)

Figure 31 : évolution des IM en Illinois, 1991-1995 (d'après CDC)



Dans le Connecticut, 190 cas d'infection méningococcique furent confirmés de janvier 1991 à mars 1996. Le taux d'incidence varie de 0.7 à 1.4/100 000 habitants durant cette période. 48% des souches sont de sérotype C, 26% sont de sérotype Y, 24% de sérotype B et 1% de sérotype W 135. La proportion des cas de méningite à sérotype Y a été multipliée par 6 en 5 ans. L'âge moyen des patients touchés par le sérotype Y est de 29 ans versus 13 ans pour les autres sérotypes.

Figure 32 : évolution du sérotype Y dans le Connecticut, 1991-1995 (d'après CDC)



Aux Etats unis, les cas de méningites à méningocoque sont étroitement surveillés. On observe une augmentation du nombre de cas à sérotype Y (0 pour 100 000 habitants en 1989 contre 0.4 en 1995, ce qui représente 32.5% des cas), alors que l'incidence reste stable (1-1.4). Le sérotype Y, par rapport aux autres sérotypes, touche des personnes plus âgées.

2.3.2.4.N. meningitidis B

Exemple de l'Oregon : l'incidence des méningites à méningocoque reste à un niveau élevé en Oregon, à cause de la présence du clone ET-5. Cet état a connu une période épidémique (95-96), après une période pré-épidémique (87-92). L'incidence a doublé (1/100 000 de 87 à 92 contre 2.2/100 000 en 95-96) et a été multipliée par 13 chez les 15-19 ans. Parmi le sérotype B, 89% des souches appartiennent au clone ET-5 (22 - Diermayer M. et al.).

Pour conclure, le nombre d'infections méningococciques de sérotypes C et Y augmente sur le continent américain avec des variations importantes entre les différents états. Des campagnes de vaccination ont déjà été lancées. Par exemple, en 1998, le « Rhode Island department of health » a recommandé la vaccination de tous les habitants âgés de 2 à 22 ans, avec le vaccin tétravalent polysaccharidique, après l'éclosion de groupes de cas de méningites à méningocoque (74 - Nelson R.S. et al.). Il est nécessaire de se demander si, dans les années à venir, le vaccin polysaccharidique tétravalent A, C, Y, W135 ne doit pas être inclus dans le programme de vaccination de routine.

La méningite cérébro-spinale à méningocoque n'existe plus actuellement sous sa forme épidémique en Europe et aux Etats-Unis ; seuls des cas sporadiques éclatent en hiver dans les collectivités urbaines à forte densité de population. Une bonne infrastructure hospitalière et une thérapeutique efficace s'associent à la faible incidence de la maladie pour la reléguer au rang des préoccupations mineures des autorités sanitaires des pays occidentaux. Il est à noter que chez les enfants et les adolescents le sérotype C est plus volontiers trouvé et que ce même sérotype est aussi plus souvent en cause dans les infections graves. Des petites épidémies au sein de collectivités ou communautés urbaines ont été décrites dans certains pays d'Europe de l'ouest et d'Amérique du Nord. Elles sont dues à des souches de sérotypes B et C appartenant à des complexes clonaux particuliers et ayant une capacité de dissémination plus marquée que les souches endémiques. Aucune épidémie de ce type n'a été décrite à ce jour en France.

Il en va tout autrement en Afrique, et tout particulièrement dans une bande, limitée à l'ouest par l'Atlantique, à l'est par la mer rouge, au nord par le désert et au sud par la forêt claire, dans la « ceinture des méningites » (55 - *Lapeyssonnie L. et al.*), où la situation d'endémie peut alterner avec des épidémies imprévisibles et dévastatrices.

2.4. Epidémiologie en Afrique

2.4.1. Des épidémies meurtrières dans la ceinture de Lapeyssonnie

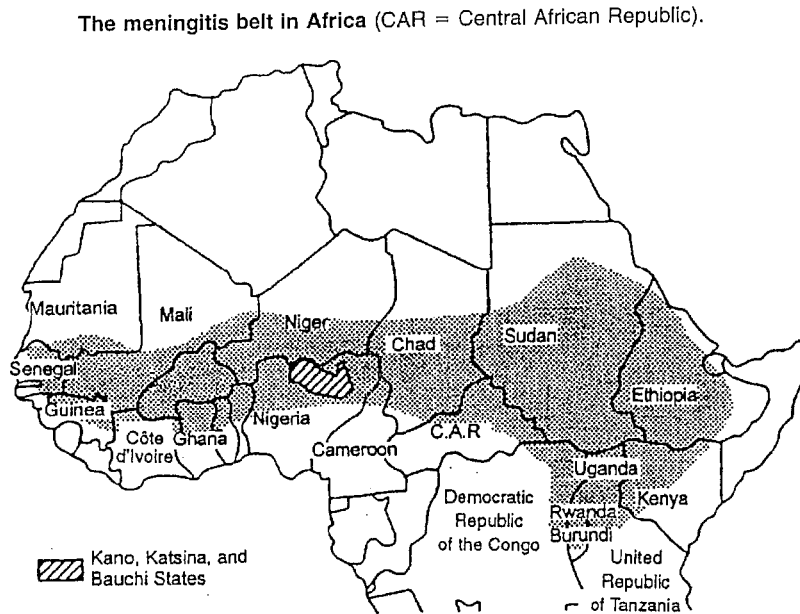
La méningite à méningocoque est la seule forme de méningite bactérienne qui provoque des épidémies. Les épidémies les plus importantes se déclarent en Afrique sub-saharienne, dans les pays de la zone à méningites, « la ceinture des méningites ». Elle s'étend de l'Ethiopie à l'est, au Sénégal à l'ouest, et concerne en tout 15 pays, dont la population est estimée à 300 millions de personnes.

Les épidémies se produisent pendant la saison sèche qui s'étend de janvier à mai et au cours de laquelle la température atteint des valeurs excessives qui peuvent dépasser les 45° sous abri. Les épidémies ont lieu principalement là où les précipitations se situent annuellement autour de 300 mm, bien qu'elles puissent éclater dans n'importe quel pays, quel que soit le climat.

Ce sont principalement les enfants en bas âge qui sont affectés, mais en période d'épidémie les grands enfants, les adolescents et les jeunes adultes sont également touchés.

En Afrique, les épidémies peuvent être de grande ampleur. L'agent étiologique est principalement *N. meningitidis*, sérotype A.

Figure 33 : Carte de la ceinture des méningites en Afrique (d'après H. Veeken et al)



Les épidémies meurtrières frappent de façon cyclique, environ tous les 8 à 10 ans. Il semble que les intervalles entre les principales épidémies deviennent plus courts, et plus irréguliers depuis le début des années 80. Bien qu'il existe actuellement des vaccins efficaces contre les sérogroupes A, C, Y, W135, ces épidémies sévissent toujours avec une mortalité et une morbidité importante.

Au cours des vagues d'épidémies explosives qui ont déferlées sur l'Afrique subsaharienne, on a pu enregistrer des taux d'incidence allant jusqu'à 1000 cas pour 100 000 habitants. En 1996, une épidémie touchant plusieurs pays de l'Afrique de l'ouest s'est traduite par environ 180 000 cas dont 18 000 décès. 40 000 personnes souffrent de séquelles, alors que l'incidence avait baissé au début des années 90 (à titre de comparaison le taux d'incidence en Europe est de 0.001%).

Cette pandémie a entraîné jusqu'à maintenant la notification d'environ 300 000 cas auprès de l'OMS. Les pays les plus touchés ont été le Nigeria, le Burkina Faso, le Mali et le Niger. En 1998, les flambées épidémiques survenant au Tchad et au Cameroun ont représentées environ 30% des cas notifiés cette année là.

Au cours de ces dernières années, seule la Mongolie a notifié une grande épidémie de méningite à méningocoque A en dehors de l'Afrique. (1994/1995)

Les études montrent que la souche concernée est le clone III-1 responsable de toutes les épidémies actuelles.

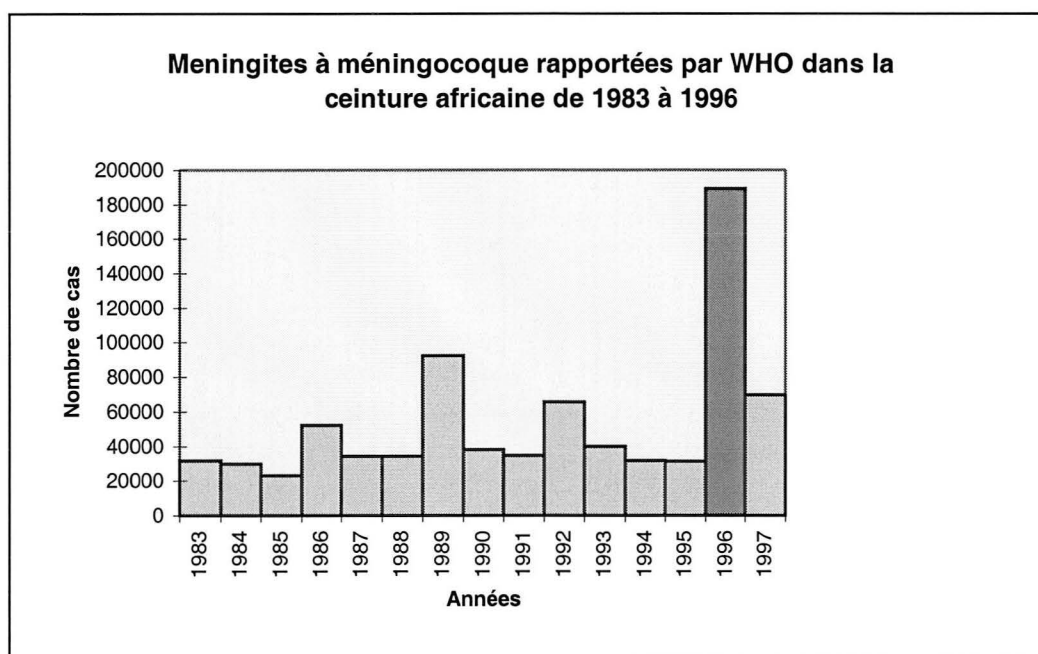
En effet, au début des années 1980, le clone III-1 (A :4 :P1.9) a causé une épidémie en Chine et au Népal, avant de se propager dans le nord de l'Inde en 1985. En 1987, la même souche de *N. meningitidis* a été transportée par les pèlerins musulmans du sud de l'Asie jusqu'à la Mecque et à Médine, en Arabie Saoudite, où elle a infectée 7000 personnes.

Seul un nombre relativement restreint de cas parmi les résidents européens et d'Amérique du Nord ont été touchés par cette épidémie, et ces cas ont été associés à des pèlerins retournant dans leur foyer. La souche a continué de se propager en Afrique après le retour des pèlerins musulmans dans les pays de la ceinture des méningites.

En Afrique, le clone III-1 a été isolé pour la première fois en 1988 au Tchad, en Ethiopie et au Kenya. La souche se dispersa progressivement dans toute la ceinture des méningites. Elle fut identifiée au Niger en 1991, au Soudan en 1993 et au Mali en 1993-1994.

Le climat était sec et humide : une épidémie de méningite était probable (96 - Riou J.Y. et al.).

Figure 34 : IM rapportées par l'OMS dans la ceinture des méningites, 1983-1997 (d'après John B Robbins)



1996 : Jusqu'en octobre

Au Niger, ce clone fut responsable de 5815 cas, dont 605 furent fatals, durant la seule première semaine de mars 1995.

L'épidémie se propagea. La mortalité variait de 6.6 à 18.3%

En résumé, en 1996 et 1997, de nombreux pays de la ceinture des méningites ont connu de graves épidémies de méningites à méningocoque, avec 188 341 cas signalés en 1996 et 69 518 en 1997. Malgré des chiffres encore élevés, on observe heureusement un fléchissement de l'activité méningococcique.

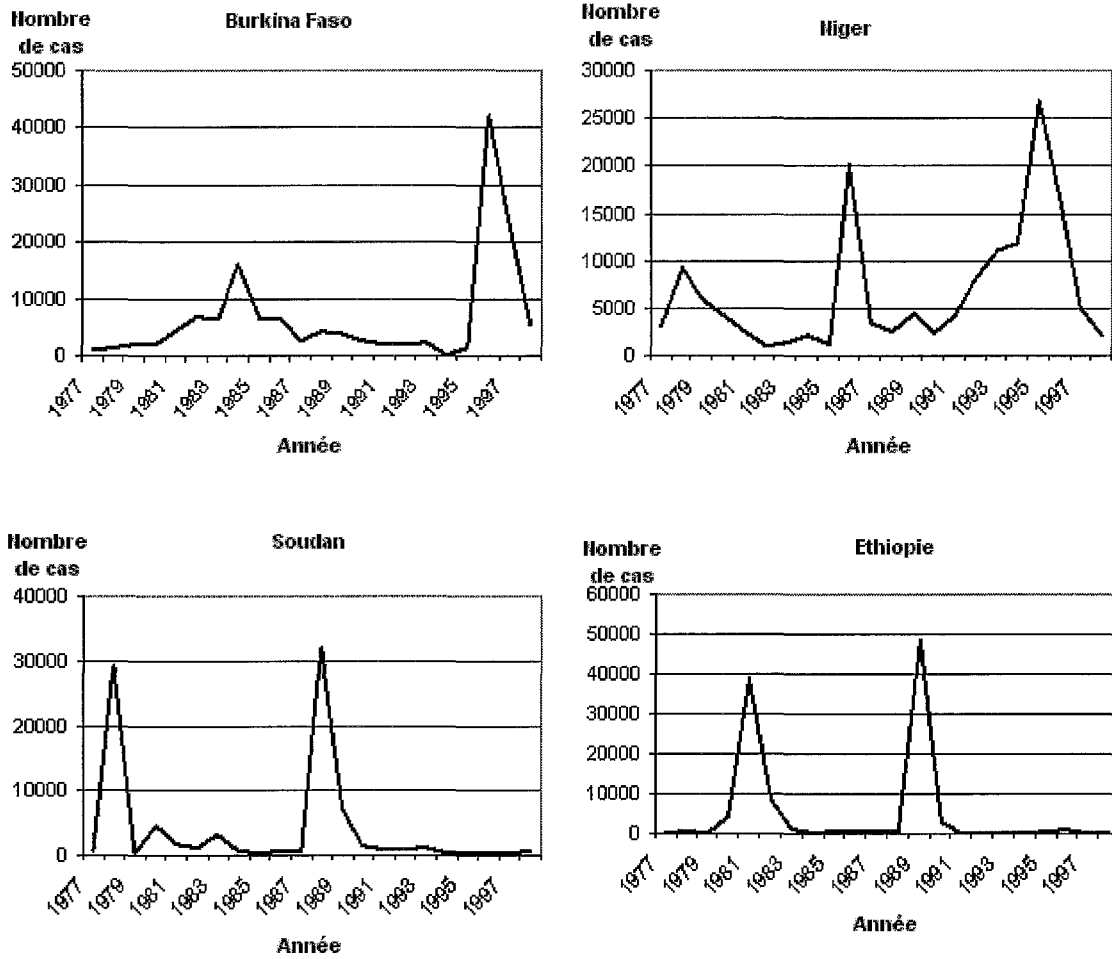
Tableau XVIII : Total cumulé des cas de méningite déclarés dans la région africaine de l'organisation mondiale de la santé du 01 janvier au 04 octobre 1996. (122 - Anonyme)

Pays	Cas	Décès
Bénin	699	84
Burkina Faso	42129	4226
Burundi	7	0
Cameroun	178	30
République Centrafricaine	155	22
Tchad	1079	109
Cote d'Ivoire		
Erythrée		
Ethiopie	771	11
Ghana	479	41
Guinée	89	15
Malawi	269	29
Mali	7244	831
Mauritanie		
Mozambique	2132	121
Niger	16050	1493
Nigeria	75069	8440
Sénégal		
Togo	517	100
Rép. Unie de Tanzanie	316	26
Zaire	86	11
Zambie	1897	194
Total	149 166	15 783

Les graphes ci dessous démontre la nature périodique des épidémies et le raccourcissement de l'intervalle entre deux épidémies observés au cours des dernières décennies apparaît pour le Niger. En 1998, l'OMS publiait que le Soudan et l'Ethiopie qui ont connu des épidémies importantes au cours des précédentes décennies mais qu'aucune augmentation de cas ne s'était produite dans les années 90. Cela soulignait la nécessité pour les autorités sanitaires de ces pays de se tenir en alerte et de se préparer à prendre efficacement en charge des épidémies étendues dans le futur.

En 1999, le Soudan a connu une énorme épidémie de méningite qui a fait près de 32 000 cas, dont plus de 2 200 mortels. Cette flambée a cependant été fortement réduite par rapport à ce qu'elle aurait pu être, grâce à l'action rapide et coordonnée des autorités sanitaires soudanaises et de leurs partenaires internationaux.

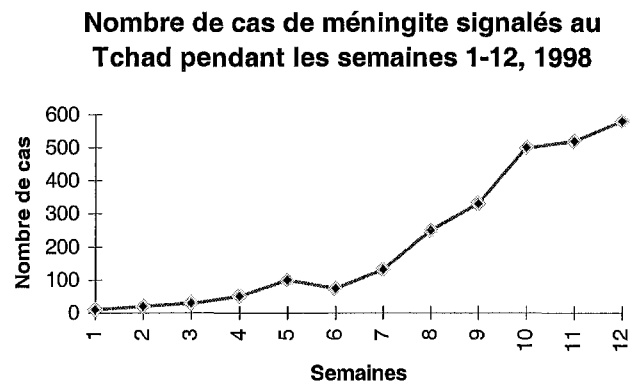
Figure 35 : Nombre de cas de méningites à méningocoques notifiés à l’OMS par certains pays de la « zone à méningites » entre 1977 et 1998.



2.4.2. La méningite au Tchad

Le Tchad ne connaît pas le fléchissement général de l’incidence des méningites à méningocoque en Afrique, puisqu’une épidémie se déclara en 1998 (121 - Anonyme).

Figure 36 : nombre de cas de méningite signalés au Tchad, 1998 (depuis le 29/12/97)



Comme le montre le graphe ci-dessus, 2835 cas ont été enregistrés sur 12 semaines, dont 239 mortels (environ 10% !). Le nombre de cas enregistrés pendant ces 3 premiers mois a été deux fois plus important que celui enregistré pendant toute l'année 1997.

Des campagnes de vaccination ont été organisées dans les villes où le taux hebdomadaire dépassait 5 cas /100 000 habitants. Au total, 1 650 000 personnes ont été vaccinées.

L'épidémie a été maîtrisée grâce à l'aide des associations humanitaires.

2.4.3. La méningite au Mali

Le Mali a connu de 1939 à 1994 sept grandes épidémies toutes dues à *N. meningitidis* A. De 1988 à 1993, le sérotype A a été supplanté par le groupe C, à l'origine de bouffées épidémiques localisées dans le pays. A partir de 1994, le groupe A a de nouveau supplanté le groupe C, causant une épidémie de février à avril 1994.

Parmi les souches de méningocoques de sérotype A, toutes appartiennent au sérotype 4, la plupart sont de sous-type P1.9 et les autres P1.7. Parmi celles de sérotype C, toutes sont de sérotype 2a, P1.y. Ce variant est rare dans les autres pays (4 souches seulement isolées aux Etats-Unis) (52 - Koumaré B. et al.).

Le Mali a été assez lourdement touché par l'épidémie de 1996. Du 01 janvier au 04 octobre, on enregistra 7244 cas et 831 décès. Le pic a eu lieu la 17^{ème} semaine. Le taux d'incidence retomba largement la 27^{ème} semaine.

2.4.4. La méningite au Zaïre

Une épidémie de méningites à méningocoque éclata au Zaïre, en 1994, suite aux événements survenus au Rwanda qui provoquèrent un afflux massif de réfugiés rwandais au Nord Est du Zaïre. Un passage obligé de ce flux migratoire évalué à plus d'un million de personnes en quelques jours s'est effectué au niveau de la ville de Goma (Zaïre).

Le manque d'eau potable, les conditions sanitaires déplorables de cette population campant dans les moindres espaces libres de la ville ont été des facteurs déclenchants d'une meurtrière épidémie de choléra, puis d'une sournoise flambée épidémique de dysenterie bacillaire.

Le personnel de santé s'est rapidement préoccupé de la surveillance des cas de méningite.

Tous les facteurs favorables à la survenue d'une épidémie de méningite à méningocoque étaient réunis : climatique (sec et froid), démographiques (forte densité de population dans les camps), environnementaux (nombreuses poussières volcaniques) et intrinsèques (diminution des défenses immunitaires).

La surveillance des méningites s'est heurtée à plusieurs problèmes, liés à l'absence de structures sanitaires capables d'affirmer le diagnostic puisque l'hôpital de Goma ne pouvait effectuer qu'un diagnostic présomptif, après coloration de Gram. Par ailleurs, les camps de réfugiés étant éloignés de Goma, le transport des prélèvements, bien que réalisé dans les meilleures conditions possibles, restait difficile.

Le but de cette surveillance était de déclencher suffisamment tôt les procédures d'approvisionnement en vaccin antiméningococciques, pour réaliser une couverture vaccinale rapide, dès que le seuil de 10 cas /100 000 habitants / par semaine serait atteint.

Les équipes médicales ont rapidement mis en évidence une épidémie de méningites à méningocoque A :4 :P1.9 avec un taux d'attaque important chez les moins de 14 ans.

Le seuil épidémiologique atteint, les autorités décidèrent la mise en place de la vaccination de masse avec le vaccin polysaccharidique bivalent chez les enfants âgés de 1 à 12 ans. L'épidémie a été rapidement maîtrisée.

Les cas déclarés étaient traités par chloramphénicol huileux (plus efficace que le chloramphénicol aqueux) (76 - *Niel L. et al.*).

2.4.5. Sérogroupes W135

Il n'est pas impossible d'isoler le sérotype W135 en Afrique. Quelques souches de méningocoques W135 ont été isolés, en 1994 et 1995 au Mali et en Gambie (NT, P1.5,2) ainsi qu'au Cameroun et au Tchad.

La mise en évidence de ce sérotype en Afrique implique que l'analyse épidémiologique par sérogroupage est nécessaire avant la mise en place d'une vaccination, puisque les sérotypes A et C ne sont pas exclusifs (54 - *Kwara A. et al.*).

2.4.6. Le rôle des associations humanitaires

Différentes associations humanitaires oeuvrent pour une meilleure protection de la population africaine contre les épidémies de méningites à méningocoque. Parmi elles, l'OMS, Médecin du monde, Médecin sans frontières....

L'International Coordinating Group (ICG), groupe constitué de différentes associations humanitaires gouvernementales ou non (OMS, UNICEF, MSF, Croix rouge, Croissant rouge, AMP, CDC) a été créé en 1997, suite à la terrible épidémie de 1996 dans la ceinture africaine. Cette organisation a permis de mettre en place un processus de financement des vaccins, un système de surveillance des épidémies et l'acquisition de vaccins en quantités suffisantes. Ce groupe s'oriente désormais vers la prévention plus qu'à la confrontation d'urgence contre les épidémies.

Ces organisations humanitaires se heurtent à des problèmes de large ampleur puisqu'il faut :

- Pouvoir dépister rapidement une épidémie c'est-à-dire mettre au point un système de surveillance et de notification fiable.
- Etre capable de confirmer rapidement l'étiologie de la souche c'est à dire avoir des moyens de laboratoire.
- Avoir un stock de vaccin suffisant pour pouvoir vacciner rapidement lorsque le seuil épidémique est atteint.

Les associations humanitaires peuvent se féliciter de la réussite des campagnes de vaccination conduites dans divers pays.

80 millions de personnes furent vaccinées en 9 mois au Brésil en 74-75. Au Mali, en 1981, 400 000 personnes furent vaccinées en 3 mois. Pendant l'épidémie au Togo, en 1997, 150 000 doses de vaccins ont été administrées.

En 1980, une épidémie de méningite à méningocoque A a été contrôlée au Rwanda : la vaccination de masse a été décidée deux ans après le début de l'épidémie (10 000 cas dont 400 décès). La vaccination stoppa l'épidémie locale et on ne nota aucun cas pendant les 15 mois qui suivirent. On remarqua par ailleurs une diminution du nombre de cas dans les environs proches. (10 - *Bosmans E. et al.*).

Depuis 1997, les organisations humanitaires mettent en place des mesures prophylactiques :

- Formation du personnel de santé
- Estimation des besoins en vaccins
- Validation d'un modèle épidémiologique
- Stock de vaccins acceptables pour le pays

Par ailleurs, le nombre de vaccins disponibles pour 1997 était peu important (14 millions de doses), suite à l'épuisement des stocks en 1996. Il était donc essentiel que ces vaccins soient utilisés là où on en avait le plus besoin et sans gaspillage. Les plans d'action mis en place ont permis de répondre correctement à la demande et de limiter le nombre de cas.

Le GCI a pu immobiliser, uniquement pour 1997, 4 millions de \$ et récolter 200 000\$ en dons, ce qui a permis de distribuer 5.3 millions de doses aux pays les plus touchés. (124 - *Anonyme*).

2.4.7. Le problème des faux médicaments

Il a été distribué de faux vaccins (sans aucune trace de produit actif) en 1995, lors d'une épidémie au Niger. On évalue à 60 000 le nombre de personnes vaccinées avec ces faux vaccins. Un journal français d'août 1995 publiait que les faux vaccins auraient entraîné plus de 3000 morts ! (85 - *Pinel J. et al.*).

2.4.8. Vaccination ou traitement

Il existe un vaccin polysaccharidique antiméningococcique A/C sûr, bien toléré et très efficace. Pourtant, en 1996, une épidémie de méningites à méningocoque A frappe en Afrique, fait des centaines de morts et laisse des séquelles chez des milliers de personnes. Elle démontre que bien que les moyens de lutte existent, leur utilisation est loin d'être optimale. Devant des problèmes économiques évidents, la vaccination n'est, à ce jour, ni obligatoire, ni systématique.

Comment peut-on mieux lutter contre ce fléau, sans oublier les faibles ressources des pays atteints ? Quelle priorité pendant une épidémie de méningites à méningocoque ? Vaccination ou traitement ? Faut-il vacciner avant l'épidémie ou faut-il vacciner lors de l'épidémie ? Autant de questions qui restent en suspens.....des solutions hétérogènes....

Jusqu'à aujourd'hui, la politique était de vacciner le plus rapidement possible lorsque l'on dépassait un « seuil » (nombre de cas pour 100 000 habitants et par semaine), fixé par chaque pays.

Certains auteurs (98 - *Robbins J.B. et al.*) défendent la thèse de la vaccination en masse préventive pour permettre d'éradiquer totalement les méningites à méningocoque A dans la ceinture africaine. Cette équipe avance que la vaccination est le moyen de prévention le moins cher (les études ne sont pas décrites). Elle sollicite donc l'introduction du vaccin polysaccharidique antiméningococcique dans le programme de vaccination de routine des enfants (une première injection à deux ans et une deuxième quand ils rentrent à l'école). Elle défend son point de vue en se demandant si le méningocoque va s'arrêter aux portes de la ceinture des méningites, ou s'il va s'étendre aux autres pays du monde.

Une étude de terrain, menée au Bénin, confirme l'efficacité de la vaccination avant l'épidémie (41 - *Hassan J. et al.*). Depuis 1988, dans deux départements du Bénin (Atacora et Borgou), la stratégie vaccinale consiste à laisser le vaccin à la disposition de la population, dans les centres de soins fixes et mobiles. La couverture vaccinale dépassa 60% de la population, de 1991 à 1994, en Atacora, et 50%, de 1993 à 1996, en Borgou. Durant ces périodes, aucune épidémie ne fut enregistrée alors que des épidémies sévères étaient déclarées dans les états voisins (Burkina Faso, Nigeria, Togo). La situation de ces deux départements ne constitue pas la preuve que la vaccination préventive a évité l'épidémie, mais elle a sans doute réduit le nombre de cas et limité son extension géographique. Le coût pour la communauté a été négligeable (le prix n'est cependant pas publié). Le problème est que le vaccin procure une immunité de 5 ans seulement. Une grande campagne d'information devra donc être menée afin de revacciner la population qui se croit protégée définitivement.

Cette équipe affirme que la détection précoce de l'épidémie suivie par une vaccination en masse permet au mieux de prévenir 50% des cas, ce qui n'est pas acceptable. Même dans ce scénario, il faut s'assurer que le système de surveillance fonctionne parfaitement, que le niveau d'alerte est pertinent, et que les vaccins sont immédiatement disponibles ainsi que les équipes médicales.

Deux arguments discréditent la vaccination avant l'épidémie : le prix (revaccination tous les 5 ans, coût des vaccins, coût de l'équipe médicale...) et les difficultés d'organisation (quelle couverture vaccinale ?).

La vaccination en masse débutée lorsque le seuil d'alerte fixé par chaque pays est atteint donne d'assez bons résultats. Par exemple, la valeur seuil (15/100 000/semaine) a été atteinte au Ghana, en mars 1997 (83 - *Peltola H. et al.*). Les autorités déclenchèrent une campagne de vaccination en masse. Un million et demi de personnes furent vaccinées en 7 semaines grâce à la présence sur place du personnel médical suite à une précédente et récente épidémie de fièvre jaune. La couverture vaccinale fut de 72%. Les autorités prétendent avoir prévenu 23% des cas et 18% des décès. Il est estimé que si la vaccination avait été faite en une semaine, 54% des cas et 45% des décès auraient été prévenus.

La vaccination lors de l'épidémie coûte cher. Une étude financière (113 - *Veeken H. et al.*) a été réalisée suite à l'épidémie meurtrière qui a sévi au Nigeria, en 1995-1996. La vaccination des nigériens a débuté lorsque le taux d'attaque était de 461 cas pour 100 000 habitants, avec

un taux de létalité de 17%. Environ 930 000 personnes ont été vaccinées et le taux de létalité est rapidement tombé à 8%. Le coût total a été de 630 000\$, soit 0.64\$ par vaccination et 35\$ par cas traité. Le nombre de cas de méningites évitées a été de 700, et le nombre de décès de 54. On estime à environ 6000\$, le coût par décès évité.

Donc, en dépit d'une vaccination de routine, la mise en place d'une vaccination en masse doit se faire en urgence, dès que l'alerte est donnée, afin de prévenir le maximum de cas.

Cependant, de nombreux pays de la ceinture de Lapeyssonnie sont nettement moins organisés que le Ghana. Par exemple, en Ouganda, seulement 2.5\$ par personne et par an sont consacrés à la santé. On voit mal comment ce pays peut s'offrir un système de surveillance adéquat des méningites à méningocoque et comment il peut s'offrir plus de 1 million de vaccins si une telle épidémie se déclarait.

2.4.9. Conclusion

La prévention des méningites à méningocoque en Afrique restera difficile tant que les vaccins ne procureront pas une immunité à long terme et pourront, ainsi, être incorporés dans la vaccination de routine. Tous les espoirs se portent sur les vaccins conjugués. (119 - Woods C. *et al.*)

En situation épidémique, la vaccination de circonstance repose sur la stricte surveillance épidémiologique et est capable d'enrayer en quelques semaines une épidémie. Elle nécessite une planification (établissement d'un programme d'approvisionnement en vaccins avant la survenue de l'épidémie) et une mise en œuvre rapide qui prend en compte la distribution géographique des cas, les taux d'attaque selon l'âge, les ressources disponibles (personnels, matériels, logistique). Plus la vaccination sera débutera tôt, plus elle sera rentable. (67 - Miller M. *et al.*).

En situation non épidémique, la fréquence et la sévérité des épidémies observées ces dernières années suggèrent la mise en œuvre de programmes de lutte basés sur la vaccination de circonstance dite « préventive » avant la saison de la méningite dans des zones ou groupes de population à risque. Cette stratégie peut particulièrement s'appliquer dans des zones d'accès difficile où la rapidité d'une réponse à l'épidémie par une vaccination de masse ne peut être garantie.

Il est impératif de surveiller étroitement l'incidence des méningites à méningocoque et la sensibilité des souches aux antibiotiques. L'objectif de la surveillance est de proposer des mesures de prévention appropriées.

Le développement de vaccins combinés contre différentes bactéries responsables de méningite, efficace chez l'enfant, aurait un impact majeur dans la réduction de l'incidence de cette maladie.

2.5. Protection du voyageur

Le risque de méningites à méningocoque est faible pour le voyageur, mais l'histoire recense quelques cas (épidémie de La Mecque en 1987, au Népal...)

Etant donné que le méningocoque ne peut survivre dans l'environnement, la transmission ne se fait que par contact direct avec les sécrétions nasales ou la salive d'une personne infectée.

Une saine hygiène de base demeure donc le meilleur moyen de prévenir la propagation de ce microbe.

- Lavage fréquent des mains.
- Eviter le partage du même verre, de la même cigarette, ou des mêmes aliments.
- Se couvrir la bouche et le nez lors de la toux et des éternuements.

La vaccination est obligatoire pour :

- Les voyageurs se rendant en pèlerinage (Haj, La Mecque)
- Les personnes effectuant un séjour prolongé en zone d'endémie, en période épidémique ou lors de la saison sèche (décembre à juin) : ceinture de l'Afrique subsaharienne, allant de la Mauritanie à l'Ethiopie, et certains pays de l'Afrique centrale, comme le Rwanda, la République Centrale d'Afrique, la République démocratique du Congo.

La vaccination n'est pas recommandée pour les personnes qui séjournent brièvement dans les zones d'activité méningococcique et qui ont peu de contacts étroits avec la population locale.

Le vaccin s'administre en une seule injection SC 10 jours au moins avant le départ.

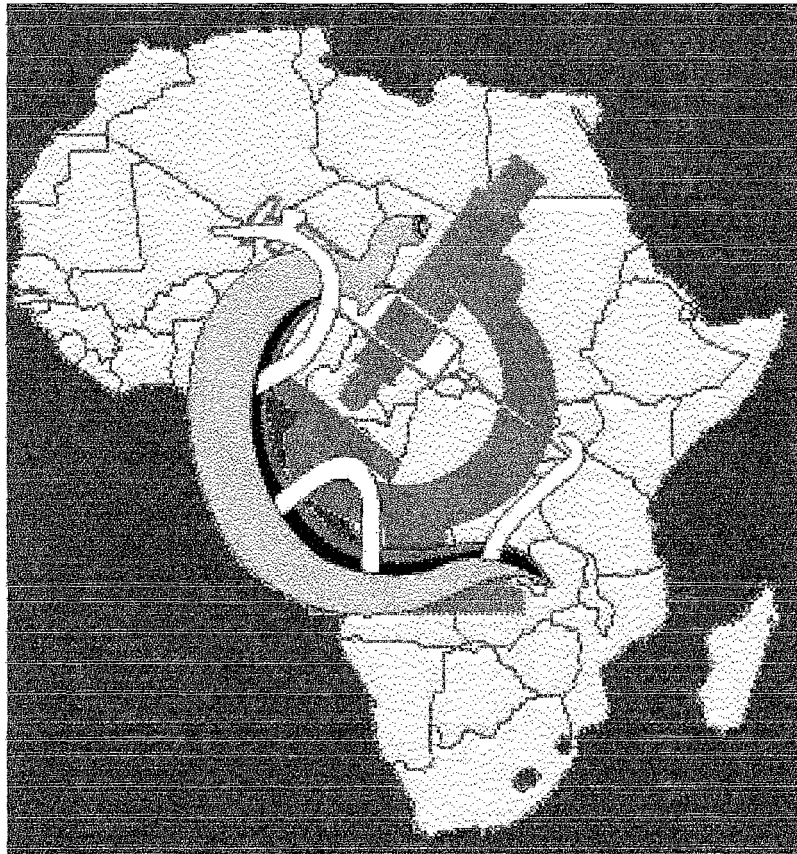
Il faut rappeler que le polysaccharide A est peu immunogène chez l'enfant de moins de 3 mois et que le polysaccharide C est peu immunogène chez l'enfant de moins de 18 mois (³ *Anonyme*).

Devant la rapidité de l'évolution des méningites à méningocoque, capables de tuer un enfant en bonne santé en quelques heures et devant l'incidence élevée des méningites en Afrique, il apparaît nécessaire de rechercher des moyens prophylactiques. Ils sont de deux ordres.

Tout d'abord, la chimioprophylaxie, par antibiothérapie, du malade et des sujets contacts, permet d'éviter d'autres cas à partir d'un cas primaire mais n'est possible que si l'incidence est faible. D'autre part, dans les pays où le taux d'incidence est élevé comme en Afrique, il faut orienter les recherches vers la synthèse des vaccins en vue d'une éradication totale de *N. meningitidis*.

TROISIEME PARTIE

**PROPHYLAXIE
DES MENINGITES A
MENINGOCOQUE**



3. PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE

Peu d'infections provoquent autant d'émotion que l'apparition d'un cas de méningite à méningocoque. La capacité de *N. meningitidis* à tuer un enfant en quelques heures est une des raisons de cette angoisse. La prophylaxie des méningites à méningocoque est une nécessité.

Au début du siècle, les mesures prophylactiques étaient de deux ordres : réduire les contacts interhumains et prévenir l'entrée dans le pays d'une source étrangère de contamination. La réduction des contacts constituait en la fermeture des marchés pour encourager les usagers à rentrer chez eux, l'interdiction des réunions publiques et la diminution du nombre de clients admis au cinéma (une place sur deux devait rester vacante), la fermeture des écoles, la diminution du nombre de passagers dans les bus, la création de barrages sanitaires... Les paysans devaient abandonner leur village pour aller vivre dans des huttes de paille temporaires, destinées à n'abriter la nuit qu'une seule personne à la fois. Ces mesures, trop rigoureuses, qui bouleversaient la vie des paysans durant des mois, conduisaient les familles à cacher les malades des autorités sanitaires. Souvent, on ne connaissait l'existence de la méningite dans un village qu'à la découverte de nombreuses tombes fraîchement creusées dans les cimetières.

Ces mesures s'accompagnaient d'une désinfection rhinopharyngée qui avait pour but de détruire le méningocoque dans le rhinopharynx (instillation de bactéricides variés, gargarismes...). La première technique constituait en l'expulsion dans les narines, à l'aide d'une seringue, d'une solution bactéricide (eau de Javel, liqueur de Dakin...). Son efficacité réelle est douteuse, d'autant qu'elle irritait encore plus un rhinopharynx déjà bien mal traité par les poussières, le sable, la sécheresse....

On remplaça plus tard cette technique barbare par l'utilisation de la poudre de sulfamides, introduite dans le rhinopharynx par prises nasales. Cette technique donna d'assez bons résultats.

Aujourd'hui, la prophylaxie des méningites à méningocoque est moins agressive et mieux acceptée par la population, bien que limitée. Elle consiste en l'éradication du portage rhinopharyngé de *N. meningitidis* des sujets « contacts » (chimio prophylaxie) et la diminution de la transmission par vaccination.

3.1. CHIMIOPROPHYLAXIE

N. meningitidis a pour seul habitat les muqueuses de l'homme. Cette bactérie ne résiste pas plus de deux heures dans l'environnement en raison de sa sensibilité aux variations de pH, de température et de déshydratation. Ces faits rendent illusoire des mesures de désinfection des locaux où a séjourné le malade.

Les méningites à méningocoque sont des maladies à déclaration obligatoire (maladie n°13). La prophylaxie des sujets contacts est régie par la circulaire de février 1990 de la direction générale de la santé.

Voir annexe : circulaire relative à la prophylaxie des infections à méningocoques. (36 - Girard J.F. et al.)

La chimioprophylaxie doit répondre à trois critères :

- Eradication du portage rhinopharyngé des sujets contacts, afin de rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente en empêchant sa diffusion secondaire. Près de 60% des cas secondaires apparaissent dans la semaine suivant le premier cas.

- Ne pas créer d'émergence de souches résistantes.

- Action rapide et prolongée dans le temps, sans décapiter une éventuelle méningite.

La mise en place de la chimioprophylaxie par antibiothérapie de la population cible, c'est-à-dire les sujets contacts doit se faire le plus tôt possible après la découverte d'un cas de méningite. On parle d'urgence préventive.

Les sujets contacts sont :

- Les sujets vivant au domicile du malade ou ayant eu des contacts répétés avec le cas dans les dix jours précédant l'hospitalisation.

- Les sujets ne vivant pas au domicile du malade mais ayant eu des contacts répétés avec le cas, dans les 10 jours précédant l'hospitalisation.

- Les collectivités de jeunes enfants. Dans les écoles primaires, les collèges et les lycées, les prescriptions seront élargies selon qu'il y a un seul cas, plusieurs cas dans la même classe, d'autres cas dans l'établissement.

Le malade pouvant rester porteur durant sa convalescence doit recevoir une chimioprophylaxie.

Le personnel de laboratoire doit respecter certaines mesures de sécurité : port de masque, travail sous hotte bactériologique... (97 - Riou J.Y. et al.).

Le personnel hospitalier est amené à prendre des mesures de sécurité comme le port de masque.

3.1.1. Choix de l'antibiotique

L'antibiotique choisi doit être efficace sur *N. meningitidis* et ne doit pas créer d'émergence de souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la concentration minimale inhibitrice pour *N. meningitidis*. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Il ne doit pas décapiter une éventuelle méningite. Il doit être bien toléré et avoir peu de contre-indications. Il doit être d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée.

Certains antibiotiques sont à écarter :

- Pénicilline, Ampicilline, Erythromycine car leurs concentrations locales sont insuffisantes.

- Sulfamides : résistance due à la mutation du gène codant pour la dihydroptéroate synthétase. Cet antibiotique ne doit pas être utilisé à cause du très haut niveau de résistance des souches.

- Tétracycline : résistance plasmidique.

Les antibiotiques utilisés en pratique sont :

- **La rifampicine** : le taux d'efficacité de la rifampicine est important (75 à 98%). Elle est utilisée pendant deux jours seulement et le taux de réacquisition est faible (environ 10 % au bout de 11 mois). Les contre-indications (grossesse, porphyrie, et maladie hépatique sévères) sont rares, surtout chez les moins de 18 ans qui forment la majorité des sujets à risque.

Il existe très peu d'effets indésirables aux doses employées dans cette indication, moyennant quelques précautions d'emploi concernant le port des lentilles de contact (risque de coloration définitive des lentilles), la coloration rouge des urines et de la salive et l'interaction avec les contraceptifs oraux.

Quelques cas de résistance ont été signalés par mutation au niveau du gène rPorB et par baisse de la perméabilité membranaire. Son utilisation comme traitement de la tuberculose a été un argument contre son emploi comme moyen prophylactique. Cependant, il n'a jamais été démontré qu'une prescription de courte durée puisse induire l'apparition de BK résistants. De plus, le risque de prescription de rifampicine à but prophylactique chez un tuberculeux dont le diagnostic n'aurait pas été fait, a été estimé aux Etats-Unis à environ 1 sur 100 millions.

- **La spiramycine** : elle est utilisée en cas de contre-indication à la rifampicine. Elle a l'avantage d'avoir une bonne efficacité et peu de contre-indications, mais elle a deux inconvénients majeurs : elle doit être prise pendant cinq jours de suite (ce qui rend difficile l'observance du traitement) et le taux de réacquisition est important (on estime que 12 jours après la fin du traitement, 41% des sujets sont porteurs).

Des études très récentes (19 - Cuevas L.E. et al.) ont démontré l'efficacité de certains antibiotiques utilisés comme une alternative à l'utilisation de la rifampicine. L'avantage est qu'ils ne nécessitent qu'une seule prise :

- La **ciprofloxacine** : administrée en une seule dose de 500 mg, elle éradique la bactérie dans le rhinopharynx dans 90% des cas. Elle est contre indiquée chez la femme enceinte ou qui allaite et l'enfant, sauf s'il n'y a pas d'autres alternatives.

- La **ceftriaxone** : administrée en une seule dose, elle éradique la bactérie dans 100% des cas, mais la voie d'administration (intramusculaire) est mal acceptée.

3.1.2. Posologie et durée du traitement

Tableau XIX : posologie des antibiotiques utilisés dans la chimioprophylaxie des méningites à méningocoque.

DCI	Age	Posologie	Durée du traitement
Rifampicine	Enfant < 1 mois	5mg/kg toutes les 12 heures	2 jours
	Enfant > 1 mois	10mg/kg toutes les 12 heures	
	Adulte	600mg toutes les 12 heures	
Spiramycine	Adulte	3 000 000d'UI toutes les 12 heures	5 jours
	Enfant	75 000 UI/Kg toutes les 12 heures	
Ciprofloxacine	Adulte	500mg	Une seule prise VO
Ceftriaxone	Enfant < 15 ans	125mg	Une seule dose IM
	Adulte	250mg	

VO = Voie Orale IM = Intramusculaire DCI = Dénomination Commune Internationale

N. meningitidis est l'une des bactéries les plus courantes à l'origine de méningite bactérienne dans le monde entier et la seule capable de provoquer d'importantes épidémies de méningite.

La chimioprophylaxie (simple et efficace) peut éviter des cas secondaires dans tous les pays où l'incidence des méningites à méningocoque est faible (France...), mais n'offre guère d'intérêt dans la lutte contre les méningococcies endémiques ou épidémiques (Afrique). Par conséquent, la vaccination basée sur des vaccins sans danger et efficaces est la seule méthode rationnelle de lutte contre les méningococcies.

Devant l'ampleur des désastres humains lors de ces épidémies, des vaccins antiméningococciques ont été développés. Nous allons décrire les différentes étapes qui ont permis leur mise sur le marché et nous analyserons les avancées des recherches actuelles : pourquoi doit-on encore rechercher des nouveaux vaccins antiméningococciques ? Comment les recherches avancent-elles ?

3.2. VACCINATION

Après plusieurs essais infructueux, la recherche démontra, dans les années 1940, que le polysaccharide capsulaire du méningocoque est capable d'induire une réponse immune chez la souris. On étudia ensuite chez l'homme le pouvoir immunogène des polysaccharides purifiés. Le succès des sulfamides dans le traitement et la prévention des méningites à méningocoque laissa la vaccination sur un plan moins essentiel. Puis, l'augmentation du nombre de cas de méningite à méningocoque résistant aux sulfamides permit d'intensifier la recherche pour un nouveau vaccin.

Les vaccins sont utilisés à la fois pour prévenir les cas secondaires chez les sujets contacts et pour stopper l'évolution d'une épidémie. La circulaire de 1990 définit les mesures à prendre : « quand un méningocoque A ou C est isolé chez le malade, dès lors que le sérotype est connu, une vaccination sera proposée conjointement à la chimioprophylaxie chez les sujets contacts, âgés de 3 mois ou plus pour le méningocoque A et âgés de 1 an ou plus pour le méningocoque C ».

Les vaccins antiméningococciques existent depuis plus de 80 ans. La porte aux vaccins actuels fut ouverte par le vaccin polysaccharidique anti-pneumococcique qui induit une bonne réponse immune et qui diminua considérablement le nombre de cas de pneumonie. En utilisant la même méthode, on tenta de synthétiser des vaccins polysaccharidiques contre les méningocoques.

Actuellement, des **vaccins polysaccharidiques** contre les méningocoques A, C, Y, W135 ont une autorisation de mise sur le marché.

Il existe aussi, en cours d'étude sur le terrain, des **vaccins conjugués contre les méningocoques A, B et C**, et des **vaccins protéiques contre le méningocoque B**.

Les recherches portent sur la mise en place de nouvelles techniques, afin de transformer la réponse immunitaire T indépendante en réponse T dépendante.

Le vaccin idéal permet une protection contre tous les sérotypes, pendant une longue période, dans tous les groupes d'âge et est bien toléré.

Le vaccin antiméningococcique est à la fois un mythe et une réalité. (73 - Nassif X. et al.)

La première partie sera consacrée à la réalité, c'est à dire l'étude des vaccins polysaccharidiques contre les méningocoques A, C, Y, W135, déjà utilisés depuis plusieurs années. Nous verrons dans les deuxième et troisième parties le mythe, avec les vaccins conjugués (bientôt réalité) et les vaccins antiméningococciques B.

3.2.1. La réalité : les vaccins polysaccharidiques A, C, Y, W135

Les recherches et les premiers essais dans l'élaboration d'un vaccin polysaccharidique contre les méningocoques A, C, Y, W135 remontent aux années 1960.

Les premiers essais permettant de juger de l'efficacité de ces vaccins furent peu fructueux : les premiers tests chez les volontaires sains ne donnèrent pas les résultats escomptés. Il fut démontré bien plus tard que le poids moléculaire des polysaccharides était trop faible (20 000d contre 80 000 d ou plus) pour induire une bonne réponse immune. Il fallut donc modifier la méthode de préparation pour obtenir le vaccin actuel.

Ajoutons que le poids moléculaire n'a pas été le seul problème dans le développement de ces vaccins. En effet, les premières études, menées sur le terrain, en Afrique, n'ont pas été concluantes. Elles avaient démontré une mauvaise efficacité du vaccin. On s'est rendu compte, plus tard, que le vaccin était bien efficace mais sensible à la chaleur (il avait subi une dépolymérisation suite aux difficultés rencontrées pour entretenir la chaîne du froid).

Les vaccins polysaccharidiques sont fabriqués à partir du polysaccharide de capsule. Le polysaccharide est différent selon le sérotype. On dispose aujourd'hui de vaccins composés de polysaccharides purifiés de la capsule de *N. meningitidis* A, C, Y, W135.

Différents laboratoires commercialisent actuellement leur vaccin polysaccharidique :

- Vaccin tétravalent A, C, Y, W135, Connaught laboratories, North York, Canada (Menomune ®)
- Vaccin bivalent A et C, SmithKline Beecham, Belgique
- Vaccin bivalent A et C, laboratoire Mérieux, France
- Vaccin bivalent A et C, Biocine (Menpovax ®)

Il apparaît que ces vaccins permettent une immunité à court terme contre les infections à méningocoque des sérotypes cités. Leur synthèse est simple et leur tolérance satisfaisante. Ils sont cependant faiblement immunogènes chez les jeunes enfants, sauf pour le groupe A, et sont sérotype - spécifique.

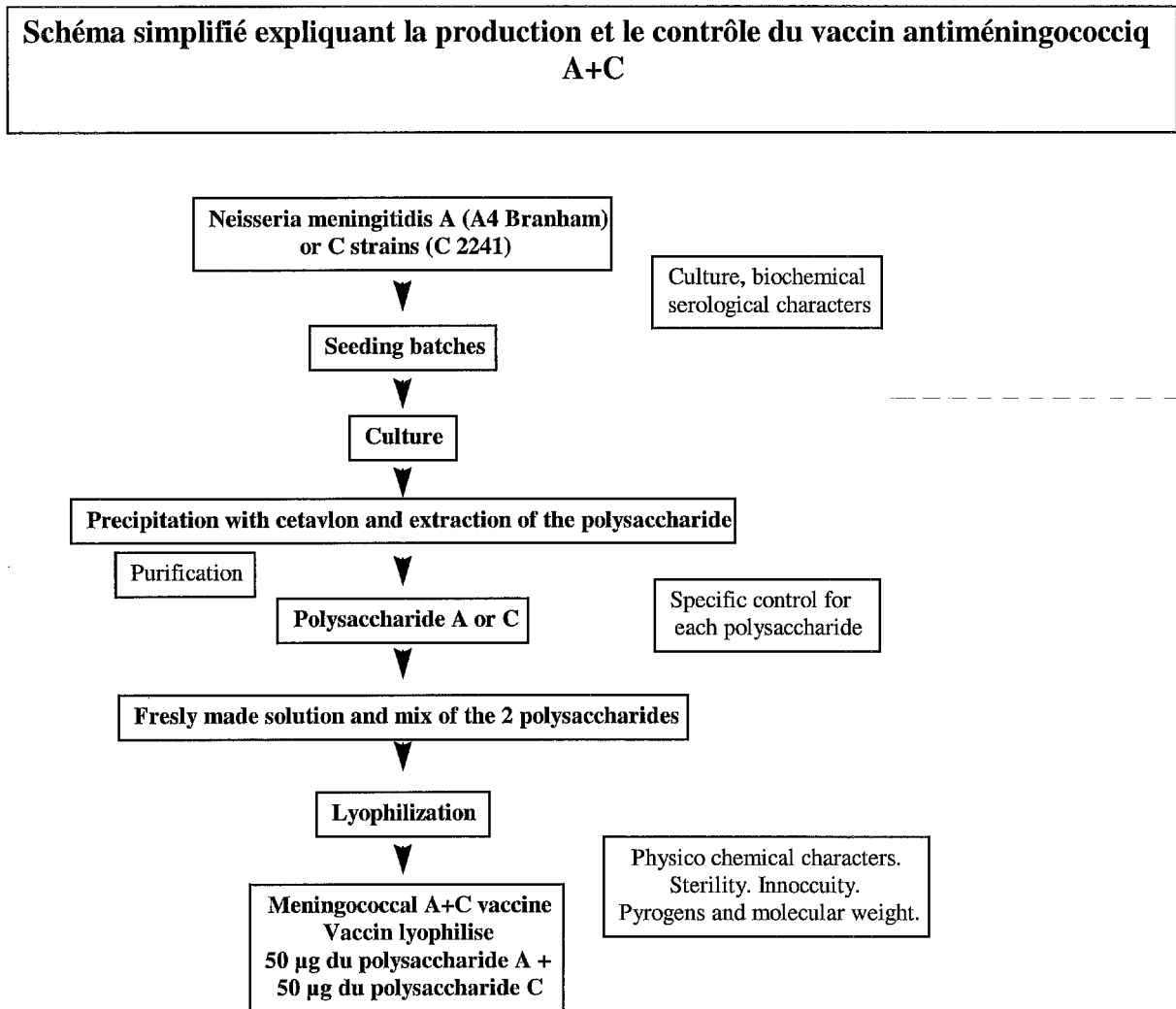
3.2.1.1. Indications

Les vaccins polysaccharidiques A, C, Y, W135 sont utilisés dans les indications suivantes :

- Maîtrise des épidémies dans les zones fortement endémiques.
- Prophylaxie des sujets contact des cas sporadiques causés par les groupes A et C.
- Pèlerinage à la Mecque.
- Voyages vers les zones hyperendémiques.
- La vaccination de routine n'est pas recommandée à cause de la relative inefficacité du vaccin et de la courte durée de persistance des anticorps chez le groupe le plus à risque (<2ans)
- On peut aussi vacciner : les personnes aspléniques ou ayant une déficience immunitaire, les chercheurs, industriels et personnels de laboratoires exposés en routine à *N. meningitidis* en solution aérosol.

3.2.1.2.Fabrication

Figure 37 : Synthèse du vaccin bivalent polysaccharidique Pasteur Mérieux MSD (*d'après Pasteur Mérieux*)



3.2.1.3.Tolérance

Les vaccins polysaccharidiques bivalents ou tétravalents sont très bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont locaux et se résument en une rougeur et une douleur au point d'injection pendant 1 à 2 jours. (126 - *Anonyme*). On constate une fièvre transitoire chez les jeunes enfants dans moins de 2% des cas. Aucun symptôme neurologique persistant n'a été signalé. En Nouvelle Zélande, 130 000 enfants ont été vaccinés face à une épidémie de méningite à méningocoque A. Dans le mois suivant la vaccination, 546 personnes ont consulté pour des effets indésirables. La plupart de ces effets furent attribués à une autre cause que la vaccination. Les autres variaient entre fièvre, céphalées, myalgie, paresthésie et faiblesse inexplicée. Aucun symptôme ne perdura. L'étude conclut que des effets neurologiques à court terme sont envisageables.

3.2.1.4. Immunologie

L'immunogénicité des vaccins polysaccharidiques dépend de nombreux facteurs, comme l'âge lors de la vaccination, le nombre d'injection, l'exposition antérieure à d'autres bactéries à l'origine d'une réaction croisée....

La synthèse des anticorps anti-A et anti-C débute cinq jours après la première vaccination. La combinaison des deux polysaccharides dans le même vaccin n'altère pas la réponse spécifique de chaque groupe. Une concentration en anticorps supérieure à 2µg/ml est protectrice.

La protection contre le méningocoque A est possible chez l'enfant de moins de 3 mois, à condition d'administrer deux doses de vaccin, à un mois d'intervalle. La deuxième dose sert de « booster » et le taux d'anticorps devient alors protecteur pendant 5 ans. Entre 2 et 5 ans, une seule injection suffit à être protectrice, mais le taux d'anticorps décroît rapidement et il faut revacciner 5 ans plus tard. Chez l'adulte, une seule injection suffit et le taux d'anticorps assure la protection pendant 10 ans.

Tableau XX : Réponse anticorps 1 mois après la première vaccination avec le vaccin polysaccharidique A, suivant l'âge (d'après 58 - Lepow M.L. et al.).

Age	Concentration moyenne en anticorps antiA (µg/ml)
3 mois	0.33
12 mois	0.84
18 mois	3.14
2 - 5 ans	5.23
6 - 8 ans	7.71
15- 25 ans	31.4

Pour le méningocoque C, une seule injection est protectrice chez le patient de plus de 5 ans. La durée maximale de la protection est de 5 ans. Entre 2 et 5 ans, la vaccination nécessite deux injections. Il est inutile de vacciner en dessous de 2 ans, le taux d'anticorps n'assurant pas la protection souhaitée.

Le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque C induit une tolérance immunologique vis à vis d'injections ultérieures quand deux doses sont administrées durant les six premiers mois de la vie. Leach et al ont remarqué une réponse immunologique moins intense après revaccination chez les enfants de six mois qui avaient été vaccinés à l'âge de deux mois, par rapport aux enfants qui ont été vaccinés pour la première fois à l'âge de six mois. (1 - Ahmad N. et al.). On considère donc qu'il ne faut pas vacciner les enfants de moins de deux ans, si on veut garder l'effet booster de la deuxième dose. (82 - Peltola H. et al.)

En fait, plus l'âge est important plus la vaccination est efficace. On note une faible efficacité de la vaccination contre le méningocoque C chez l'enfant de moins de deux ans, par rapport au méningocoque A. (120 - Anonyme). Une dose plus importante que les 50 µg de polysaccharides conventionnelle n'entraîne pas une augmentation de la réponse immune.

ATTENTION : Une conférence au meeting annuel de San Francisco soulève une meilleure efficacité du vaccin contre le méningocoque C dosé à 1µg, par rapport au vaccin utilisé, dosé à 50µg. (*Annual meeting of the infectious disease society of America*).

Tableau XXI : réponse immune induite par *N. meningitidis A et C*

	<i>N. meningitidis A</i>	<i>N. meningitidis C</i>
Réponse immune induite pendant l'enfance	+++	++
Décroissance des AC	Lente	Moins lente
Réponse	Anamnesticque	Non anamnesticque
Activité chez le nourrisson	Bonne	Faible

Pour le vaccin tétravalent américain, les polysides des groupes Y et W135 se sont révélés sans danger et immunogènes seulement chez les enfants âgés de plus de deux ans.

Tableau XXII : résumé des principales caractéristiques des vaccins polysaccharidiques antiméningococciques

Nombre d'injection	1 ou 2 suivant l'âge
Voie d'administration *	SC ou IM
Protection	En 10 jours Pendant 5 ans contre C et 10 ans contre A
Revaccination	5 ans après la première injection chez l'adulte 3 ans après la première injection chez l'enfant de moins de 4 ans

* Remarque : Menomune® ne s'administre que par voie SC.

3.2.1.5.Efficacité clinique

Les vaccins polysaccharidiques ont fait l'objet de très nombreuses études, sur le terrain. D'une manière générale, toutes les études démontrent leur efficacité, chez les adultes et les enfants (efficacité attestée à court terme de 85 à 100% chez les enfants âgés de plus de deux ans et les adultes). Les résultats sont moins bons chez les nourrissons, avec une différence entre les vaccins antiméningococciques A et C.

Au total, 18 études « de terrain » ont été réalisées pour connaître l'efficacité du vaccin contre le méningocoque A, 10 dans la ceinture des méningites, 7 incluent des jeunes enfants. Les résultats de 16 d'entre elles prouvent une réelle protection induite par le vaccin. 1 n'a pu être interprétée à cause de la dépolymérisation du vaccin par la chaleur et 1 s'est consacrée aux enfants de moins de 3 ans. Les résultats de certaines d'entre elles sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XXIII : Etudes démontrant l'efficacité du vaccin polysaccharidique antiméningococcique A. (d'après Peltola)

Pays, année	Population étudiée		Méthode	Durée de l'étude	Nombre de cas		Efficacité %
	Nombre	Age			Groupe vacciné	Groupe contrôle	
Nigeria 1971	14000	5-15 ans	Placebo		8	5	61 ^b
Egypte 1971	120000	Scolaire	Contrôlée	6 mois	0	8	100
Soudan 1973	20000	Scolaire	Contrôlée	4 mois	0	7	100
Finlande 1974	37000	Armée	Ouverte	9 mois	1	8	84
Finlande 1974	100000	3mois-5ans	Double aveugle	12 mois	0	6	100
Mongolie 1974-5	35000	0-8ans	Observation	6 mois			Probable
Nigeria 1979	20000	>1ans	Observation	3 ans	2	38	93
Malin 1981	270000	1-30 ans	Ouverte	Période épidem	29	126	84
Burkina Faso 1981	13000	3ms-16 ans	Case-control	1,2,3 ans			87, 70, 54
Gambie 1983	670000	>1ans	Observation	24 mois			78
Népal 1984	330000	1-24 ans	Observation	14 mois			82 ^a
Nouvelle Zélande 1987	17000	3ms-13 ans	Ouverte	2.5 ans	0	9	100
Arabie saoudite 1992	60000	Pilgrims	Observation		9	76	83
Mongolie 1994		2-8ans	Case-control	1 ans	54	156	92

a : 82% en terme de diminution du nombre de cas, b : Vaccin détruit par la chaleur, ms = mois

En 1974, une épidémie fit rage au Brésil. 67 000 enfants, âgés de 6 à 35 mois, furent vaccinés par une seule injection. Le vaccin fut efficace contre le méningocoque C à 75% chez les enfants âgés de 25 à 36 mois, mais apparemment non protecteurs chez les moins de 23 mois.

L'efficacité du vaccin antiméningococcique A fut évaluée en Egypte. 124 000 enfants âgés de 6 à 15 ans furent vaccinés. La protection induite fut de 100% pendant plus de deux ans.

En 1993, une étude sur l'impact d'une immunisation en masse contre le méningocoque C est lancée au Canada (21 - De Wals P. et al.). 84% de la population cible, âgée de 6 mois à 20 ans, ont été vaccinés. Cette étude montre une très bonne efficacité du vaccin (>79%, sauf chez les jeunes enfants) et démontre, par ailleurs, les bénéfices d'une vaccination de masse, puisque l'étude met aussi en évidence une décroissance du nombre de cas de méningite dans la population non vaccinée. Elle montre, en plus, que ce vaccin est très bien toléré.

En Nouvelle-Zélande, on administra deux injections du vaccin polysaccharidique chez les enfants de 3 mois à 2 ans. On n'enregistra aucun cas de méningite chez les enfants vaccinés.(57 - Lennon D et al.).

Ainsi, ces vaccins ont permis le contrôle de nombreuses épidémies :

1979 : contrôle d'une épidémie à méningocoque A au Nigeria.

1980 : contrôle d'une épidémie au Rwanda

1983 : prévention d'une épidémie annoncée en Gambie : 666 000 personnes furent vaccinées, assurant une couverture de 92%. L'efficacité du vaccin fut estimé à 78%.

3.2.1.6. Vaccination pendant la grossesse

⁴ Ahmad N. et son équipe ont étudié le vaccin polysaccharidique A/C chez les femmes enceintes. Celles-ci ont été vaccinées par une seule injection au troisième trimestre de la grossesse, afin de protéger plus activement les nouveaux nés. Il découle de cette étude, que cette technique permettrait une meilleure protection du nourrisson pendant les trois premiers mois de sa vie. Cependant, le niveau d'anticorps de ces enfants retombe au même niveau que celui des enfants non vaccinés à l'âge de trois mois seulement. Il faut donc les revacciner, à cet âge, avec un vaccin conjugué. La vaccination de la femme enceinte n'est donc pas justifiée.

3.2.1.7. Inconvénients

Une immunité à court terme contre les infections à méningocoque des sérogroupes A, C, Y et W135 peut être obtenue par des préparations polysaccharidiques bivalentes A et C ou tétravalentes A, C, Y, W135 d'une fabrication aisée et très bien tolérées. Cependant, la vaccination n'est pas recommandée pour l'immunisation en routine de la population générale pour trois raisons majeures :

- Ils n'entraînent pas de mémoire immunologique.
- Ils manquent d'efficacité chez les très jeunes enfants, principal groupe à risque. Le vaccin antiméningococcique C est peu immunogène chez l'enfant et la vaccination est impossible chez l'enfant de moins de 18 mois, car il semble se développer une tolérance lors de la deuxième injection (que faire en cas d'épidémie ?). Le vaccin antiméningococcique A est immunogène chez l'enfant et une deuxième injection augmente encore le taux d'anticorps mais la persistance des anticorps est courte (environ 2 ans). De plus, le schéma de vaccination n'est pas facile à respecter dans les milieux ruraux où l'accès à la santé est encore difficile. A (12 - *Cadoz M. et al.*)
- Ils ne protègent pas contre le méningocoque B, principale cause de méningite bactérienne dans le monde, depuis l'introduction des vaccins polysaccharidiques.

Un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque B n'a pu être développé, car la capsule du méningocoque B est peu immunogène, probablement à cause de la similitude de sa structure avec les protéines du soi. La structure de la capsule polysaccharidique du méningocoque B, polymère de l'acide sialique, est identique à la structure présente dans les glycoprotéines des tissus durant le développement et même dans certains tissus cérébraux de l'adulte (la nature du polysaccharide est identique à celle de la partie glucidique des *N cellular adhesion molecules* (NCAM)). Le risque est de développer une maladie auto-immune.

Par ailleurs, on a démontré que le méningocoque change de sérotype capsulaire avec une vitesse extraordinaire (114 - *Vogel U. et al.*). Une jeune fille de 16 ans est décédée des suites d'une infection méningococcique à sérotype B. Les prélèvements rhinopharyngés effectués chez son petit ami mettent en évidence un méningocoque C. L'électrophorèse en champ pulsé démontre la descendance commune des deux souches. Le changement de sérotype, dans ce cas, est le résultat du transfert de gènes spécifiques de sérotypes, durant la courte période de transmission de la maladie. La rapidité du « *switching* » pourrait entraîner une augmentation de l'incidence des méningites à méningocoque B.

Pour résoudre ces problèmes, des vaccins conjugués contre les sérogroupes A, B et C sont en cours d'étude. Des approches alternatives dans le développement d'un vaccin contre le méningocoque B sont activement explorées. Elles touchent les protéines de la membrane externe, les protéines du fer et le lipopolysaccharide.

3.2.2. Le mythe : les vaccins antiméningococciques B

Après l'échec des antigènes de capsule du méningocoque B pour fournir le vaccin idéal, l'attention s'est portée sur les protéines de la membrane externe, incluant les protéines de régulation du fer, dans l'espoir de synthétiser un vaccin qui protégerait contre tous les sérogroupes et tous les sérotypes.

3.2.2.1. Vaccins à partir des protéines de la membrane externe du méningocoque B

Les protéines de la membrane externe constituent une première approche dans le développement d'un vaccin contre le méningocoque B., puisqu'elles sont immunogènes. Plusieurs équipes de chercheurs se sont donc penchées sur l'élaboration d'un vaccin à partir de ces protéines et différentes études sur le terrain ont été réalisées. Deux voies d'administration sont possibles : la voie injectable, habituelle, et la voie intra-nasale.

3.2.2.1.1. Voie injectable

3.2.2.1.1.1. Vaccin bivalent, type cubain : OMP

Le vaccin de type cubain est un vaccin bivalent, associant le polysaccharide du méningocoque C à des protéines de haut poids moléculaire de la membrane externe du méningocoque B.

Polysaccharide C (50µg) - Protéines membrane externe B (50µg)

VA-MENGO C B/C

1) La synthèse cubaine

Ce vaccin est produit par le « Finlay institute », à La Havane, à Cuba.

Chaque dose contient 50 µg de protéines de la membrane externe du méningocoque B (B :4 :P1.15) et 50 µg de polysaccharide C.

Ce vaccin, autorisé dans une vingtaine de pays, s'administre en deux injections.

Plusieurs études démontrent l'efficacité du vaccin cubain :

Une étude menée à Cuba, sur des enfants âgés de 10 à 14 ans, a montré une efficacité de 81%. C'est cette étude qui a démontré pour la première fois, que des antigènes non capsulaires pouvaient induire une réponse immune.

D'autres études ont confirmé l'assez bonne protection de ce vaccin chez les enfants les plus âgés. Des difficultés persistent chez les jeunes enfants pour lesquels il manque des informations fiables.

Une étude menée à Sao Paulo, montra une efficacité de 47% chez les enfants âgés de 2 à 4 ans.

Les études chez les enfants de moins de deux ans sont contradictoires, puisque l'étude de Sao Paulo montre un effet négatif du vaccin (-37%), alors qu'une étude à Rio de Janeiro montre une efficacité de 47%, mais celle-ci a été très lourdement critiquée (l'étude a été faite par le biais de l'hôpital. Elle n'inclut pas les patients décédés rapidement, dont le taux peut atteindre 54% chez les moins de 4 ans. Ce biais surestime l'efficacité réelle du vaccin) (78 - *Noronha C.P. et al.*) et (71 - *Moraes J.C. et al.*).

A Santa Catarina, au Brésil, le vaccin protégea les enfants de moins de 4 ans, avec une efficacité de 59% sur les cas confirmés en laboratoire, et 68% sur les cas probables. (17 - *Costa E de A. et al.*)

Tableau XXIV : Efficacité du vaccin cubain dans différentes études chez les enfants et les adultes (d'après Peltola)

Etude sur l'efficacité du vaccin cubain (Résultats en %)				
	<24 mois	24-47	>47	Schoolchildren
Cuba (1987-1989)				81
Sao Paulo (1990-1991)	-37	47	74	
Rio de Janeiro (1990)	47	69	82	
Santa Catarina (1990-1992)	55	62	78	

Les études chez les enfants de moins de deux ans sont donc contradictoires, mais l'efficacité du vaccin type cubain (OMP) est prouvée chez les plus âgés. Cependant, ce vaccin (développé à partir de la souche B :4 :P1.15) présente un inconvénient majeur : il ne serait pas efficace contre les souches hétérologues. Cependant, certaines études montrent l'efficacité du vaccin sur d'autres sérotypes de méningocoque B chez les plus de 4 ans. Le vaccin étendrait son efficacité dans les groupes d'âge plus importants.

2) Synthèse canadienne (Connaught laboratories)

Un vaccin expérimental est étudié par « Connaught laboratories ». (9 - *Boslego J. et al.*)
Ce vaccin est constitué des protéines de la membrane externe de *N. meningitidis* B (100µg) complexées de façon non covalente au polysaccharide de capsule de *N. meningitidis* C (90µg), et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium.

Polysaccharide C (90µg) - Protéines membrane externe B (100µg) / Al (OH) ₃

Dans ce vaccin, les protéines de membrane externe n'ont pas une forme de vésicule, ne contiennent ni du LPS ni la protéine de classe 5. Ce vaccin est donc différent du vaccin norvégien et la synthèse est différente de celle du vaccin cubain.

L'efficacité de ce vaccin a été largement étudiée. Voyons, par exemple, les résultats mis en évidence par l'étude menée au Chili, en 1987, sur son efficacité, sa sécurité et son immunogénicité.

Une épidémie, due à la souche B :15 :P1.3, avec un taux d'attaque 20 fois supérieur à la normale, sévit depuis 1982.

L'étude est randomisée, en double aveugle, sur 40 811 volontaires chiliens, âgés de 1 à 21 ans. Le protocole de vaccination est de deux doses injectées en sous-cutané à 6 semaines d'intervalle. Le vaccin de contrôle est le vaccin polysaccharidique A, C, Y, W135 : Menomune®. La surveillance est active, pendant 20 mois.

La population de l'étude est mixte, âgée de 1 à 21 ans, excluant les femmes enceintes et les épileptiques. La plupart des participants ont été vaccinés contre les méningocoques A et C un mois auparavant.

Le vaccin étudié est un vaccin à base de protéines de membrane externe de la souche qui sévit, soit B :15 :P1.3.

La surveillance s'effectue à partir de la troisième semaine après la première injection. Elle est quotidienne dans l'hôpital le plus important, hebdomadaire dans les cliniques de moindre importance, bimensuelle à la morgue.

Cette étude a mis en évidence différents aspects du vaccin :

Surveillance des effets indésirables à court terme : les réactions observées chez les patients vaccinés avec le vaccin expérimental sont plus importantes que celles observées avec le vaccin de contrôle (réactions locales pour la plupart, mais aussi quelques réactions systémiques (évanouissement, rougeur étendue, oedème...)).

Surveillance des effets indésirables à long terme : toutes les personnes admises dans l'étude et hospitalisées dans les 6 mois qui ont suivi la première injection ont été étudiées. Deux cas seulement sont imputables au vaccin : un oedème angioneurotique chez un enfant de 8 ans et des céphalées chez un enfant de 9 ans.

Protection contre le méningocoque B : la réponse IgG très augmentée après l'injection de la deuxième dose est suivie par une baisse des anticorps après 6 mois. L'efficacité est évaluée à 51% si tous les âges sont combinés, sans protection évidente pour les 1-4 ans, et à 70% pour les 5-21 ans.

Tableau XXV : Taux d'anticorps bactéricides induit par le vaccin type cubain

	Souche B :15 :P1.3 :L3,7		Souche B :15 :P1.3 :L3,7,8	
	8 semaines après la première injection	86 semaines après la première injection	8 semaines après la première injection	86 semaines après la première injection
1-4 ans	59%	41%	12%	12%
5-21 ans	78%	83%	35%	65%

Les résultats mettent en évidence d'une part une moins bonne efficacité du vaccin chez les plus jeunes et d'autre part l'effet « booster » de la deuxième injection. Par ailleurs, le taux de protection diffère en fonction de la souche incriminée.

En fait, l'efficacité de ce vaccin est âge-dépendant. Aucune protection n'est évidente chez l'enfant de moins de 4 ans, mais elle est de 70% ($p=0.045$) chez les patients âgés de 5 à 21 ans.

3) Activité contre *N. meningitidis* A

Certaines études (47 - *Infante J.F. et al.*) tentent de mettre en évidence l'efficacité du vaccin type cubain contre les autres sérogroupes de méningocoques.

VA MENGOC-BC protège la souris contre le méningocoque A : les souris ont été immunisées avec 3 doses de vaccin à J0, J21 et J36. On provoqua les souris avec 10^7 UFC (méningocoque A) 15 jours ou 21 jours ou 45 jours après la dernière injection. Les souris provoquées 21 jours après la dernière vaccination ont montré une meilleure protection que celles provoquées 15 jours après. L'efficacité du vaccin contre le méningocoque A a ainsi été démontrée.

3.2.2.1.1.2. Vaccin vésiculaire, type norvégien : OMV

Une épidémie de méningite à méningocoque B qui dura plus d'une dizaine d'années, de 1970 à 1980, força les autorités norvégiennes à prévenir la maladie par vaccination. De 1988 à 1991, on étudia un vaccin constitué d'un complexe de la **membrane externe entière** du méningocoque B. Il montra une efficacité à 57% chez les enfants norvégiens de plus de 2 ans, bien que la méthode d'étude ait été largement critiquée. La commercialisation de ce vaccin est sur le point de commencer, l'immunisation se fera par trois injections.

Ce vaccin est synthétisé par le centre national de santé publique à Oslo, en Norvège.

Il est basé sur la souche B :15, P1.7. Chaque dose de vaccin contient $25\mu\text{g}$ de protéines de la membrane externe de classes 1, 3, 4, 5, et du lipopolysaccharide. Il ne contient pas de polysaccharide capsulaire détectable. Il induit des anticorps dirigés contre les protéines et contre le lipopolysaccharide (LPS). Le LPS aiderait à préserver les épitopes conformationnels de certaines protéines et agirait comme un adjuvant. On sait que le LPS libre est hautement toxique, mais ici, cette toxicité est réduite puisqu'il est incorporé dans des vésicules, et adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. (3 - *Andersen S.R. et al.*).

Chez les adolescents et les adultes, le vaccin vésiculaire à partir des protéines de la membrane externe apparaît être modestement efficace dans la prévention des méningites à méningocoque B. Il n'y a pas de protection évidente chez l'enfant de moins de 3 ans, ni contre les souches hétérologues.

Son activité bactéricide semble être directement corrélée à la protéine de classe 1, Por A (69 - *Moe G.R. et al.*)

Une étude randomisée, en double aveugle, a été réalisée afin de savoir si la **cimétidine** potentialise la réponse immune induite par un tel vaccin antiméningococcique B. (25 - *Drabick J.J. et al.*).

L'étude est réalisée sur des volontaires sains. On les vaccine par deux injections, à 6 mois d'intervalle. La cimétidine est prise à la dose de 300mg, 2 jours avant la vaccination et 3 jours après, 4 fois par jour. On mesure la synthèse d'anticorps.

Les résultats montrent que l'utilisation de la cimétidine n'a pas abouti à une augmentation significative de la réponse humorale. Il est peu probable qu'une dose ou une durée de traitement plus importante donne de meilleurs résultats.

Bien que cette étude ait échoué, il faut rappeler que la cimétidine peut améliorer la réponse immune et qu'elle pourra éventuellement être utilisée pour potentialiser la réponse immune d'autres vaccins, en particulier les vaccins pour lesquels on désire une réponse cellulaire, comme par exemple le vaccin contre la tuberculose.

3.2.2.1.1.3. Comparaison : vaccin cubain - vaccin norvégien

Une étude immunologique, menée en Islande (66 - *Milagres L.G. et al.*), n'a pas montré de différence significative entre les deux types de vaccins, norvégien et cubain. Seuls 13% des enfants de moins de 2 ans développent des anticorps bactéricides, ce qui explique la mauvaise efficacité du vaccin dans ce groupe à risque, contre plus de 48% chez les plus de 4 ans.

Il semblerait cependant que l'administration de trois doses de vaccin norvégien, entraînerait une meilleure réponse immune que l'administration de deux doses de vaccin cubain et élargirait le spectre vers les souches hétérologues. (99 - *Rosenqvist E. et al.*)

Il n'a pas été relevé d'effets indésirables sévères. Durant les quatre années d'étude, des douleurs au point d'injection ont été notées dans 62% des cas, et des réactions générales imputables au vaccin dans 4.3% des cas.

L'efficacité infantile des deux vaccins OMP (produit par le Finlay institute à La Havane) et OMV (produit par l'institut national de santé publique à Oslo) a été évaluée. (104 - *Tappero J.W. et al.*) et (115 - *Wenger J. et al.*)

Cette étude a été conduite à Santiago du Chili, en 1994, alors qu'une épidémie de méningite à méningocoque B sévissait depuis 1993.

L'étude différencie trois groupes d'âge : les moins de 1 an, les enfants âgés de 2 à 4 ans et les adultes âgés de 17 à 30 ans. Chaque patient reçut trois injections d'un des deux vaccins, à deux mois d'intervalle.

Tableau XXVI : Taux de réponse après 3 vaccinations à deux mois d'intervalle pour différents groupes d'âge (d'après Tappero)

Age	Nombre de personnes incluses dans l'étude	Réponse contre la souche épidémique après vaccination hétérologue	Réponse contre la souche épidémique après vaccination homologue
<1an	187	0 %	>90%
2 à 4 ans	183	31 à 35 %	>67%
17 à 30 ans	173	37 à 60 %	>67%

Les résultats sont décevants. Ils suggèrent qu'aucun des deux vaccins synthétisés à partir des protéines de la membrane externe du méningocoque B ne confère une protection contre les souches hétérologues. Cependant, et heureusement, ils induisent une bonne protection contre les souches homologues.

Des vaccins spécifiques de la souche épidémique, homologue, sont des candidats prometteurs pour le contrôle des infections à méningocoques B épidémiques (la protéine de la membrane externe de classe 1 semble être l'antigène immunodominant).

Donc, un vaccin multivalent avec des protéines de la membrane externe de classe 1 pourrait donc prévenir les infections méningococciques endémiques.

Par ailleurs, bien que les infections méningococciques soient saisonnières, elles persistent dans la population pendant plusieurs années, laissant le temps aux laboratoires de fabriquer un vaccin spécifique.

Les résultats d'une équipe néerlandaise (81 - *Peeters C.C.A.M. et al.*) suggèrent que le vaccin OMV est plus efficace que le vaccin OMP, car l'OMV préserve et expose les épitopes natifs. L'OMP ne paraît pas très efficace chez les jeunes enfants et est sérotype spécifique.

Ainsi, ils ont mis au point un vaccin vésiculaire hexavalent expérimental qu'ils ont testé chez les volontaires sains. Comme pour l'OMV, la réponse anticorps reste modeste mais élargie aux autres sérogroupes. Les seuls effets indésirables ont été des douleurs au point d'injection. Après vaccination, les volontaires montrent une augmentation d'au moins 4 fois la valeur de base en anticorps bactéricides. Il faudrait maintenant le tester dans les différents groupes d'âge.

Le rôle des excipients dans les vaccins à partir des protéines de la membrane externe est important. Une étude récente (103 - *Steeghs L. et al.*) démontre que l'immunogénicité d'un vaccin à partir des protéines de la membrane externe, sans lipopolysaccharide, peut être restaurée en utilisant des adjuvants moins toxiques que le lipopolysaccharide (le lipide A, constituant du lipopolysaccharide est responsable de réaction. Il est donc indésirable). Ceci est un nouvel espoir dans l'élaboration d'un vaccin antiméningococcique.

D'autres espoirs reposent sur le développement d'un vaccin recombinant à partir de *Bacillus subtilis*.

3.2.2.1.1.4. *Bacillus subtilis* : prototype finlandais

Une équipe (44 - *Idänpään-Heikkilä I. et al.*) travaille sur le développement d'un vaccin produit à partir de *Bacillus subtilis*. Deux prototypes ont été étudiés.

- **Protéine P1 de la membrane externe de *N. meningitidis*, produite dans *Bacillus subtilis* (Gram +, sans LPS) et reconstituée dans des liposomes.**

Bac P1-Liposomes.

La protéine P1 est une protéine de la membrane externe de classe 1 de *N. meningitidis* (B :15 :P1.7,16).

Les propriétés immunologiques induites par ce vaccin ont été caractérisées chez les souris, les lapins et les porcs.

Quand la protéine P1 produite dans *Bacillus subtilis* est dénaturée, elle n'induit pas la production d'anticorps. Cependant, quand elle est reconstituée dans des liposomes, on observe la production d'anticorps dirigés contre l'épitope P1 exposé à la surface du méningocoque intact. Ces anticorps sont bactéricides et protecteurs, chez le rat, le cochon et les lapins.

- **Protéine P1 dénaturée, produite dans *Bacillus subtilis* est solubilisée dans du SDS, suivie par l'addition en excès d'un second détergent : Zwittergent ou Triton.**

Bac P1-TX

Ce procédé (45 - *Idänpään-Heikkilä I. et al.*) permet la reconstitution de l'épitope natif de la protéine P1 et permet la production d'anticorps. L'immunogénicité de cette préparation fut encore augmentée par addition d'hydroxyde d'Aluminium.

L'étude portant sur la préparation liposomiale a montré une bonne réponse immune. Les résultats semblent cependant être moins bons que ceux obtenus avec cette deuxième préparation. Une étude comparative devra être conduite afin d'étudier la sécurité et l'efficacité de ces deux vaccins potentiels.

Toutefois, ces vaccins ont une limite : l'activité bactéricide est spécifique du sérotype. Un tel vaccin devra donc renfermer tous les sérotypes s'il veut protéger la population cible contre un panel large de méningocoques B. On peut éventuellement sélectionner les sérotypes les plus fréquents et ainsi former un vaccin multivalent. Par ailleurs, on a la possibilité de préparer le vaccin pendant l'épidémie avec la souche qui sévit, le mode de préparation étant relativement facile à mettre en œuvre. Il faudra, cependant, effectuer des études cliniques complémentaires chez l'homme afin de déterminer les propriétés immunologiques de ces vaccins, en particulier leur capacité à entraîner la synthèse d'anticorps bactéricides et la durée de la réponse immune.

3.2.2.1.1.5. *Neisserial surface protéine A*

Il paraît donc difficile de développer un vaccin universel contre le méningocoque B avec seulement des composants protéiques de la membrane externe qui sont variables de souches en souches. Récemment, Martin et al (63 - *Martin D. et al.*) ont décrit une protéine membranaire, NspA (*neisserial surface protein A*), hautement conservée à travers les souches de *Neisseria*, permettant la synthèse d'anticorps protecteurs, chez la souris, contre *N. meningitidis* A, B et C. NspA apparaît être un nouveau et prometteur candidat pour un vaccin. D'autres équipes se sont alors penchées sur cette protéine. NspAr, adsorbée sur de l'aluminium, induit la synthèse d'anticorps chez les lapins et les singes. Les résultats suggèrent qu'un vaccin contenant seulement NspA est capable d'induire une réponse immune contre le méningocoque B. Cependant, pour certaines souches de *N. meningitidis* B, l'accessibilité aux épitopes de surface de NspA est limitée par la capsule. Un vaccin antiméningococcique B basé sur NspA devra donc être complété par d'autres antigènes. (68 - *Moe G. et al.*)

3.2.2.1.2. Voie intranasale

Il serait intéressant de développer un vaccin antiméningococcique administrable par voie nasale. Les études dirigées dans cette voie portent sur le méningocoque B. Les protéines de membrane externe du méningocoque B sont la base de ces vaccins expérimentaux.

3 centres de recherches se sont penchés sur l'élaboration de vaccin antiméningococcique B utilisables par voie intranasale .

* Institut de recherche des armées de Washington :

Cet institut évalue l'efficacité et recherche les effets indésirables du vaccin antiméningococcique B (vésicules de protéines natives de la membrane externe) administré par voie intranasale, sur 32 adultes volontaires. (25 - *Drabick J.J. et al.*).

3 doses de vaccin sont administrées à différents intervalles de temps.

Les données mettent en évidence, d'une part une bonne tolérance (les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont nez bouché, fatigue et céphalées, sans fièvre. Seul un cas de fatigue extrême a nécessité l'arrêt du programme de vaccination), et d'autre part une bonne réponse immune, par synthèse d'anticorps bactéricides, retrouvés dans les mucosités nasales et le sérum (le taux est multiplié par un facteur au moins égal à 4 par rapport au taux basal, chez 75% des volontaires et ce taux persiste pendant les 14 semaines de l'étude).

* Département de vaccinologie de Norvège

Une première expérience étudie la possibilité d'augmenter la réponse immune induite par le vaccin antiméningococcique B (**vésicules de protéines de la membrane externe**), administré par voie intranasale. (39 - *Haneberg B. et al.*).

Elle démontre que l'administration de plusieurs faibles doses de vaccin à une semaine d'intervalle conduit à une meilleure immunisation que l'administration d'une seule forte dose. Par ailleurs, un deuxième programme de vaccination mené deux mois après la première administration par plusieurs faibles doses de vaccin renforce l'immunité.

On retient, en conclusion, que le vaccin intranasal, non prolifératif, peut faire partie d'un programme de vaccination, à condition de l'administrer en plusieurs fois ou de trouver un moyen d'augmenter le temps de contact avec la muqueuse nasale.

Une deuxième étude compare le taux IgG induit par la voie intranasale à celui induit par la voie intramusculaire.

Elle met en évidence un taux IgG inférieur pour la voie nasale que pour la voie intramusculaire. Les taux d'IgG1 et d'IgG3 sont plus importants pour la voie intramusculaire, ainsi que le nombre de répondeurs.

On mémorise que la réponse IgG, après vaccination par voie intranasale et intramusculaire, varie en amplitude et en nombre de répondeurs : elle est plus importante pour la voie intramusculaire.

* Centre de génétique et de biotechnologie de Cuba

Cette équipe a étudié la réponse immune induite par une forme particulière du vaccin intranasal : **la protéine opc recombinante insérée dans des liposomes**. (⁵*Virji M*)

On observe une réponse IgG et IgA (qui reconnaît la protéine native). Le polysaccharide extrait de *Aloe barbadensis miller*, utilisé comme adjuvant, renforce la réponse immune.

La forme liposomiale induit une réponse identique à celle constatée lors d'une injection sous cutanée.

Les protéines de la membrane externe du méningocoque B, immunogènes, ne sont pas la seule approche dans la synthèse d'un vaccin antiméningococcique B. Un tel vaccin, idéal, doit contenir un épitope hautement conservé qui serait retrouvé dans toutes les souches de méningocoques B et qui serait accessible aux anticorps en présence de la capsule. Les recherches se sont donc tournées vers les protéines du fer et le lipopolysaccharide.

3.2.2.2. Les protéines du fer

On connaît très peu de choses sur les possibilités immunologiques des protéines de liaison à la transferrine (TBP : *transferrin binding proteins*) des méningocoques, et leur comportement chez les êtres vivants après contamination ou après vaccination. Dans cette étude (2 - *Ala'aldeen D.A. et al.*), la conformation native des récepteurs à la transferrine a été préservée autant que possible. Cette étude démontre que les TBP sont immunogènes chez l'homme. Il est suggéré que le complexe anti-TBP peut empêcher la liaison des micro-organismes vivants à la transferrine, et peut être bactéricide sur les souches homologues et certaines souches hétérologues.

Les résultats sont prometteurs pour l'élaboration d'un tel vaccin.

Une étude de phase I est en cours, en France, sur 11 patients âgés de 18 à 40 ans. Trois injections du vaccin (TBPr B16B6, 25µg/dose) ont démontré une augmentation du taux d'anticorps bactéricides. Les analyses sérologiques complètes seront présentées prochainement (20 - *Danve B. et al.*). L'immunogénicité des protéines du fer incluses dans des liposomes est à l'étude.

3.2.2.3. Le lipopolysaccharide

La structure du lipopolysaccharide a été étudiée en détail (4 - *Apicella M.A. et al.*). On a démontré que la structure externe du lipopolysaccharide subissait des variations inter et intra-souches. Par contre, la structure interne serait hautement conservée. Le lipopolysaccharide est un vaccin potentiel si trois conditions sont réunies : la structure des épitopes du lipopolysaccharide doit être conservée de souche en souche, les épitopes doivent être accessibles aux anticorps, la réponse immune induite par ces anticorps doit permettre une protection.

L'étude de J. Plested (88 - *Plested J. et al.*) démontre que la capsule ne masque pas les sites antigéniques M. Porro (90 - *Porro M. et al.*) met en évidence que le lipopolysaccharide de *N. meningitidis* se comporte in vivo comme un antigène T dépendant.

En résumé,

* Les vaccins polysaccharidiques A/C sont efficaces et bien tolérés mais ne produisent pas de mémoire immunologique cellules T dépendante et le sérotype C manque d'efficacité chez les jeunes enfants.

Dans la ceinture des méningites en Afrique, leur utilisation est problématique car la durée de protection induite est courte. La mise en place d'une vaccination de masse est difficile, tant en matériel qu'en personnel et est en général débutée trop tard pendant l'épidémie suite aux difficultés de mise en place d'un signal d'alerte précoce.

* Un vaccin à partir des constituants de la capsule polysaccharidique du méningocoque B n'est pas envisageable à cause du risque de réaction auto-immune. Les recherches dans le développement d'un vaccin à partir des protéines de la membrane externe sont limitées par le nombre important de sérotypes du méningocoque B qui doivent tous être inclus dans le même vaccin. Les vaccins à partir des protéines du fer et du lipopolysaccharide ne sont pas encore au point.

Par ailleurs, Goebel et Avery découvrent en 1929 que la faible immunogénicité du polysaccharide de *S. pneumoniae* peut être améliorée par conjugaison à une protéine porteuse. Ils démontrent ainsi qu'il est possible de transformer la réponse immune T-indépendante du polysaccharide de capsule en réponse T-dépendante.

On connaît, en effet, le succès spectaculaire du vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae b* qui induit une protection à long terme.

Sur la base de ces observations, deux questions se posent. Une protection à long terme contre les méningocoques A/C est-elle possible avec un vaccin conjugué ? Un vaccin conjugué contre le méningocoque B serait-il immunogène ?

Le défi est lancé.

3.2.3. L'espoir : les vaccins conjugués

Les vaccins antiméningococciques polysaccharidiques A, C, Y, W135 ne sont pas utilisés en routine dans le programme de vaccination des jeunes enfants, le groupe le plus à risque d'une infection méningococcique, pour deux raisons majeures : la faible immunogénicité de *N. meningitidis C* dans ce groupe d'âge et la courte durée de protection (3 à 5 ans).

Le risque de réaction auto-immune ne permet pas l'utilisation du polysaccharide B dans un vaccin. Les vaccins à partir des protéines de la membrane externe du méningocoque B, du lipopolysaccharide et des protéines du fer sont encore à l'étude et leur développement semble difficile.

Les vaccins conjugués A et C pourraient résoudre les problèmes laissés en suspens par ces vaccins car ils seraient efficaces chez les nourrissons et développeraient une mémoire immunologique persistante (par induction d'une réponse T-dépendante contre le polysaccharide capsulaire qui devrait induire une réponse précoce et durable). Les vaccins conjugués contre le méningocoque B sont la base d'une recherche active.

3.2.3.1. Vaccins conjugués contre les méningocoques A et C

Les sérogroupes A, Y et W135 sont aujourd'hui rares dans les pays industrialisés, mais le séro groupe A est toujours responsable d'épidémies meurtrières en Afrique. Les vaccins polysaccharidiques ne procurent pas une immunité à long terme. L'attention s'est donc portée sur les vaccins conjugués (à des protéines de transport) monovalents contre le méningocoque C ou bivalents contre les méningocoques A et C, afin de prodiguer une immunité à long terme.

Le but de ces recherches est la mise au point d'un vaccin que l'on inclurait dans le programme de vaccination infantile de routine.

Dans un premier temps, il a été logique d'utiliser la même protéine de transport que celle qui avait été utilisée dans la fabrication du vaccin contre *H. influenzae b*, c'est-à-dire la toxine diphtérique (CRM197).

Polysaccharides A/C - CRM 197

Les recherches s'orientent vers un vaccin conjugué monovalent contre le méningocoque C et un vaccin bivalent contre les méningocoques A et C.

Le vaccin monovalent, en cours d'étude de phase II contre le méningocoque C, contient 10µg d'oligosaccharide C conjugué à la toxine diphtérique (CRM197).

Il a été étudié, au cours d'une étude randomisée en double aveugle, chez les enfants âgés de 15 à 23 mois. Le vaccin est comparé au vaccin polysaccharidique tétravalent A, C, Y, W135 (Menomune®) et à un des vaccins contre l'hépatite B (Recombivax®).

Les enfants sont vaccinés par deux injections à deux mois d'intervalle avec le vaccin conjugué C, le vaccin polysaccharidique A, C, Y, W135 ou le vaccin contre l'hépatite B. Les patients de chaque groupe reçoivent ensuite une dose « booster », avec le vaccin polysaccharidique, 12 mois après la deuxième injection.

Les résultats sont encourageants. Le taux d'anticorps contre le vaccin conjugué est 4 fois supérieur après la première injection et 10 fois supérieur après la deuxième, au taux d'anticorps induit par le vaccin polysaccharidique ($p < 0.001$). Un an après la première vaccination, le taux d'anticorps est plus élevé avec le vaccin conjugué qu'avec le vaccin polysaccharidique.

Donc, le vaccin conjugué antiméningococcique C induit un haut titre en anticorps anti capsulaires bactéricides. Il induirait une mémoire immunologique (60 - MacDonald N. et al.).

Un vaccin bivalent contre les méningocoques A et C est à l'étude. Les premières études immunologiques n'ont pas montré une meilleure efficacité de ce vaccin par rapport aux vaccins polysaccharidiques. La méthode de conjugaison fut alors modifiée et on nota une augmentation de la réponse immune, non seulement chez les adultes, mais aussi chez les enfants et les nourrissons.

Chaque dose du vaccin bivalent antiméningococcique A et C contient 11µg de chaque polysaccharide, 49µg de CRM 197 et 1 mg d'hydroxyde d'aluminium. L'acide adipique sert de lien entre les polysaccharides et le mutant non toxique de la toxine diphtérique (CRM 197).

Les vaccins conjugués sont évalués sur le terrain. L'étude réalisée en Grande-Bretagne, chez les jeunes enfants, par 3 injections à un mois d'intervalle, montre une bonne tolérance et une bonne immunogénicité. Il reste à caractériser la durée de la protection et la nécessité d'une quatrième vaccination à 1 ans. (37 - Goldblatt D. et al.).

Ce vaccin a aussi été évalué en Gambie, où son immunogénicité et ses effets indésirables ont été étudiés en détail (56 - Leach A. et al.) et (108 - Twumasi P. et al.). Le but de cette étude est de démontrer l'efficacité et la tolérance du vaccin conjugué A/C chez les nourrissons et d'établir le meilleur schéma de vaccination afin d'introduire ce vaccin dans le programme de vaccination de routine.

- Immunologie

Les enfants de moins de 6 mois sont vaccinés par 1, 2 ou 3 doses. Le vaccin de contrôle est un vaccin polysaccharidique bivalent A+C.

Cette étude démontre que le vaccin conjugué est immunogène même chez les jeunes enfants. Il induit une bonne réponse immune contre les sérogroupes A et C. Le niveau d'anticorps est cependant plus élevé contre le polysaccharide C que contre le polysaccharide A.

Les enfants vaccinés par le vaccin conjugué ont un niveau d'anticorps bactéricides contre le méningocoque C significativement plus important que ceux vaccinés par le vaccin polysaccharidique. Pour le groupe A, il n'y a pas de différence entre les deux vaccins.

Pour le groupe A, trois doses entraînent une meilleure réponse immune que deux doses, et deux doses une meilleure réponse qu'une seule dose.

Pour le groupe C, le schéma est différent :

- Une dose injectée à l'âge de 6 mois donne une meilleure réponse immune que deux doses injectées à 2 et 6 mois, ce qui laisse présager une tolérance immunologique du vaccin.

- Cependant, les enfants vaccinés avec trois doses donne la meilleure réponse immune. La tolérance serait donc vaincue par 3 injections.

La mémoire immunologique est ainsi induite par le groupe C et non par le groupe A.

Tableau XXVII : Taux d'anticorps anti A et C induits par les vaccins conjugués A/C et le vaccin polysaccharidique (d'après Twumasi)

Groupe	Programme de vaccination	Titre moyen géométrique (unités/ml)					
		2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	7 mois
AC anti-A							
1	Polysaccharide 3,6		21				208
2	Conjugué 6					14	156
3	Conjugué 2,6	22					244
4	Conjugué 2,3,4	27			433		
5	Conjugué 2,3,4	21					101
AC anti-C							
1	Polysaccharide 3,6		31				650
2	Conjugué 6					18	2285
3	Conjugué 2,6	27					1370
4	Conjugué 2,3,4	52			2760		
5	Conjugué 2,3,4	63					818

Tableau XXVIII : Taux d'anticorps anti A et C induits par s vaccins conjugués A/C et le vaccin polysaccharidique (*d'après Leach*)

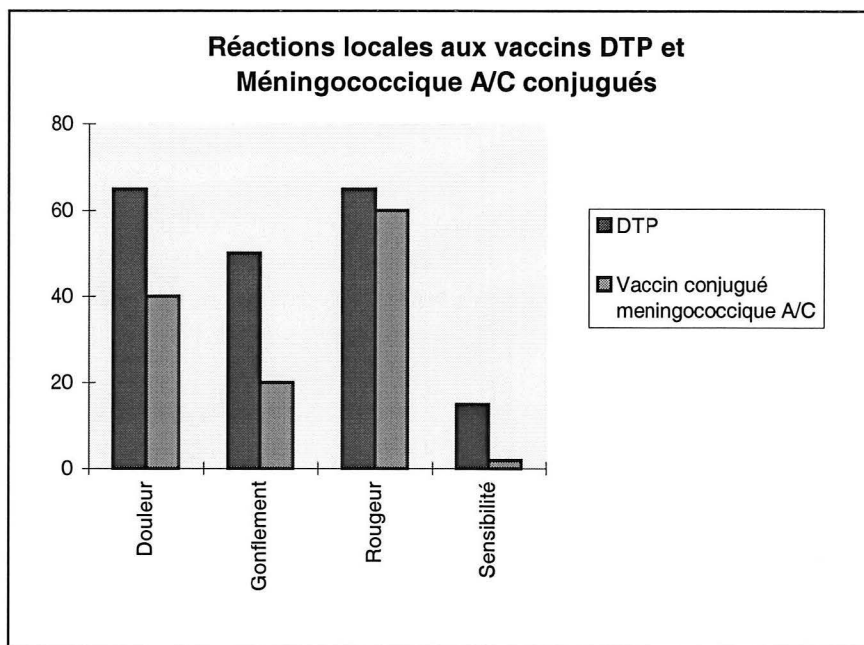
		Taux d'anticorps (µg/ml)	
Première vaccination (<6 mois)	Deuxième vaccination (18-24 mois)	Sérogroupe A	Sérogroupe C
Aucune	Aucune	1.2	0.2
Aucune	Polysaccharide	12.2	19.0
Polysaccharide, 2 doses	Aucune	2.4	0.7
	Polysaccharide	22.8	9.4
	Conjugué	12.7	38.6
Conjugué 1 dose	Aucune	1.4	0.4
	Polysaccharide	22.8	77.8
	Conjugué	8.3	86.7
2 doses	Aucune	2.0	0.4
	Polysaccharide	14.5	55.7
	Conjugué	17.9	57.9
3 doses	Aucune	2.2	0.6
	Polysaccharide	10.1	46.9
	Conjugué	13.4	117.0

- Effets indésirables

Le vaccin conjugué A/C est bien toléré. Les effets indésirables sont comparés à ceux induits par les vaccins polysaccharidiques A, C, Y, W135 et DTP (Diphtérie, Tétanos, Polio).

Localement, ils sont peu importants : 3% des enfants constatent une rougeur au point d'injection avec le vaccin conjugué contre 38% avec le vaccin polysaccharidique. Chez les adultes, il n'y a pas de différence significative entre les deux vaccins et toutes les réactions locales et systémiques ont disparu en 72 heures.

Figure 38 : Etude comparée des réactions locales induites par les vaccins conjugués A/C antiméningococciques et DTP (d'après 108 - Twumasi P. et al.)



Les réactions systémiques (fièvre...) ne sont pas statistiquement différentes des autres vaccins. Une seule peut être imputable au vaccin pendant toute la durée de l'étude en Gambie : convulsion chez un enfant.

Le vaccin conjugué contre les sérogroupes A et C est ainsi efficace et bien toléré. L'éradication du méningocoque C est donc une réalité potentielle. La vaccination systématique du groupe d'âge le plus à risque diminuerait l'incidence des méningites à méningocoque C de 40 %, et la mortalité encore plus, en créant une immunité de masse, même chez les non vaccinés et en diminuant le taux de portage. Cependant, ce vaccin ne procure pas d'immunisation croisée ce qui pourrait engendrer une augmentation de l'incidence des autres sérogroupes, en particulier le B pour lequel il n'existe encore aucun vaccin. Le vaccin conjugué monovalent sera prochainement commercialisé au Royaume-Uni. Il faut s'assurer de la durée de protection de ce vaccin et accentuer la recherche vers un vaccin contre les autres sérogroupes, en particulier le méningocoque B. (61 - Maiden M. et al.).

3.2.3.2. Vaccins conjugués contre le méningocoque B

Les vaccins contre le méningocoque B à base de protéines de la membrane externe ont montré leur efficacité au cours de plusieurs études, mais ils sont limités par le nombre important de sérotypes du méningocoque B qui doivent tous être inclus dans le même vaccin.

La capsule polysaccharidique du méningocoque B est, comme nous l'avons vu, faiblement immunogène. Pourtant, elle est la structure antigénique la plus conservée, et un vaccin basé sur ce polysaccharide serait le vaccin de choix. On essaie actuellement de conjuguer le polysaccharide B aux toxines tétaniques ou diphtériques afin d'augmenter son immunogénicité. Les recherches les plus avancées portent sur la modification de la structure du polysaccharide, en remplaçant le groupe N-acétyl de l'acide sialique par le groupe N-propionyl, avant sa conjugaison.

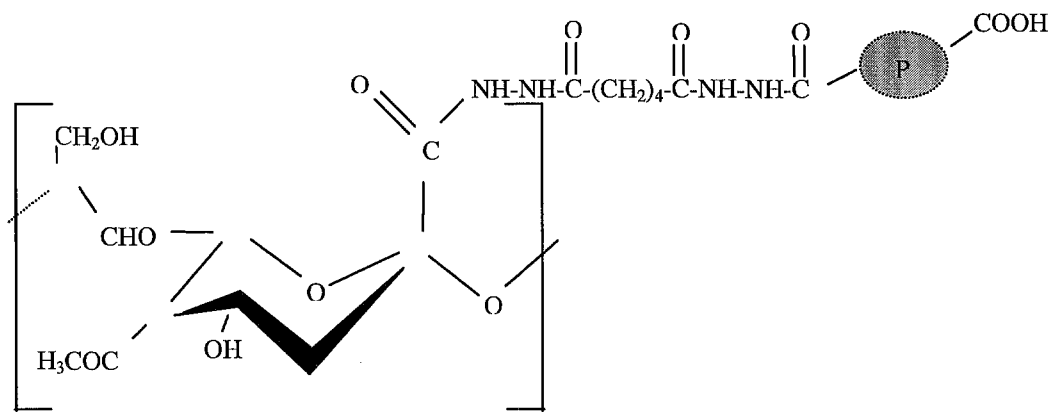
3.2.3.2.1. Conjugaison du polysaccharide B natif

Polysaccharide B - ADH - CRM197 ou TT

Dans des études antérieures, on a démontré que la conjugaison aux protéines augmente l'immunogénicité et confère des propriétés T dépendantes.

Sur la base de ces considérations, un groupe de chercheurs italiens a décidé d'étudier la réponse immune induite par un vaccin expérimental conjugué, dans lequel le polysaccharide B (souche B11) est lié à une protéine porteuse : toxine tétanique (TT) ou diphtérique (CRM 197 : mutant non toxique de la toxine diphtérique) via un traceur (l'acide dihydrazide). Ce vaccin est évalué chez la souris par injection de 3 doses en sous-cutané (5 - Bartoloni A. *et al.*).

Figure 39 : Représentation schématique du conjugué (5- Bartoloni A *et al.*)



Les résultats sont peu encourageants.

Il n'y a pas de différence immunologique entre le vaccin fabriqué à partir de la toxine diphtérique et celui fabriqué à partir de la toxine tétanique.

Ce vaccin conjugué contre le méningocoque B a été décrit comme incapable d'induire une réponse immune, ou induisant des anticorps ne pouvant pas être inhibés par le polysaccharide natif. En effet les anticorps sont dirigés contre l'épitope immunodominant généré pendant la conjugaison du polysaccharide au traceur. La réponse contre le polysaccharide lui même est très faible, les anticorps sont toutefois bactéricides.

Les résultats les plus encourageants dans la recherche d'un vaccin conjugué contre le méningocoque B s'obtiennent en modifiant la structure du polysaccharide, en remplaçant le groupe N-acétyl par le groupe N-propionyl, avant la conjugaison.

3.2.3.2.2. Conjugaison du polysaccharide B N-propionylé

Le but de la substitution est d'augmenter l'immunogénicité du polysaccharide. Le polysaccharide B N-propionylé est conjugué soit à la toxine tétanique soit à la protéine de classe 3 de la membrane externe du méningocoque B (rPorB).

3.2.3.2.2.1. NPr GBMP - TT

NPr polysaccharide - TT

Le vaccin constitué par le polysaccharide B N-propionylé conjugué à la toxine tétanique a été évalué par une équipe québécoise. Il est hautement immunogène. (89 - Pon R. A. et al.).

3.2.3.2.2.2. NPr GBMP - rPorB

Npr-GBMP - rPorB

Le Npr-GBMP - rPorB est un vaccin conjugué antiméningococcique B, synthétisé par modification du polysaccharide B (GBMP) en remplaçant le groupe N-acetyl par le groupe N-propionyl (Npr), puis par conjugaison avec un recombinant de la protéine de classe 3 de la membrane externe (rPorB). Afin de simplifier la synthèse du vaccin, *E. coli* K1 a été utilisé comme source de polysaccharide B car la structure de son polysaccharide est identique à celle du méningocoque B. Npr-GBMP - rPorB induit un haut titre en anticorps spécifiques anti-polysaccharide.

Tableau XXIX : Immunogénicité de deux vaccins conjugués contre le méningocoque B chez les souris (d'après 33 - Fusco P.C. et al.)

Vaccin conjugué	Adjuvant	ELISA Titre IgG	Titre bactéricide
NPr - GMBP - TT	Aucun	3700	<100
	Alum	13000	<100
	ST	16000	<100
NPr -GMBP - rPorB	Aucun	39000	960
	Alum	120000	1400
	ST	91000	1500

ST = stéaryl tyrosine, Alum = Aluminium

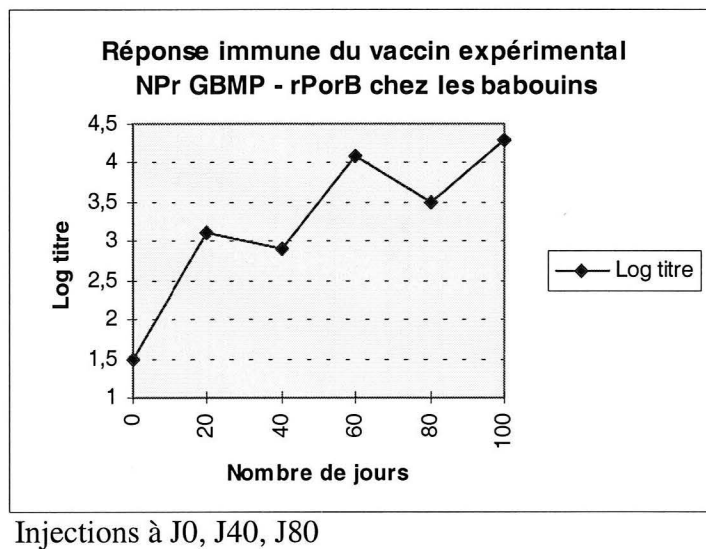
Seul le vaccin à base de protéines recombinantes possède une forte activité bactéricide contre un panel large de méningocoques B.

Tableau XXX : Activité bactéricide chez les souris du vaccin conjugué rPorB contre différents sérotypes de méningocoques (d'après P.C. Fusco)

sérotypes	Titre bactéricide de chaque souche				
	15	6	4a	2a	C11 (contrôle)
NPr -GMBP - rPorB (Alum)	3200	790	3200	740	<100
NPr -GMBP - rPorB (ST)	2800	440	1200	220	<100

L'augmentation du taux d'immunoglobuline G (Ig G) après les deuxième et troisième injections ainsi que la détection de l'activité bactéricide du vaccin conjugué rPorB seulement après la deuxième injection suggère une réponse dépendante des cellules T.

Figure 40 : Réponse immune induite par le vaccin conjugué NPr -GBMP- rPorB chez les babouins (d'après P.C. Fusco)



Cette étude confirme que :

- Ce vaccin n'a pas d'effets indésirables majeurs
- Ce vaccin est fortement immunogène et la réponse immune est bactéricide.
- Les anticorps formés sont spécifiques du polysaccharide B.
- La bactéricidie est spécifique du polysaccharide B.
- La réponse immune est cellule T-dépendante.
- Ce vaccin n'est pas sérotype spécifique.

Ce vaccin conjugué (polysaccharide B et protéine de la membrane externe B) a une activité bactéricide importante, contre un spectre large de méningocoques B, ce qui n'est pas possible avec le vaccin conjugué polysaccharide B - toxine tétanique. Il serait bien toléré et hautement immunogène.

Donc, après ces résultats encourageants, il faudrait envisager des études chez l'homme bien que l'utilisation du polysaccharide B présente un risque de réaction auto-immune par synthèse d'auto-anticorps.

3.2.4. Conclusion sur la vaccination

L'utilisation des vaccins antiméningococciques est discutée. La question ne se pose pas lors d'épidémie de méningite à méningocoques A ou C puisqu'un vaccin existe, bien que l'on puisse s'interroger sur la nécessité d'une vaccination anti-C chez les jeunes enfants. Cependant, on se demande s'il faut vacciner lors de foyers de cas groupés ou lors d'une augmentation faible mais constante de l'incidence qui fait discuter une vaccination de routine. Le tableau ci-dessous résume les points de vue des auteurs impliqués dans la pathologie méningococcique.

Quand utiliser les vaccins antiméningococciques ?

Indications pour l'utilisation des vaccins antiméningococciques (d'après *Peltola*)

Périodes hors épidémie

- Pas de vaccination de routine
- Vaccination des groupes à risque
 - Militaires
 - Contacts proches d'un cas déclaré
 - Pèlerinage
 - Déficience immunitaire, alcooliques, aspléniques
 - Voyageurs vers les zones endémiques

Des cas sont enregistrés

- Vaccination des contacts proches
- Vaccination si taux d'attaque > 10 cas/100000 pendant 3 mois
- Vaccination si plus de deux cas, dans la même classe, dans le même centre...
- Vaccination si taux d'attaque > 1/1000, avec plus de 3 cas dans le même groupe

Période épidémique

- Taux d'alerte fixé dans chaque pays*
- Augmentation constante de l'incidence
- Passage d'un groupe d'âge à risque à un autre

- * :
- 15 cas/100000 en une semaine, pendant deux semaines consécutives en Afrique
 - 10 cas/100000 pendant 3 mois aux Etats-Unis
 - 10 cas/100000 dans l'ensemble de la population quel que soit l'âge en Espagne
 - Aucun seuil d'intervention n'a été déterminé en Angleterre
 - 5 cas /100 000 chez les 1-20 ans pendant deux années consécutives avec un taux d'attaque inhabituellement élevé chez les adolescents et un taux de létalité élevé, au Canada

Comment réagir efficacement devant un cas de méningite ?

- Etablir le diagnostic
- Protéger les sujets « contacts » (chimio prophylaxie)
- Surveiller l'apparition d'autres cas
- Evaluer l'existence d'un lien entre les différents cas
- Définir la population à risque
- Vacciner

Position générale de l'OMS concernant les nouveaux vaccins

Les vaccins destinés à être employés à grande échelle en santé publique doivent :

- Satisfaire aux normes de qualité définies dans le document du GPV sur la qualité des vaccins.
- Etre sans danger et agir efficacement contre la maladie en question dans toutes les populations cibles
- S'ils sont destinés aux nourrissons ou aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers et à la chronologie des programmes nationaux de vaccination infantiles.
- Ne pas perturber la réponse immunitaire à d'autres vaccins administrés simultanément.
- Etre formulés de façon à tenir compte des programmes techniques habituels, par exemple concernant la réfrigération ou le mode de conservation.
- Etre vendus à des prix adaptés aux différents marchés.

THESE SOUTENUE PAR : SEVERINE TARRAJAT

TITRE : *NEISSERIA MENINGITIDIS* : ACTUALITE SUR L'EPIDEMIOLOGIE ET LA PROPHYLAXIE DES MENINGITES A MENINGOCOQUE.

CONCLUSION

Depuis la diminution voire la disparition des méningites à *Haemophilus influenzae* grâce à l'utilisation du vaccin conjugué, *N. meningitidis* partage avec *Streptococcus pneumoniae* la responsabilité des méningites purulentes. Il existe deux formes cliniques principales d'infections méningococciques. La forme la plus fréquente est la méningite cérébrospinale. Plus rarement, le méningocoque est responsable de chocs septiques foudroyants qui peuvent réaliser un tableau de purpura fulminans, responsables de la létalité des infections méningococciques. Malgré l'existence des traitements antibiotiques, les méningites à méningocoques ont un taux de mortalité élevé (5 à 15%), même en présence de services médicaux satisfaisants et laissent des séquelles neurosensorielles dans plus de 25% des cas.

Il existe 12 sérogroupes de méningocoques individualisés selon la nature du polysaccharide capsulaire, mais les sérogroupes A, B, C, Y représentent 90% des cas de méningite.

N. meningitidis est responsable de 300 000 cas de méningite par an dans le monde, touchant principalement les enfants et les jeunes adultes.

En Afrique, la méningite cérébrospinale à méningocoque sévit sur le mode épidémique sur un fond endémique pendant la saison sèche. Dans la « ceinture de Lapeyssonnie », les épidémies sont cycliques, environ tous les 5 à 10 ans, responsables de centaines de milliers de cas et de dizaines de milliers de décès. En Europe et en Amérique du Nord, elle sévit sur le mode endemo-sporadique, à recrudescence hiverno-printanière, avec une incidence faible de 1 cas pour 100 000 habitants. Une seule exception en Europe de l'ouest, le Royaume-Uni où le nombre de cas correspond à une fréquence trois à quatre fois supérieure à celle attendue. On note la présence d'épidémies, de moins large ampleur qu'en Afrique, à sérogroupes C aux Etats-Unis et à séro groupe B en Europe, USA et Nouvelle-Zélande. La répartition traditionnelle, groupe A en Afrique, groupe B en Europe et groupe C aux Etats-Unis semble se modifier. On observe une augmentation de l'incidence du séro groupe Y aux Etats-Unis, du séro groupe C en Afrique et en Europe. En France, le nombre de cas augmente avec une répartition toujours identique (environ 75% de B, 20% de C, rare A).

Dans les pays industrialisés, les épidémies sont toutefois rares. La thérapeutique repose sur le traitement précoce des cas déclarés et la prévention des cas secondaires par antibiothérapie. L'apparition de souches de moins grande sensibilité à la pénicilline est un phénomène nouveau entraînant un traitement par céphalosporine de troisième génération en première intention.

En Afrique, suite aux épidémies meurtrières, en particulier dans la ceinture de Lapeyssonnie, on s'est rapidement rendu compte que la mise en place de la chimioprophylaxie par antibiothérapie était illusoire. La recherche s'est alors tournée vers le développement de vaccins antiméningococciques. A partir des connaissances des stratégies vaccinales rapportées des autres bactéries comme le pneumocoque et l'*Haemophilus influenzae*, il a été mis au point des vaccins polysaccharidiques antiméningococciques tétravalents A, C, Y, W135 ou

bivalents A et C. Les recherches actuelles portent sur le développement d'un vaccin contre le méningocoque B et sur l'amélioration des vaccins contre les méningocoques A et C. Parmi les 10 propositions de formules vaccinales comprenant d'autres structures antigéniques (protéines de la membrane externe, protéines du fer, lipopolysaccharide) ou des associations avec des protéines porteuses, celle conjuguant le polysaccharide B N-propionylé à une protéine de la membrane externe du méningocoque B semble la plus prometteuse et les vaccins conjugués contre les méningocoques A et C ont un réel avenir.

En attendant la possibilité de disposer d'une vaccination qui tendrait à faire disparaître le méningocoque, il faut souligner l'importance de la surveillance épidémiologique assurée par les centres nationaux de référence. Cette surveillance est indispensable, d'une part pour identifier précocement la dissémination d'un clone dans une collectivité ou une population urbaine afin de prendre les mesures prophylactiques nécessaires et, d'autre part, pour mettre en évidence une recrudescence des infections à sérotype C qui imposerait une réflexion sur la nécessité d'une vaccination de masse par le vaccin polysaccharidique conjugué dirigé contre ce sérotype.

L'intérêt de l'introduction d'un vaccin antiméningococcique dans le calendrier vaccinal de l'enfant est largement reconnu. Mais, cette préparation vaccinale, pour se justifier en vaccination de masse, devra induire une immunité précoce, dans les premiers mois de la vie et être efficace sur la majorité des souches endémiques, y compris le sérotype B. Un tel antigène n'a pas encore été trouvé. En effet, le candidat idéal doit être un composant de la membrane externe, capable d'induire des anticorps bactéricides protecteurs et conservés au sein de la population de souches susceptibles d'être responsables d'infection. Un composant protéique est susceptible de remplir ces conditions. De nombreuses protéines localisées dans la membrane externe sont en cours d'étude. Mais pour l'instant, un tel candidat n'a pas encore été identifié. En effet, les protéines responsables de la production d'anticorps bactéricides sont bien souvent parmi les plus variables. La récente mise à disposition des génomes de *N. meningitidis A et B* devrait permettre d'accélérer l'identification des protéines idéales.

Au début du 21^{ème} siècle, le vaccin idéal, efficace contre tous les sérotypes, dans tous les groupes d'âge y compris pendant l'enfance et induisant une longue période de protection n'est plus un rêve utopique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

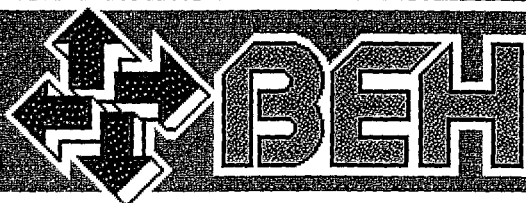
Grenoble, le

Le Doyen,

Professeur P. DEMENGE

Le Président de Thèse,

Professeur E. DROUET



PROPHYLAXIE DES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUE

Circulaire DGS/PGE/1 C du 5 février 1990

Le méningocoque est une bactérie responsable d'environ 30 % des méningites bactériennes en France. La mortalité de cette infection est loin d'être négligeable malgré la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.

Une prophylaxie bien conduite dans l'entourage d'un cas doit permettre d'éviter la survenue de cas secondaires. Cependant, l'épidémiologie de cette infection est souvent mal connue et les réactions naturelles d'angoisse provoquées par cette maladie dans la population peuvent entraîner des difficultés lors de l'application de ces règles de prophylaxie. Cette situation conduit parfois à des prescriptions inutiles et coûteuses. A la lumière de l'analyse des données de surveillance et d'un travail bibliographique sur l'épidémiologie et la prévention des infections à méningocoque, il a paru nécessaire de procéder à une mise à jour de la conduite à tenir face à un cas d'infection à méningocoque.

La présente circulaire, qui se substitue à celles du 28 janvier 1980 et du 13 février 1987, est un document technique destiné d'une part, aux médecins-inspecteurs de la santé qui sont amenés à prendre et à expliquer sur le terrain les mesures de prophylaxie et d'autre part, aux praticiens hospitaliers qui prennent en charge les malades. Ce document comporte trois parties :

- les deux premières parties exposent les arguments qui permettent de justifier les mesures recommandées : épidémiologie des infections à méningocoque et principes de la prévention des cas secondaires;
- la troisième partie détaille la conduite à tenir en pratique chez le malade et chez les sujets contacts du malade. Par rapport aux recommandations antérieures, cette circulaire apporte trois nouveaux éléments : la nécessité de donner un traitement antibiotique prophylactique au malade à la sortie de l'hôpital, la modification de l'antibiotique proposé en chimioprophylaxie et enfin une meilleure définition de la conduite à tenir en milieu scolaire.

Je vous demanderais de bien vouloir diffuser aux médecins de Santé publique et aux praticiens hospitaliers ce document qui devrait permettre de mieux affronter dans l'avenir des situations parfois difficiles à gérer.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUE

La méningite à méningocoque et les méningococcémies sont des maladies à déclaration obligatoire (décret n. 86-770 du 10-6-1986). Les critères de déclaration sont les suivants : isolement de *N. meningitidis* dans le LCR et/ou le sang ou présence d'antigènes solubles de cette bactérie dans le LCR, le sang ou les urines.

1. Incidence.

Depuis 1945, l'incidence des infections à méningocoque déclarées en France connaît des fluctuations entre 1 et 4 pour 100 000 habitants. Depuis 1982, elle baisse de façon régulière et constante pour atteindre 1 pour 100 000 habitants en 1988. Cette incidence est très différente selon l'âge. Les taux d'incidence par tranche d'âge exprimés pour 100 000 sont les suivants : <1 an : 8,2; 1-4 ans : 3,6; 5-9 ans : 2,0; 10-14 ans : 0,8; 15-19 ans 1,4; 20 ans et plus : 0,2.

2. Tendances annuelles, épidémies et saisonnalité.

Il semble que l'incidence des infections à méningocoque suive un rythme avec des pics survenant tous les dix ans environ. Des épidémies locales, régionales, voire nationales (Brésil) peuvent apparaître. Les sérogroupes A et C sont le plus fréquemment responsables de ces épidémies. Les variations saisonnières en France montrent une fréquence accrue du mois de février au mois d'avril, excepté en 1988 où le pic de fréquence a eu lieu en décembre.

3. Sérogroupes.

Le sérotype est basé sur l'identification immunologique de polysides capsulaires du méningocoque. Le sérotype B est prédominant en France et représente 60 % des cas d'infection à méningocoque. Cependant, de nets changements dans la répartition par sérotype des cas sont survenus depuis 1975. Le sérotype B connaît depuis 1980 une diminution

progressive. Le sérotype C est en augmentation lente et est en cause maintenant dans presque 1 cas sur 3.

4. Sérotypes et sous-types.

Indépendamment du sérotype, il existe des marqueurs antigéniques dont l'intérêt épidémiologique est d'identifier avec précision une souche donnée et d'affirmer donc la similitude des souches lors des foyers de cas groupés. Cinq protéines de membrane externe permettent de définir des sérotypes et des sous-types. Ces sérotypes et sous-types sont identiques pour les sérotypes B, C, Y, W 135. En France, les sérotypes prédominants sont le 4, 2a, 14, 15 pour le sérotype B et 2a pour le C. Les sous-types prédominants sont le P 1.2, P 1.6, P 1.7. Une formule antigénique, véritable « carte d'identité » de la souche, peut alors être définie en combinant sérotype et sous-type, par exemple : C : 2a : P 1.2. Plusieurs études ont confirmé la virulence particulière du sérotype 2b pour le sérotype B et des sérotypes 2, 15, 16 pour les sérotypes B et C.

5. Létalité et facteurs pronostiques.

Le taux de létalité des infections à méningocoque en France est relativement constant depuis 1985 et varie entre 8 et 10 %.

Le taux de létalité dépend :

- du sérotype : il est plus important pour le sérotype C et plus faible pour le sérotype A;
- du sérotype : il existe une plus forte mortalité pour les méningocoques B type 2b que les autres types de méningocoque B;
- d'autres facteurs : la survenue d'une septicémie à méningocoque et/ou d'un *purpura fulminans*, un âge inférieur à 1 an ou supérieur 50 ans sont des facteurs de risque de mortalité.

6. Portage rhinopharyngé et infection.

La transmission du méningocoque se fait essentiellement par les sécrétions rhinopharyngées émises lors de la toux ou de la parole. La bactérie se loge alors sur la paroi postérieure du rhinopharynx. L'acquisition du méningocoque est asymptomatique ou entraîne une simple pharyngite non spécifique. Dans la grande majorité des cas, le sujet s'immunise en fabriquant des anticorps protecteurs et devient porteur sain. Dans un petit nombre de cas, l'infection diffuse par voie sanguine et provoque une infection systémique : méningite ou méningococcémie.

a. Rôle du portage

- **Immunitisation.** - Chez les sujets porteurs sains, 92 % développent des anticorps contre la souche portée et 80 % contre au moins une autre souche virulente par immunitisation croisée. Ces anticorps atteignent un taux assurant une protection environ 7 à 14 jours après l'acquisition de la souche (maximum 1 mois). Avant l'âge de 6 mois, l'enfant est habituellement protégé par les anticorps maternels. La majorité des adultes a rencontré le méningocoque et possède des anticorps assurant sa protection contre les souches les plus fréquentes. Le nombre de sujets non protégés est maximal vers l'âge de 1 à 3 ans, expliquent la plus grande fréquence de cas à cet âge. Grâce à l'immunitisation croisée, les souches peu pathogènes ou pathogènes et peu virulentes pourraient jouer un rôle important dans l'immunitisation des sujets contre des souches plus virulentes appartenant à d'autres sérotypes. De même, l'acquisition de *Neisseria lactamica*, souche très rarement pathogène, pourrait par le même phénomène protéger le sujet contre *N. meningitidis*. L'acquisition de *N. lactamica* se fait pendant l'enfance, et le taux de portage diminue quand l'âge augmente (21 % de sujets porteurs à 18 mois, puis diminution progressive jusqu'à 2 % à 14-17 ans).
- **Infection systémique.** - Le facteur de risque de développement d'une infection systémique n'est pas le statut de porteur mais l'acquisition récente du portage. Les sérotypes A, et dans une moindre mesure C, ont une virulence plus importante que le B et sont plus rarement retrouvés chez les porteurs sains.
- **Durée du portage, délai entre l'acquisition du méningocoque et l'apparition de la maladie.** - La durée du portage est longue : 5 à 15 semaines, voire 9 à 16 mois dans certains cas. Les infections systémiques se développent dans les 7 jours suivant l'acquisition du portage. Les sujets porteurs de la bactérie depuis plus de 7 jours ont généralement développé des taux suffisants d'anticorps protecteurs.

b. Études de portage.

Les études réalisées sur le taux de portage trouvent des résultats assez différents d'une étude à l'autre probablement en raison de techniques différentes de prélèvement. En effet, *N. meningitidis* est retrouvée uniquement sur la paroi postérieure du rhinopharynx et non sur les amygdales. Le taux de portage d'une souche chez les sujets asymptomatiques dépend étroitement de sa virulence et de sa transmissibilité.

- **Taux de portage de la population générale.** - Ce taux est variable selon l'âge : d'environ 10% à l'âge de 0 à 14 ans, il augmente à un taux de 30% à 15-20 ans puis diminue ensuite.
- **Taux de portage en milieu familial.** - Le taux de portage varie selon qu'il y a eu un cas de méningococcie dans la famille ou non. Le taux de portage dans une famille sans cas varie de 2 à 18%. Ce taux passe à 10-50% si un cas survient dans la famille.

Une fois sur deux, le sujet introduisant le méningocoque dans la famille est un adulte masculin. Les contacts non

familiaux des cas (amis, voisins immédiats), ainsi que les sujets contacts des porteurs sains (contacts secondaires) ont un taux de portage de la souche non significativement différent de celui de la population générale.

- **Taux de portage en milieu scolaire.** - Le taux de portage en milieu scolaire, en dehors de la survenue de cas dans l'école est d'environ 23%. Lors de la survenue d'un cas dans une école, le taux de portage de l'ensemble de l'établissement n'augmente pas significativement. Dans les classes des cas, le taux de portage est plus important (environ 40%). Les élèves assis près d'un cas à la cantine ont un risque plus important d'acquérir la bactérie. Une étude a trouvé un taux de portage plus élevé dans les classes dans lesquelles les élèves sont assis à moins d'un mètre l'un de l'autre que dans le reste de l'école.
- **Taux de portage en milieu militaire.** - Lors du début du service, le taux de sujets porteurs varie de 0 à 33%, il augmente avec les semaines d'entraînement pour atteindre environ 80% après 5 semaines.

7. Facteurs favorisant la transmission du méningocoque.

Plusieurs facteurs pouvant faciliter la transmission du méningocoque ont été mis en évidence. Certains sont bien établis, d'autres prêtent encore à discussion :

- la promiscuité est un facteur bien connu pour favoriser la transmission de la bactérie. La contagion est favorisée, dans une famille, si le nombre de personnes est élevé dans un espace restreint et si plusieurs personnes dorment dans la même pièce;
- les sujets exposés aux sécrétions oropharyngées du malade (« flirts » ou partenaires sexuels) ont un risque plus élevé d'acquérir la bactérie;
- des conditions socio-économiques défavorables sont également un facteur de risque de transmission du méningocoque, probablement par une promiscuité plus étroite entre les sujets;
- il existe également une incidence plus élevée en zone urbaine qu'en zone rurale;
- une infection virale des voies respiratoires est vraisemblablement un facteur de risque d'acquisition du méningocoque, mais ce point reste discuté. Il existe une relation entre les courbes d'incidence des syndromes grippaux et des infections à méningocoque, en dehors d'un effet de saisonnalité. Les viroses respiratoires pourraient favoriser l'émergence d'une méningococcie de deux façons : soit en favorisant l'acquisition du méningocoque par transmission conjointe lors de la toux, soit en favorisant le passage du porteur sain de méningocoque à l'infection proprement dite, par fragilisation du terrain.

8. Épidémiologie des cas secondaires.

a. Définition d'un cas secondaire.

Un cas secondaire se définit comme un cas d'infection à méningocoque survenant chez un sujet contact d'un cas avec un délai supérieur à 24 heures. Les cas secondaires sont rares : 3% des cas de méningococcie en France en 1987-1988. Les cas groupés survenant dans un délai inférieur à 24 heures sont définis comme des cas coprimaires et représentent 3% de l'ensemble des méningococcies en France.

b. Taux d'attaque secondaire en milieu familial et scolaire.

Dans les familles où au moins un cas est survenu, le taux d'attaque secondaire s'échelonne entre 2 et 4/1000 en période d'endémie et 60/1000 en période épidémique. Le risque de survenue d'un cas est dans ces familles de 500 à 800 fois supérieur au taux d'incidence de la population générale en période non épidémique. Le risque est multiplié par 76 dans les crèches et 23 dans les écoles maternelles. Le risque n'a été évalué pour les écoles primaires et secondaires que lors de l'épidémie brésilienne : les classes des cas n'avaient pas un taux d'incidence plus important que la population générale.

c. Délai de survenue des cas secondaires.

Près de 60% des cas secondaires apparaissent dans la semaine suivant le cas index, et 87% dans les 15 jours. De rares cas peuvent apparaître de 3 à 8 mois après le cas index, mais le lien avec le cas index peut être indirect par l'intermédiaire de porteurs sains.

II. PRINCIPES DE LA PRÉVENTION DES CAS SECONDAIRES

1 - Populations cibles

La prophylaxie des infections à méningocoque a deux objectifs :

- empêcher l'acquisition de la bactérie et/ou l'infection chez les sujets en contact étroit avec un cas;
- rompre la chaîne de transmission d'une souche virulente en empêchant sa diffusion secondaire à une population susceptible (jeunes enfants) par des porteurs sains. Pour répondre à ces objectifs, 3 groupes cibles peuvent être individualisés :
- les sujets vivant au **domicile du malade** ou ayant dormi dans la même pièce que lui dans les 10 jours précédant l'hospitalisation;
- les sujets ne vivant pas au domicile du malade mais ayant eu des **contacts proches et répétés** avec le cas dans les 10 jours précédant l'hospitalisation;

- les collectivités de jeunes enfants (crèches, maternelles).

De plus, les cas eux-mêmes devront faire l'objet d'une chimioprophylaxie après le traitement curatif administré à l'hôpital. En effet, ce traitement s'est révélé inefficace pour éliminer le portage rhinopharyngé, et ces sujets risquent de transmettre ultérieurement une souche virulente à des sujets contacts.

La prophylaxie doit être appliquée le plus rapidement possible après le diagnostic car son intérêt diminue avec le temps. Idéalement, elle doit être entreprise le jour même ou le lendemain du diagnostic. Il s'agit d'une véritable « urgence préventive ».

2. Chimioprophylaxie

L'antibiotique choisi doit être efficace sur *N. meningitidis* et en doit pas créer d'émergence de souches résistantes. Il doit atteindre des concentrations salivaires supérieures à la Concentration Minimale Inhibitrice pour *N. meningitidis*. Son action doit être rapide et prolongée dans le temps. Il ne doit pas décapiter une éventuelle méningite. Il doit être bien toléré et avec peu de contre-indications. Il doit être d'un emploi pratique avec un traitement de courte durée.

La pénicilline, l'ampicilline et l'érythromycine n'atteignent pas des concentrations locales suffisantes et sont inefficaces sur le portage.

De nombreuses souches de *N. meningitidis* sont résistantes aux sulfamides, qui sont donc contre-indiqués dans cette indication.

La minocycline entraîne des effets secondaires vestibulaires dans de nombreux cas et est contre-indiquée chez le jeune enfant et la femme enceinte.

Il n'existe pas un recul suffisant pour évaluer convenablement des antibiotiques plus récents tels que la ceftriaxone ou la ciprofloxacine.

La spiramycine atteint des concentrations salivaires satisfaisantes. Elle a très peu de contre-indications et d'effets secondaires, mais la durée du traitement est relativement longue (5 jours). Cet antibiotique ne passe pas la barrière hémato-méningée. La spiramycine est efficace pour réduire le portage à court terme (15% des sujets restent porteurs 2 jours après la fin du traitement), mais il existe une réacquisition importante puisque 12 jours après la fin du traitement, 41% des sujets sont porteurs (ce taux est de 75 % pour les sujets hébergeant un méningocoque C). Il n'existe pas d'essai clinique satisfaisant permettant d'affirmer qu'elle élimine le portage rhinopharyngé après un délai de plus de 15 jours après son administration.

Deux cas d'infections à méningocoque après une chimioprophylaxie correctement prise ont été rapportés en France.

La rifampicine s'est révélée efficace, dans des essais cliniques rigoureux, pour réduire le portage (75% à 98% de succès, selon les études, une semaine après le traitement). Le taux de réacquisition est faible : environ 10% au bout de 11 mois. La concentration salivaire est suffisante pour éliminer la bactérie. Il existe très peu d'effets secondaires aux doses employées dans cette indication. Son emploi est peu contraignant (2 jours) et les contre-indications sont rares, surtout chez les moins de 18 ans qui forment la majorité des sujets à risque. La rifampicine est largement utilisée dans les pays anglo-saxons depuis les années 70. Malgré cette large utilisation, l'apparition de souches résistantes après chimioprophylaxie ne paraît pas avoir d'incidence pratique. L'émergence de souches résistantes *in vitro* après traitement prophylactique existe chez 1 à 10% des sujets, mais seulement 0,15% des souches isolées à partir de malades, de 1975 à 1980 aux États-Unis, se sont révélées résistantes à la rifampicine. Son utilisation comme traitement de la tuberculose a été un argument contre son emploi comme moyen prophylactique. Cependant, il n'a jamais été démontré qu'une prescription de courte durée puisse induire l'apparition de BK résistants. De plus, le risque de prescription de rifampicine à but prophylactique chez un tuberculeux dont le diagnostic n'aurait pas été fait, a été estimé aux États-Unis à environ 1 sur 100 millions.

3. Vaccination

Un vaccin anti-méningocoque A+C est commercialisé en France. Le vaccin est strictement spécifique des sérogroupes contre lesquels il est conçu. Il n'existe pas de vaccin contre le méningocoque B. L'injection du vaccin est suivie par une ascension du taux d'anticorps atteignant un seuil protecteur en 5 à 8 jours. La vaccination s'est révélée efficace pour une protection individuelle chez environ 90 % des sujets vaccinés.

Le vaccin est efficace dès l'âge de 3 mois pour le séro groupe A et à partir de 1 an pour le C. La protection optimale pour les deux sérogroupes est obtenue après l'âge de 18 mois et augmente avec l'âge. La durée de protection est assez faible pour les deux sérogroupes (3 ans environ, et moins chez les enfants de moins de 18 mois).

Les effets secondaires du vaccin sont rares (2%) et consistent en un érythème au point d'injection et/ou une fièvre modérée. Il n'existe aucune contre-indication au vaccin, y compris pendant la grossesse.

III. ACTUALISATION DES RECOMMANDATIONS FRANÇAISES

1. Conduite à tenir chez le malade :

- le malade doit être hospitalisé en urgence dès la suspicion du diagnostic;
- à l'hôpital, les examens offrant le maximum de chance d'isoler la bactérie et d'identifier le sérotype doivent être effectués : ponction lombaire, hémocultures, prélèvement au niveau du rhinopharynx postérieur (si possible avant antibiothérapie), recherche d'antigènes solubles dans le L.C.R., le sang et les urines. En cas de décès avant la ponction lombaire, celle-ci doit être pratiquée en *post mortem* pour affirmer le diagnostic et identifier le sérotype;
- le sérotypage de la souche doit être effectué sans exception dès l'isolement de la bactérie. La souche doit être systématiquement envoyée pour sérotypie au Centre national de référence du méningocoque (Dr Riou, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15, tél. : 01 45 68 83 30);
- le cas doit être déclaré par téléphone au médecin de la D.D.A.S.S. dès l'isolement du méningocoque. Le sérotype doit également être communiqué par téléphone au médecin de la D.D.A.S.S. dès son obtention. Le questionnaire de déclaration doit être soigneusement rempli et adressé à la D.D.A.S.S., juste avant la fin de l'hospitalisation (ou après le décès);
- à la suite de l'antibiothérapie à but curatif, le malade doit bénéficier d'un traitement antibiotique prophylactique selon les mêmes modalités que pour les sujets contacts (voir ci-dessous). Il pourra réintégrer une collectivité scolaire dès la fin de ce traitement.

2. Conduite à tenir chez les sujets contacts du malade

a. Définition des sujets contacts

Les mesures de prophylaxie doivent être proposées aux sujets contacts définis de la façon suivante (récapitulée dans l'organigramme joint en annexe) :

- **En ville**
 - personnes vivant au domicile du malade ou ayant dormi dans la même pièce que le malade dans les 10 jours précédant l'hospitalisation;
 - personnes exposées aux sécrétions oropharyngées du malade dans les 10 jours précédant son hospitalisation : camarades de jeux habituels du malade, « flirts » ou partenaires sexuels d'un cas adolescent ou adulte, sujets ayant partagé une soirée dansante avec le malade;
 - personnes ayant pratiqué des manœuvres de réanimation impliquant un contact étroit avec les sécrétions oropharyngées du malade (bouche-à-bouche, intubation trachéale).
- **Dans les pouponnières crèches et établissements d'enseignement ou d'éducation publics ou privés**
 Dans les établissements scolaires, l'arrêté du 3 mai 1989 précise que les mesures de prophylaxie sont prises à l'initiative de l'autorité sanitaire représentée par la D.D.A.S.S.- Dans les crèches et les pouponnières, les mesures de prophylaxie sont prises par la D.D.A.S.S. en liaison avec le médecin responsable de l'établissement. En pratique, les parents des enfants concernés par la prophylaxie seront destinataires d'une note recommandant une consultation médicale et rappelant les mesures à prendre pour leur enfant.

Pouponnières, crèches, écoles maternelles

Étant donné la promiscuité étroite existant dans ces établissements et l'âge des enfants, les mesures de prophylaxie seront proposées à la fois aux enfants et au personnel. Aucun nouvel arrivant ne sera admis avant la fin du traitement.

Écoles primaires, collèges, lycées

On peut distinguer trois circonstances

- **survenue d'un seul cas** : la prophylaxie sera proposée exclusivement aux sujets ayant eu un contact fréquent avec le malade : camarades habituels de jeux ou d'étude, voisins immédiats habituels de réfectoire, au maximum à toute la classe;
- **survenue de plusieurs cas dans la même classe** : la prophylaxie sera proposée à l'ensemble de la classe et ne devra pas être étendue au reste de l'établissement;
- **survenue d'autres cas dans l'établissement** : lors de la survenue d'un deuxième cas dans une classe différente de celle du premier malade, les règles de prophylaxie ne seront pas étendues à l'ensemble de l'établissement et concerneront uniquement les élèves des 2 classes et les camarades habituels de jeux, d'étude ou les voisins immédiats habituels de réfectoire des malades.

Les mesures de prophylaxie ne seront proposées à l'ensemble de l'établissement que lorsque 3 cas ou plus surviennent dans cet établissement dans au moins 2 classes différentes, avec un intervalle maximal d'un mois entre le premier et le dernier cas.

Internats

Outre les sujets définis ci-dessus, les voisins de dortoir du malade seront concernés par des mesures prophylactiques.

Universités

Une prophylaxie sera proposée exclusivement aux camarades habituels du malade.

• **Dans les collectivités d'adultes**

Les règles de prophylaxie seront recommandées exclusivement en cas de survenue d'au moins un cas secondaire dans la collectivité et ne devront s'appliquer qu'aux sujets ayant des contacts fréquents avec l'un des cas.

b. Règles de prophylaxie dans l'entourage d'un cas

Les mesures prophylactiques sont d'autant plus efficaces qu'elles sont instituées rapidement. Elles ne présentent plus qu'un intérêt limité si elles sont prises plus de 8 jours après le diagnostic.

• **Chimioprophylaxie**

Pour les sujets contacts définis ci-dessus, une chimioprophylaxie sera proposée selon le schéma suivant :

- **rifampicine** pendant 2 jours à la dose suivante
 - adulte : 600 mg deux fois par jour,
 - enfant de 1 mois à 12 ans : 10 mg/kg deux fois par jour,
 - enfant de moins de 1 mois : 5 mg/kg deux fois par jour.

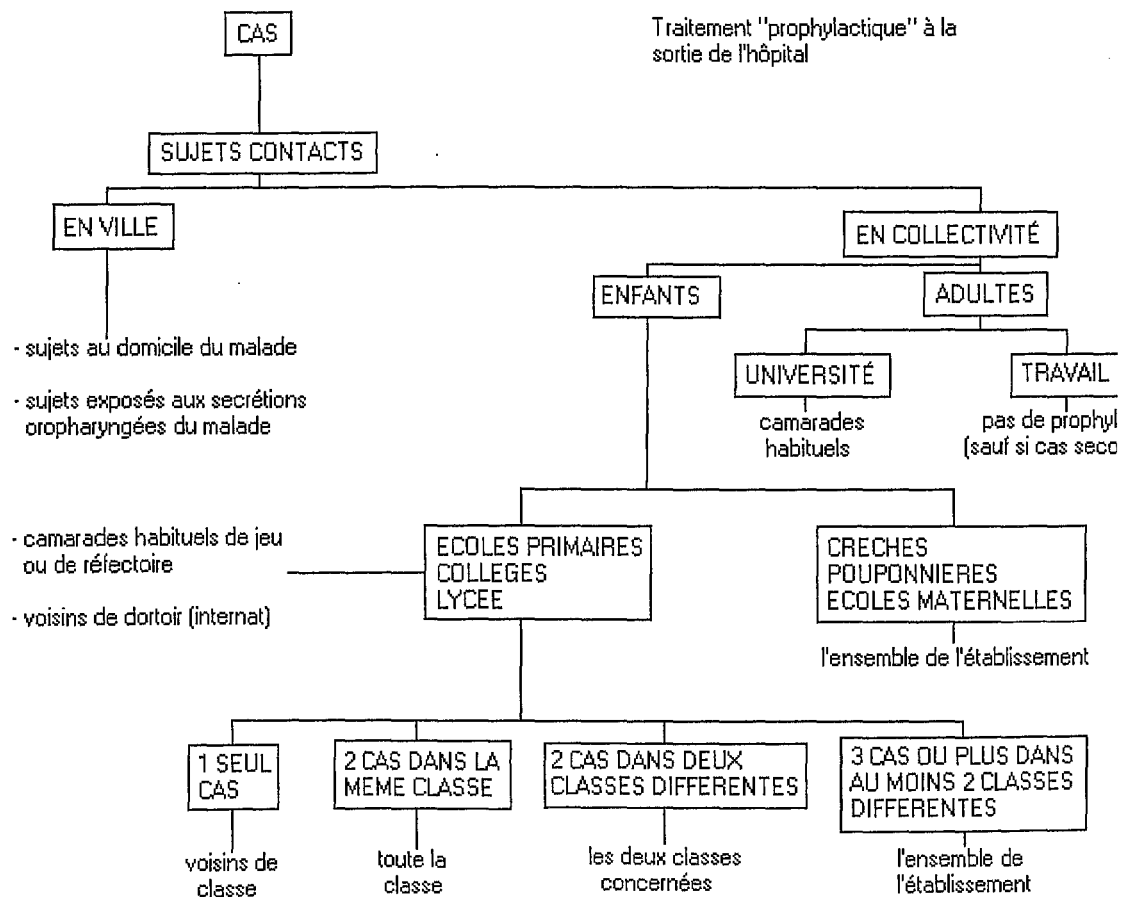
Les contre-indications sont les suivantes : grossesse, maladie hépatique sévère, alcoolisme, porphyries, hypersensibilité à la rifampicine.

Une **précaution d'emploi** concernant le port de lentilles de contact est à signaler en raison du risque de coloration définitive de ces lentilles.

Les effets secondaires sont mineurs : coloration orangée des urines et de la salive; interaction avec les contraceptifs oraux;

- en cas de contre-indication à la rifampicine : **spiramycine** pendant 5 jours à la dose suivante :
 - adulte : 3 millions d'U.I. deux fois par jour,
 - enfant : 75 000 U.I./kg deux fois par jour.

PERSONNES CONCERNÉES PAR LES MESURES DE PROPHYLAXIE



• **Vaccination**

Quand un méningocoque du groupe A ou C est isolé chez le malade, dès lors que le sérotype est connu, une vaccination sera proposée conjointement à la chimioprophylaxie, pour les sujets contacts :

- âgés de 3 mois ou plus pour le méningocoque A;
- âgés de 1 an ou plus pour le méningocoque C.

Il n'y a pas de contre-indication à cette mesure, y compris lors de la grossesse. La vaccination ne se substitue, en aucun cas, à la chimioprophylaxie dont elle relaie l'effet protecteur.

- **Information et surveillance médicale**

Les sujets contacts et les sujets appartenant à la même collectivité que le malade devront être informés sur la maladie et les mesures à prendre. Une surveillance médicale des sujets contacts sera instituée pendant les 15 jours suivant l'application des mesures prophylactiques. Les sujets contacts et les sujets appartenant à la même collectivité que le malade devront consulter un médecin si des symptômes évocateurs apparaissent.

- **Mesures inutiles et à éviter** La désinfection rhinopharyngée, le prélèvement rhinopharyngé des sujets contacts sont inutiles. L'éviction scolaire ou l'isolement des sujets contacts n'est pas recommandé. Étant donné la fragilité du méningocoque, la désinfection ou la fermeture d'un établissement, y compris scolaire, sont des mesures tout à fait inutiles et injustifiées.

L'extension des mesures de prophylaxie à des populations plus larges que celles définies ci-dessus doit être évitée. Cette extension n'a pas de justification épidémiologiquement démontrée tout en représentant un coût pour la collectivité.

Ces recommandations ont reçu l'approbation du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section « Prophylaxie des maladies ».

Vous voudrez bien me faire part des difficultés rencontrées dans l'application de cette circulaire.

Le directeur général de la Santé,
Pr J.-F. GIRARD

Notes de la rédaction : Une extension des indications de la rifampicine vient d'être accordée pour la prophylaxie des infections à méningocoques. Un article plus détaillé sur l'épidémiologie et les principes de prévention des infections à méningocoque, sera prochainement publié dans les **Annales de Pédiatrie** (Olivares R, Hubert B. Épidémiologie des infections à méningocoque et prévention des cas secondaires. *Annales de pédiatrie* 1990 ; 37 ; n°4 : 209-218).

BIBLIOGRAPHIE

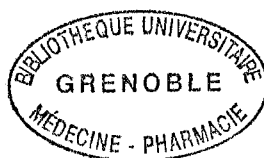
- 1 - Ahmad N., Chapnick E.K. Conjugate polysaccharide vaccine. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, **1999**, :113-133.
- 2 - Ala'aldeen D.A., Stevenson P., Griffiths E., Gorrige A., Irons L., Robinson A., Borriello SP. Immune responses in humans and animals to meningococcal transferrin-binding proteins : implications for vaccine design. *Infect. Immun.*, **1994**, 6 :2984-2990.
- 3 - Andersen S.R., Kolberg J., Hoiby E.A., Namork E., Caugant D.A., Bjune G. Lipopolysaccharide heterogeneity and escape mechanism of *N. meningitidis* : possible consequences for vaccine development. *Microb. Pathog.*, **1997**, 23 :139-155.
- 4 - Apicella M.A., Griffiss J.M., Schneider H. Isolation and characterization of lipopolysaccharides, lipooligosaccharides, and lipid A. *Methods enzymol.*, **1994**, 235 :242-252.
- 5 - Bartoloni A., Norelli F., Ceccarini C., Rappuoli R., Costantino P. Immunogenicity of meningococcal B polysaccharide conjugated to tetanus toxoid or CRM197 via adipic acide dihydrazide. *Vaccine*, **1995**, 13,5,463-470.
- 6 - Bax W., Cluysenaer O., Bartelink A., Aerts P., Ezekowitz A., Van Dijk H. Association of familial deficiency of mannose-binding lectin and meningococcal disease. *Lancet*, **1999**, 354 :1094-1095.
- 7 - Besancenot J.P., Boko M., Oke P.C. Weather conditions and cerebrospinal meningitis in Benin (Gulf of Guinea, West Africa). *Eur. J. Epidemiol.*, **1997**, 13:807-815.
- 8 - Bisror V., Benichou J.J. Méningites purulentes de l'enfant. *Rev. Prat. Med. Gen.*, **1997**, 11:11-15.
- 9 - Boslego J., Garcia J., Cruz C., Zollinger W., Ruiz S., Martinez M., Mays J. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal groupe B (15 :P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine*, **1995**, 13:821-829.
- 10 - Bosmans E., Vimont-Vicary P., Andree F.E., Crooy P.J., Roelants P., Vandepitte J. Protective efficacy of a bivalent (A+C) meningococcal vaccine during a cerebrospinal meningitis epidemic in Rwanda. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* **1998** ; 60 : 297-306.
- 11 - Bourillon A., Doit C., Bingen E. Méningites bactériennes de l'enfant. *Stratégies antibiotiques. Presse Med.*, **1998**, 27 :1183-1186.
- 12 - Cadoz M. Potentiel and limitations of polysaccharide vaccines in infancy. *Vaccine*, **1998**, 16:1391-1395.
- 13 - Canton P., Schmit J.L., Ghanassia J.P. Aspects physiopathologiques des infections à méningocoques. *Med. Mal. Infect.*, **1984**, 14 :43-49.
- 14 - Carmenate T., Mesa C. Silva R. Intranasally immunization of mice using the recombinant Opc protein refolded in vitro. p202 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E. D. K. Paris.
- 15 - Cheesbrough J.S., Morse A.P., Green S.D.R. Meningococcal meningitis and carriage in western Zaïre : A hypoendemic zone related to climate ? *Epidemiol. Infect.*, **1995**, 114:75-92.
- 16 - Connolly M., Noah N. Is group C meningococcal disease increasing in Europe ? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-1996. *Epidemiol. Infect.*, **1999**, 122 : 41-49.
- 17 - Costa E de A. Effectiveness of meningococcal vaccine in brazil. *Int. J. Epidemiol.* **1997**, 26 :681-684.
- 18 - Cubells C.L., Garcia JJG, Martinez J.R., Otin CL.. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a spanish hospital. *Act. Paediatr.*, **1997**, 86:26-29.
- 19 - Cuevas L.E., Kazembe P., Mughogho G.K., Tillotson G.S., Hart C.A. Eradication of nasopharyngeal carriage of *N. meningitidis* in children and adults in rural Africa : a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J. Infect. Dis.*, **1995**, 171:728-731.
- 20 - Danve B., Lissolo L., Guinet F., Boutry E., Speck D., Cadoz M., Nassif X., Quentin millet M.J. Safety and immunogenicity of a *N. meningitidis* group B transferrin binding protein vaccin in adults. p53 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E. D. K. Paris.
- 21 - De Wals P., Dionne M., Douville-Fradet M., Boulianne N., Drapeau J., De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull. World Health Organ.*, **1996**, 74:407-411.
- 22 - Diermayer M., Hedberg K., Hoesly F., Fischer M. Perkins B., Reeves M., Flemming D. Epidemic serogroup B meningococcal disease in Oregon. The evolving epidemiology of the ET-5 strain. *JAMA*, **1999**, 281 :1493-1497.

- 23 - Doit C., Bourillon A., Bingen E. Epidémiologie des germes et de la résistance aux antibiotiques. Presse med., **1998**, 27 :1177-1182.
- 24 - Drabick J.J., Shoemaker D., Saunders A., Brandt B.L., Moran E.E., Zollinger W.D., Phase I study of a meningococcal group B intranasal vaccine comprised of native outer membrane vesicles p172 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E.D.K. Paris.
- 25 - Drabick J.J., Tang D.B., Moran E.E., Trofa A.F., Foster J.S., Zollinger W.D. A randomized, placebo-controlled study of oral cimetidine as an immunopotentiator of parenteral immunization with a group B meningococcal vaccine. *Vaccine*, **1997**, 15 :1144-1148.
- 26 - Duncan A. New therapies for severe meningococcal disease but better outcomes ? *Lancet*, **1997**, 350 :1565-1566.*42
- 27 - El Ahmer O.R., Ogilvie M.M., Mackenzie D.A.C, James V.S., Kremastinou J., Tzanakaki G., Weir D.M., Blackwell C.C. Passive exposure to cigarette smoke and binding of *Neisseria* species to epithelial cells. p85 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E. D. K. Paris.
- 28 - Etienne J., Pic J.J. Le méningocoque et sa pathologie. *Med. Mal. Infect.*, **1984**, 14 :22.
- 29 - Ferstenfeld J, Rytel M. Fulminant meningococemia with high serum level of meningococcal capsular antigen. *JAMA*, **1974**, 227 :1301.
- 30 - Fogarty J., Cafferkey M.T., Moloney A.C. Meningococcal disease in the republic of Ireland : 1995. *Comm. dis. rep.*, **1997**, 7:R9-R13.
- 31 - Frasch C., Zollinger W., Poolman J. Serotypes antigens of *N. meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev. Infect. Dis.*, **1985**, 7 :504-510.
- 32 - Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet C. Manuel de bactériologie clinique volume 2, Edition scientifique Elsevier, Paris, **1994**.
- 33 - Fusco P.C., Michon F., Tai J. Y., Blake M. S. Preclinical evaluation of a novel group B meningococcal conjugate vaccine that elicits bactericidal activity in both mice and nonhuman primates. *J. Infect. Dis.*, **1997**, 175:364-372.
- 34 - Galimand M., Gerbaud G., Guibourdenche M., Riou JY., Courvalin P. High-level chloramphenicol resistance in *N. meningitidis*. *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 24:868-874.
- 35 - Giorgini D., Nassif X., Taha MK. Caractérisation épidémiologique rapide de *N. meningitidis* par réaction de polymérisation en chaîne à partir des prélèvements biologiques. *Presse med.*, **1997**, 26:1516-1519.
- 36 - Girard J.F. Prophylaxie des infections à méningocoques, circulaire DGS/PGE/1 C du 5 février 1990. *Bull. Epid. Heb.* **1990**, 7 :25-27.
- 37 - Goldblatt D. Recent developments in bacterial conjugate vaccines. *J. Med. Microbiol.*, **1998**, 47:563-567.
- 38 - Guibourdenche M., Lambert T., Courvalin P., Riou J.Y. Epidemiological survey of *N. meningitidis* susceptibility to penicilline G in France. *Path. Biol.*, **1997**, 45:729-736.
- 39 - Haneberg B., Bakke H., Huynh P.N., Haugen I.L., Holst J., Aaberge I.. Intranasal group B meningococcal outer membrane vesicle (OMV) vaccines : studies on refinement of the immunization schedule p173 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E. D. K. Paris.
- 40 - Harrison Lee H. The Worldwide prevention of meningococcal infection. *JAMA*, **1995**, 273:419-421.
- 41 - Hassan J., Massougbdji A., Chippaux JP., Massit B., Josse R. Meningococcal immunisation and protection from epidemics. *Lancet*, **1998**, 352:407-408.
- 42 - Hibberd ML, Sumiya M., Summerfield JA., Booy R., Levin M. Meningococcal research group. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet*, **1999**, 353 :1049-1053.
- 43 - Hubert B.,Caugant D.A..Evolution récente des infections à méningocoque en Europe. *Bul. Eur. Mal. Trans.*, 1997,2 : 69-71.
- 44 - Idänpään-Heikkilä I., Mutttilainen S., Wahlström E., Saarinen L., Mäkelä PH. The antibody respons to a prototype liposome vaccine containing *N. meningitidis* outer membrane proteine P1 produced in *Bacillus subtilis*. *Vaccine*, **1995**, 13:1501-1508.
- 45 - Idänpään-Heikkilä I., Wahlström E., Mutttilainen S., Nurminen M., Käyhty H., Sarvas M., Mäkelä P.H. Immunization with meningococcal class 1 outer membrane proteine produced in *Bacillus subtilis* and reconstituted in the presence of Zwittergent or Triton X-100. *Vaccine*, **1996**, 14:886-891.
- 46 - Imrey P.B., Jackson L.A., Ludwinski P.H. Outbreak of sérogrupe C meningococcal disease associated with campus bar patronage. *J. Epidemiol.*, **1996**, 143 :624-630.
- 47 - Infante J.F., Sifontes S., Cuevas I., Caro E., Farinas M., Gutierrez M.. VA-MENGOC B/C protects mice against *N. meningitidis* group A infection p165 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, **1998**. Edition E.D.K.Paris.

- 48 - INSERM Expertise collective. Les méningites bactériennes. Stratégie de traitement et de prévention, Edition INSERM, Paris, 1996.
- 49 - Jackson C. L., Schuchat A., Reeves M., Wenger J.D. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. *JAMA*, 1995, 273:383-389.
- 50 - Keundjian A. Production de polysides meningococciques vaccinaux après culture en masse. Mémoire pour le DEA, Travail effectué au service de biologie moléculaire de l'IMTSSA, 1981. *Med. Mal. Infect. Rev.*, 1984, 14, (numéro spécial) :21.
- 51 - Koeck J.L., Cavallo J.D., Fabre R., Crenn Y., Chapalain J.C., Meyran M. Intérêt de l'E-Test dans la détermination de la sensibilité aux antibiotiques de *N. meningitidis*. *Path. Biol.*, 1994, 42:465-467.
- 52 - Koumaré B., Achtman M., Bougoudogo F., Cisse M., Wang JF. Epidémiologie moléculaire de la méningite à méningocoque au Mali : isolement d'un nouveau variant (P1.y) de la protéine de classe 1. *Bull. World Health Organ.*, 1996, 74:375-379.
- 53 - Kremastinou J., Tzanakaki G., Vakalis N., Velonaki A. Les cas de *N. meningitidis* en Grèce. *Eurosurveillance*, 1997, 2:78.
- 54 - Kwara A., Adegbola R.A., Corrah P.T., Weber M., Achtman M., Morelli G., Greenwood B.M. Meningitis caused by a serogroup W135 clone of the ET-37 complex of *N. meningitidis* in West Africa. *Trop. Med. Int. Health*, 1998, 3:742-746.
- 55 - Lapeyssonnie L. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Bull. World Health Organ.* 1963, 28 : 1-114.*73
- 56 - Leach A., Twumasi P.A., Kumah S., Banya W.S., Greenwood B.M. Induction of immunologic memory in gambiai children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J. Infect. Dis.*, 1997, 175 :200-204.
- 57 - Lennon D, Gellin B, Hood D, Voss L, Heffernan H, Thakur S. Successful intervention in a group A meningococcal outbreak in Auckland, New Zealand. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, 11 : 617-623.
- 58 - Lepow M.L. Meningococcal vaccines. *Vaccines*, second edition, 1994, :503-515.
- 59 - Lucas C. Syndrome méningé. Orientation diagnostique et conduite à tenir. *Impact internat*, 1995, :51-55.
- 60 - MacDonald N., Halperin S., Law B., Forrest B., Danzig L., Granoff D. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers. *JAMA*, 1998, 280 :1685-1689.
- 61 - Maiden M., Spratt B. Meningococcal conjugate vaccines : new opportunities and new challenges. *Lancet*, 1999, 354 :615-616.
- 62 - Marchou B., Picot N., Massip P. La vaccination du voyageur. *Ann. Med. Interne*, 1998, 149 :332-339.
- 63 - Martin D., Cadieux N., Hanel J., Brodeur B.R. Highly conserved *N. meningitidis* surface protein confers protection against experimental infection. *J. Exp. Med.* 1997, 185 :1173-1183.
- 64 - Martin D., Walker S., Baker M., Lennon D. New Zealand epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B :4:P1.4. *J. Infect. Dis.*, 1998, 177:497-500.
- 65 - Meyran M., Buisson Y., Desfontaine M. Actualités des immunisations dans les armées : nécessité d'une adaptation continue des vaccinations contre la méningite cérébro-spinale, la thyroïde et l'hépatite A. *Ann. Gastroentérol. Hépatol.*, 1994, 30:227-231.
- 66 - Milagres L.G., Ramos S.R. Immune response of brazilian children to *N. meningitidis* B outer membrane protein vaccine : comparaison with efficacy. *Infect. Immun.*, 1994, 62 :4419-4424.
- 67 - Miller M., Wenger J., Rosenstein N., Perkins B., Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1999, 18 :1051-1059.
- 68 - Moe G., Tan S., Granoff D. Differences in surface expression of NspA among Neisseria meningitidis group B strains. *Infect. Immun.* 1999, 67 :5664-5675.
- 69 - Moe G.R., Tan S., Granoff D.M. Molecular mimetics of polysaccharide epitopes as vaccine candidates for prevention of *N. meningitidis* serogroupe B disease. *Immunol. Med. Microbiol.*, 1999, 26 :209-226.
- 70 - Moore K.A. Osterholm M. Meningococcal disease and public health practice : a complicated road map. *JAMA*, 1998, 279 : 472-473.
- 71 - Moraes J.C., Perkins B.A., Camargo M.C.C. Protective efficacy of a serogroupe B meningococcal vaccine : methodological pitfalls. *Lancet*, 1992, 340 :1074-1078.
- 72 - Nassif X. A furtive pathogen revealed. *Science*, 2000, 287 : 1767-1768.
- 73 - Nassif X. Le vaccin antiméningococcique : mythe et réalité. *Arch. Pédiatr.*, 1999, 6, suppl III :647-649.
- 74 - Nelson R.S., Morin C.A., Carttler M.L. et al. Meningococcal disease - New England, 1993-1998. *JAMA*, 1999, 282 :1324-1326.
- 75 - Nicolas P., Parzy D., Martet G. Pulsed-field gel electrophoresis analysis of clonal relationships among *N. meningitidis* A strains from different outbreaks. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, 16:541-543.
- 76 - Niel L., Lamarque D., Coué JC., Soarès JL., Milleliri JM., Boutin JP., Rey J.L. Chronique d'une épidémie annoncée de méningite à méningocoques (Goma, Zaïre, Août 1994). *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1997, 90:299-302.

- 77 - Nizou J.Y., Cavallo J.D., Crenn Y., Bartoli M., Meyran M. Activité bactéricide in vitro de sept antibiotiques et de quatre associations sur *N. meningitidis*. Path. Biol., **1994**, 42:393-398.
- 78 - Noronha C.P., Struchiner C.J., Holloran M.E. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil : a case control study. Int. J. Epidemiol., **1995** ; 24 :1050-1057
- 79 - O'Brien S.J., Smart L.E. Les infections à méningocoque en Ecosse, 1995 à 1997. Eurosurveillance, **1997**, 2:76-77.
- 80 - Parkhill J., Achtman M., James K.D., Bentley S.D., Churcher C., Barrell B.G. et al. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *N. meningitidis* Z2491. Nature, 2000, 404 : 502-505.
- 81 - Peeters C.C.A.M., Rumke H.C., Sundermann L.C., Rouppe van der Voort E.M., Poolman J.T., et al. Phase I clinical trial with a hexavalent PorA containing meningococcal outer membrane vesicle vaccine. Vaccine, **1996**, 14:1009-1015.
- 82 - Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. Drugs, **1998**, 55: 347-366.
- 83 - Peltola H. Emergency or routine vaccination against meningococcal disease in Africa. Lancet, **2000**, 355 :3.
- 84 - Perrocheau A., Levy-bruhl D. Les infections à méningocoque en France en 1997. Bull Epidemiol. Ann., **1999**, 2:135-138.
- 85 - Pinel J., Varaine F., Fermon F., Marchant G., Maritoux J. Des faux vaccins antiméningocoques lors d'une épidémie de méningite au Niger. Phénomène isolé ou généralisé de circuits criminels ?. Med. Mal. Infect., **1997**, 27:563.
- 86 - Pinner R.M et al, Epidemic meningococcal disease in Nairobi , Kenya, 1989. J. infect. Dis. **1992**; 166 : 359-364.
- 87 - Pizza M., Scarlato V., Masignani V., Giuliani M.M., Rappuoli R. et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcal by whole-genome sequencing. Science, **2000**, 287 : 1816-1820.
- 88 - Plested J. Makepeace C., Jennings M., Gidney M., Lacelle S., Brisson J.R., Cox A., Martin A., Bird A.G., Tang C., Mackinnon F., Richards J., Moxon E.R. Conservation and accessibility of an inner core lipopolysaccharide epitope of *N. meningitidis*. Infect. Immun., **1999**, 67 :5417-5426.
- 89 - Pon R. A., Lussier M., Yang Q.L., Jennings H.J. N-propionylated group B meningococcal polysaccharide mimics a unique bactericidal capsular epitope in group B *N. meningitidis*. J. Exp. Med., **1997**, 185:1929-1938.
- 90 - Porro M., Velucchi M., Rustici A., Meazza C., Villa P., Ghezzi P., Tsai C.M. Neisseria meningitidis LPS behaves in vivo as a T-cell dependant antigen : implications for development of a target vaccine for prevention of bacteremia and endotoxemia. P56 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E.D.K. Paris.
- 91 - Quagliarello V.J., Wispelwey B., Long W.J., Scheld W ;M. Recombinant human interleukin-1 induces meningitis and blood-brain barrier injury in the rat. J Clin. Invest, **1991**, 87 :1360-1366.
- 92 - Racoosin J., Diaz P.S., Samala U., Clark B., Freedman D. Serogroupe Y meningococcal disease- Illinois, Connecticut, and Selected Areas, United States, 1989-1996. Morb. Mortal. Wkly Rep., **1996**, 45:1010-1013.
- 93 - Racoosin J., Whitney C., Conover C., Diaz P. Serogroup Y meningococcal disease in Chicago, 1991-1997. JAMA, **1998**, 280 :2094-2098.
- 94 - Ramsay M., Kaczmarski E., Rush M., Mallard R., Farrington P. Changing patterns of case ascertainment and trends in meningococcal disease in England and Wales. Comm. dis. rep. Rev., **1997**, 7:R49-R54.
- 95 - Rawte P., Brown S., Jamieson F., Ryan A. Casa report. Neisseria meningitidis serogroup A in Ontario. Can. Commun. Dis. Rep. , **1997**, 23 :141-142.
- 96 - Riou J.Y., Dijibo S., Sangare L., Lombart J.P., Fagot P., Chippaux J.P., Guibourdenche M. A predictable comeback : the second pandemic of infections caused by *N. meningitidis* serogroupe A subgroup III in Africa, 1995. Bull. World Health Organ., **1996**, 74:181-187.
- 97 - Riou J.Y., Guibourdenche M. Méthodes de laboratoire : *Neisseria* et *Branhamella*. Institut pasteur, Paris **1993**.
- 98 - Robbins J .B., Towne D. W., Gotschlich E., Schneerson R., « love's labour lost » : failure to implement mass vaccination against group A meningococcal meningitidis in sub-Saharan Africa, Lancet, sept **1997**, 350 (20) : 880-882.
- 99 - Rosenqvist E., Hoiby E.A. Human antibody response to meningococcal outer membrane antigens after three dose of norwegian group B meningococcal vaccine. Infect. Immun., **1995**, 63 :4642-465.
- 100 - Salmaso S., Mastrantonio P., Scuderi G., Congiu M.E., Stroffolini T., Pompa M.G., Squarcione S. Pattern of bacterial meningitis in Italy, 1994. Eur. J. epidemiol., **1997**, 13:317-321.
- 101 - Schaad U.B., Kaplan S.L., McCracken G.H. Steroid therapy for bacterial meningitis. Clin. Infect. Dis., **1995**, 20 :685-690.

- 102 - Smith O.P., White B., Vaughan D., Rafferty M., Claffey L., Lyons B., Casey W. Use of proteine-C concentrate, heparine, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet*, **1997**, 350 :1590-1593.
- 103 - Steeghs L., Kuipers B., Jan Hamstra H, Kersten G., Van Alphen L., Van Der Ley P. Immunogenicity of outer membrane proteins in a lipopolysaccharide deficient mutant of *N. meningitidis* :influence of adjuvants on the immune response. *Infect. Immun.* **1999**, 67 :4988-4993.
- 104 - Tappero J.W., Lagos R., Ballesteros A.M., Plikaytis B., Williams D., Perkins B. et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer membrane protein meningococcal vaccines : a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*, **1999** ; 281 :1520- 1527.
- 105 - Tapsall J., Munro R., Mercer J. Meningococcal surveillance, Australia, 1997. p102 in abstract of the eleventh international pathogenic *Neisseria* conference, Paris, **1998**. Edition E.D.K. Paris.
- 106 - Tettelin H., Saunders N.J., Hiedelberg J., Jeffries A.C., Nelson K.E., Venter J.C. et al . Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science*, **2000**, 287 : 1809-1815.
- 107 - Tikhomirov E., Santamaria M., Esteves K. Meningococcal disease : public health burden and control. *World Health Stat. Q.*, **1997**, 50 :170-177.
- 108 - Twumasi P., Kumah S., Leach A., O'Dempsey T., Ceesay S., Todd J., Greenwood B.M.. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in african infants. *J. Infect Dis.*, **1995**, 171 :632-638.
- 109 - Van Deuren M., Brandtzaeg P., Van Der Meer J. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin. Microbiol. Rev.*, **2000**, 13 :144-166.
- 110 - Van Esso, Fontanals D., Vriz S., Morera MA. Juncosa T., Latorre C., Duran M. *Neisseria meningitidis* strains decreased susceptibility to penicillin. *Paediatr. Infect. Dis. J.*, **1987**, 6 :438-439.
- 111 - Van Looveren M., Vandamme P., Hauchecorne M., Wijdooghe M., Carion F., Goossens H. Molecular epidemiology of recent belgian isolates of *N. meningitidis* serogroup B. *J. Clin. Microbiol.*, **1998**, 36 :2828-2834.
- 112 - Van Steenberghe J.E., Kraayeveld A.G., Spanjaard L. Campagne de vaccination contre les infections à méningocoque dans une région rurale des Pays-Bas - Janvier 1998. *Eurosurveillance*, **1999**, 4:18-21.
- 113 - Veeken H., Ritmeijer K., Hausman B. Priority during a meningitis epidemic : vaccination or treatment ?. *Bull. World Health Organ.*, **1998**, 76:135-141.
- 114 - Vogel U., Claus H., Frosch M. Rapid serogroup switching in *N. meningitidis*. *N. Engl. J ; Med.* **2000**, 342 :219-220.
- 115 - Wenger J. Serogroup B meningococcal disease. *JAMA*, **1999**, 281 :1541-1542.
- 116 - Westendorp R., Hottenga J., Slagboom P. Variation in plasminogen-activator-inhibitor-1 gene and risk of meningococcal septic shock. *Lancet*, **1999**, 354 :561-563.
- 117 - Westendorp R., Langermans J., Huizinga T., Elouali A., Verweij C., Boomsma D., Vandembrouke Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*, **1997**, 349 :170-173.
- 118 - Whalen C.M., Hockin J.C., Ryan A., Ashton F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. *JAMA*, **1995**, 273:390-394.
- 119 - Woods C., Armstrong G., O Sackey S., Tetteh C., Bugri S., Perkins B., Rosenstein N.E. Emergency vaccination against epidemic meningitis in Ghana :implications for the control of meningococcal disease in West Africa. *Lancet*, **2000**, 355 :30-33.
- 120 - Anonyme. Control and prevention of Meningococcal Disease and Control and Prevention of Serogroup C Meningococcal Disease : Evolution and Management od Suspected Outbreaks. CDC, Recommendations and reports, US department of health and human service, **1997**, 46, RR-5.
- 121 - Anonyme. La méningite au Tchad. *Wkly epidemiol. Rec.*, **1998** ; 17 :125-126.
- 122 - Anonyme. La méningite cérébrospinale en Afrique. *Wkly Epidemiol. Rec.*, **1996**, 42 :318-319.
- 123 - Anonyme. Pasteur Mérieux MSD. Meningococcal A+C vaccine, MSD, Lyon.
- 124 - Anonyme. Sept millions de doses de vaccin pour lutter contre la méningite lors de la saison prochaine. Communiqué de l'OMS, 9 décembre **1997**.
- 125 - Anonyme. Serogroupe Y meningococcal disease - Illinois, Connecticut, and selected areas, United States, 1989-1996. *JAMA*, **1996**, 276 :1866-1867.
- 126 - Anonyme. Vaccins antiméningococciques groupes A et C. *Wkly Epidemiol. Rec.*, **1999**, 74 :297-303.



Sites internet consultés

<http://www.phls.co.uk/facts/meni-t03.htm>. Public Health Laboratory Service - Fact and Figure, 2 août 1999

<http://www.who.int> (Organisation Mondiale de la Santé)

<http://www.cdc.gov> (Center for Disease Control)

<http://www.nfid.org/conferences>

<http://www.pasteur.fr> (Laboratoire Pasteur)

Thèses consultées

Miguet S. Les spondylodiscites, les méningites et les épidurites bactériennes iatrogènes. Thèse médecine soutenue à Grenoble le 27 avril 1999.

Karbassi L. *Streptococcus pneumoniae* : mécanisme et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques. Perspectives thérapeutiques et vaccinales à l'aube de l'an 2000. Thèse pharmacie soutenue à Grenoble le 21 mai 1999.

Brion JP. Rôle de la voie finale du complément lors des infections méningococciques. Etude in vitro d'un modèle de bactéricidie. Thèse médecine soutenue à Grenoble le 23 septembre 1987.

